

Progetto LaSER Lotta alla sepsi in Emilia-Romagna

Razionale, obiettivi, metodi
e strumenti

Progetto LaSER

Lotta alla sepsi in Emilia-Romagna

Razionale, obiettivi, metodi
e strumenti

Il documento è stato redatto da

Maria Luisa Moro

Davide Resi

Angela Peghetti

Rita Melotti

nell'ambito del Progetto Lotta alla sepsi in Emilia-Romagna - LaSER dell'Area di programma Rischio infettivo dell'Agenzia sanitaria regionale sviluppato nell'ambito del PRI E-R, Agenzia sanitaria regionale, Regione Emilia-Romagna.

Il documento è stato rivisto e condiviso da

Roberto Baricchi Azienda ospedaliera di Reggio Emilia

Fabio Caramelli Azienda ospedaliero-universitaria di Bologna

Antonella D'Errico Azienda USL di Parma

Alfonso Giovannitti Azienda USL di Bologna

Massimo Girardis Azienda ospedaliero-universitaria di Modena

Patrizia Marchegiano Azienda ospedaliero-universitaria di Modena

Giovanni Pinelli Azienda USL di Modena

Gabriela Sangiorgi Azienda ospedaliero-universitaria di Bologna

Fabio Tumietto Azienda ospedaliero-universitaria di Bologna

Marco Zanello Azienda USL di Bologna

La collana Dossier è curata dal Sistema comunicazione, documentazione, formazione dell'Agenzia sanitaria regionale dell'Emilia-Romagna

responsabile Marco Biocca

redazione e impaginazione Federica Sarti

Stampa Regione Emilia-Romagna, Bologna, marzo 2007

Copia del volume può essere richiesta a

Federica Sarti - Agenzia sanitaria regionale dell'Emilia-Romagna - Sistema CDF

viale Aldo Moro 21 - 40127 Bologna

e-mail fsarti@regione.emilia-romagna.it

oppure può essere scaricata dal sito Internet

http://asr.regione.emilia-romagna.it/wcm/asr/collana_dossier/doss143.htm

Chiunque è autorizzato per fini informativi, di studio o didattici, a utilizzare e duplicare i contenuti di questa pubblicazione, purché sia citata la fonte.

Indice

Sommario	5
1. Progetto LaSER. Lotta alla sepsi in Emilia-Romagna	7
1.1 Le motivazioni	7
1.2. Gli strumenti	8
1.3. Gli interventi	9
1.4. Modalità di ricerca e valutazione delle evidenze scientifiche a supporto del progetto	14
2. Le dimensioni del problema	17
2.1. Definizioni	17
2.2. Epidemiologia della sepsi	19
3. Evidenze scientifiche a supporto del progetto LaSER: interventi efficaci a ridurre la mortalità nei pazienti con sepsi	25
3.1. Rianimazione iniziale nel paziente con sepsi grave e shock settico	25
3.2. Diagnosi	33
3.3. Controllo del focolaio infettivo	35
3.4. Antibioticoterapia	37
3.5. Controllo dell'acidosi metabolica	40
3.6. Controllo della glicemia	41
3.7. Steroidi	42
3.8. Ventilazione meccanica in corso di ALI/ADRS indotte dalla sepsi	45
3.9. Proteina C attivata (Drotrecogin alpha [attivato] - Xigris)	49
Allegati	53
Allegato A. Proteina C attivata (Drotrecogin alpha [attivato] - Xigris). Approfondimento sulle evidenze scientifiche disponibili	55
Allegato B. Glossario	63
Allegato C. Strategie di ricerca e articoli valutati	65
Bibliografia	101

Sommario

La sepsi rappresenta una condizione clinica relativamente frequente, di difficile gestione, associata a una mortalità molto elevata quando si accompagna a insufficienza d'organo (sepsi grave, 20-5%) o a uno stato shock (shock settico, 40-70%).

Adottando tempestivamente strategie di provata efficacia è possibile ridurre in modo significativo la mortalità ad essa associata. Negli ultimi anni sono stati proposti interventi atti a migliorare il riconoscimento precoce e il trattamento di questa sindrome.

Per questo motivo l'Agenzia sanitaria regionale dell'Emilia-Romagna ha avviato, nell'ambito del Programma Ricerca e innovazione PRI E-R, il progetto Lotta alla sepsi in Emilia-Romagna LaSER, con l'obiettivo di promuovere il trasferimento nella pratica degli interventi efficaci a ridurre l'impatto sulla mortalità, attraverso:

- il monitoraggio continuo delle innovazioni tecnologiche, organizzative e gestionali relative alla sepsi;
- la promozione della loro diffusione attraverso programmi di formazione e di audit clinico;
- la valutazione dell'impatto degli interventi;
- la valutazione del profilo rischio/beneficio degli interventi farmacologici.

Gli interventi che il progetto si propone di trasferire nella pratica clinica del Sistema sanitario regionale sono in particolare:

- il riconoscimento tempestivo;
- la diagnosi microbiologica;
- l'inizio tempestivo della terapia antibiotica;
- l'attuazione di una rianimazione precoce.

Questi interventi si applicano a tutti i pazienti con sepsi, ovunque ricoverati.

Per individuare le evidenze scientifiche a supporto del progetto, la metodologia adottata è stata quella di utilizzare le raccomandazioni delle più autorevoli linee guida integrandole con gli studi pubblicati nel periodo successivo alla loro redazione (dal 2003 al giugno 2006).

I principali suggerimenti sono infine integrati da schemi o algoritmi di trattamento che permettono un'applicazione immediata delle raccomandazioni riportate.

1. Progetto LaSER. Lotta alla sepsi in Emilia-Romagna

Il Progetto LaSER è stato avviato dall'Agenzia sanitaria regionale nell'ambito del Programma Ricerca e innovazione (PRI E-R), con l'obiettivo di promuovere il trasferimento nella pratica di interventi assistenziali di provata efficacia nel ridurre la mortalità attribuibile alla sepsi grave.

1.1. Le motivazioni

Le motivazioni alla base del progetto sono le seguenti (vedi *L'informazione in pillole*, n. 30/2006 http://asr.regione.emilia-romagna.it/wcm/asr/collana_pillole/pill030.htm).

- La sepsi è una condizione relativamente frequente (1,5-2,4 casi ogni 1.000 abitanti), che si presenta come conseguenza di numerose patologie infettive, che frequentemente interessano vari distretti causando infezioni del torrente sanguigno, infezioni delle basse vie respiratorie e infezioni addominali. Quando la sepsi si accompagna ad insufficienza d'organo (sepsi grave) o a uno stato di shock settico, ha una letalità molto elevata (20-50% nella sepsi grave, 40-70% nello shock settico).
- Negli ultimi anni sono stati sperimentati interventi di natura organizzativa, comportamentale e farmacologica in grado di modificare in modo significativo il rischio di morte nei pazienti che hanno sviluppato sepsi grave. Tali interventi non sono tuttavia ancora parte integrante costante dell'operatività del Servizio sanitario regionale.
- È inoltre possibile prevenire una quota significativa di sepsi gravi, conseguenti a infezioni acquisite in ospedale o in altre strutture sanitarie e socio-sanitarie, attraverso il trasferimento nella pratica clinica di misure preventive di efficacia dimostrata.

Il Progetto LaSER si propone quindi di ridurre la mortalità attribuibile alla sepsi grave attraverso:

- la diffusione di interventi assistenziali efficaci a ridurre l'impatto sulla mortalità, quando la sepsi grave si sia già instaurata;
- la diffusione di interventi assistenziali efficaci a prevenire l'insorgenza di sepsi gravi correlate a pratiche assistenziali.

Questo secondo obiettivo sarà oggetto di un documento specifico in preparazione e non è quindi affrontato in questa sede.

1.2. Gli strumenti

Gli strumenti che il Progetto LaSER si propone di utilizzare per promuovere la diffusione degli interventi di provata efficacia sono:

- il monitoraggio continuo delle innovazioni tecnologiche, organizzative e gestionali relative alla sepsi, attraverso la sistematica revisione della letteratura (RCTs, revisioni sistematiche, rapporti di *technology assessment*) e la formulazione di raccomandazioni specifiche da parte di un *panel* regionale;
- la promozione della diffusione delle raccomandazioni nel SSR attraverso interventi specifici, quali:
 - programmi di formazione mirati a promuovere una maggiore sensibilizzazione al problema e la conoscenza degli interventi efficaci. L'Agenzia sanitaria ha messo a punto un pacchetto formativo con l'obiettivo di creare un gruppo di formatori (i cosiddetti *Team* sepsi) a livello regionale, che a loro volta organizzeranno corsi in ogni Azienda sanitaria utilizzando il pacchetto predisposto e diventeranno gli esperti locali per fornire supporto operativo ai programmi di lotta alla sepsi;
 - messa a punto di programmi e strumenti di *audit* clinico dei processi assistenziali attuali, nonché dell'adesione ai nuovi programmi e dei loro risultati;
- la valutazione dell'impatto degli interventi mediante:
 - l'integrazione delle fonti informative correnti (quali la scheda nosologica di dimissione e i dati di laboratorio), per quantificare l'entità del fenomeno sepsi grave in ospedale;
 - l'istituzione di un *database* clinico su tutti i pazienti con sepsi grave ricoverati in terapia intensiva;
 - la valutazione del miglioramento delle conoscenze sulla gestione della sepsi, prima e dopo l'intervento formativo;
 - la conduzione di programmi di audit clinico, per valutare l'adesione alle pratiche assistenziali standard, in reparti diversi dalla terapia intensiva;
- la valutazione, nell'operatività del Sistema sanitario regionale, del profilo rischio-beneficio degli interventi farmacologici, soprattutto qualora le valutazioni di efficacia siano incerte o incomplete.

1.3. Gli interventi

I principali interventi efficaci a ridurre il rischio di morte nei pazienti con sepsi grave si possono dividere in due grandi categorie.

- Interventi già noti, che sono stati proposti con modalità di esecuzione diverse o semplicemente riproposti all'attenzione dei clinici, perché non sufficientemente adottati nella pratica clinica. Essi comprendono:
 - il riconoscimento tempestivo della sepsi e della eventuale presenza di insufficienza d'organo e l'attuazione di una rianimazione precoce con obiettivi definiti da raggiungere nelle prime 6 ore (la cosiddetta *Early Goal Directed Therapy*) (Tabella 1);
 - la diagnosi tempestiva del focus infettivo, mediante esecuzione di emocolture e colture di materiali prelevati da altri siti, prima dell'istituzione della terapia antibiotica, e la diagnostica per immagini o ultrasuoni. Questo consente il controllo (drenaggio, asportazione, rimozione) del focolaio infettivo, ove appropriato. Si tratta di interventi ampiamente noti, ma vi sono numerose evidenze di non adesione nella pratica, soprattutto per quanto concerne la corretta esecuzione delle emocolture;
 - inizio tempestivo dell'antibioticoterapia (entro la prima ora) e appropriata scelta delle molecole da utilizzare sulla base del tipo di paziente, dell'epidemiologia locale e della sede sospetta di infezione;
 - nei pazienti in shock settico, la somministrazione di corticosteroidi a basse dosi (idrocortisone 200-300 mg/die) per 7 giorni riduce la mortalità, se affetti da insufficienza corticosurrenale relativa (definita come un aumento della cortisolemia $<9 \mu\text{g/dl}$, dopo stimolazione con ormone adrenocorticotropo) (Annane *et al.*, 2002);
 - il controllo della glicemia (a livelli compresi fra 80 e 110 mg/dl) attraverso un protocollo nutrizionale appropriato, l'utilizzo preferenziale della nutrizione per via enterale e, ove necessario, la somministrazione di insulina riducono la mortalità in pazienti critici chirurgici degenti in terapia intensiva per almeno 5 giorni (van der Berghe *et al.*, 2001) e in pazienti medici, anche in questo caso però solo se degenti per più di 3 giorni (van der Berghe *et al.*, 2006). Non sono ad oggi stati pubblicati dati rilevati specificamente nei pazienti settici;
 - in corso di ALI/ARDS, evitare una ventilazione ad alti volumi correnti associati ad alte pressioni di *plateau* riduce il rischio di morte (The Acute Respiratory Distress Syndrome, 2000).
- Nuove tecnologie
 - Il *trial* clinico controllato PROWESS (Bernard *et al.*, 2001) ha dimostrato che in unità di terapia intensiva e in pazienti attentamente selezionati, quali pazienti adulti con sepsi grave ad alto rischio di morte (definiti come pazienti con almeno due insufficienze d'organo secondo l'EMEA o un punteggio APACHE II >25 secondo l'FDA), nei quali il trattamento possa essere iniziato entro 24 ore dall'esordio delle insufficienze d'organo e che non presentino condizioni che

aumentano il rischio di complicanze emorragiche, il trattamento con Drotrecogin alpha (attivato) può ridurre il rischio di morte. Questo risultato non è stato tuttavia confermato da un secondo *trial* mirato a pazienti a basso rischio di morte (Abraham *et al.*, 2005), che aveva però arruolato anche un gruppo di pazienti con APACHE >25, e da una recente meta-analisi, che ha combinato i risultati di questi due *trial* clinici (Friedrich, 2006).

- Sono stati sperimentati numerosi altri farmaci attivi nell'interferire con le vie patogenetiche della sepsi (anticorpi antiendotossina; antagonisti del TFN e IL-1; blocco del fattore tissutale; antitrombina III; antagonista recettore della bradichinina; inibitori della ciclossigenasi; antagonisti di PAF): gli studi effettuati non ne hanno dimostrato l'efficacia nel ridurre la mortalità in pazienti settici (Russel, 2006).

Quali interventi?

Noti ma riproposti

- Riconoscimento tempestivo della sepsi grave, diagnosi accurata di focus infettivo, antibiotico terapia empirica e *Early Goal Directed Therapy*: sono gli interventi più efficaci.
- Corticosteroidi a basso dosaggio, controllo della glicemia e ventilazione a bassi volumi: possono essere utili in pazienti selezionati.

Nuove tecnologie

- Nuovo farmaco mirato a contrastare la risposta procoagulante nella sepsi (Drotrecogin alpha attivato): può essere utile in casi attentamente selezionati, in associazione alla migliore terapia standard e nelle prime 24 ore dall'insorgenza della sepsi grave.

La riduzione della mortalità attesa per ciascuno degli interventi citati viene riportata in Tabella 1. L'*Early Goal Directed Therapy* si applica a tutti i pazienti con sepsi grave, mentre gli altri interventi interessano solo alcuni sottogruppi di pazienti.

Tabella 1. Riduzione attesa della mortalità in pazienti con sepsi grave

Intervento	Quali pazienti	Mortalità [°] /100		RAA% [^]	NNT [§]
		Trattati	Non trattati		
<i>Early Goal Directed Therapy</i>	Pazienti in sepsi severa o shock settico.	33	49	16	6
Corticosteroidi a basso dosaggio	Pazienti in shock settico, non rispondenti a test ACTH	53	63	10	10
Controllo della glicemia con insulina	Chirurgici in UTI, degenza >5 gg	17	26	9	10
	Medici in UTI, degenza >3 gg	43	52	9	10
Ventilazione meccanica a bassi volumi	ALI/ARDS	31	40	9	11
Proteina C attivata	Pazienti con APACHE \geq 25 *	31	44	13	8
	Pazienti con APACHE \geq 25 **	29	25	n.s. ^^	
	Pazienti con \geq 2 insuff. organo *	26	34	7	13
	Pazienti con \geq 2 insuff. organo **	21	22	n.s. ^^	

Legenda

- ° Mortalità a 28 giorni in tutti i casi tranne che nello studio sul controllo della glicemia con insulina in pazienti chirurgici critici, ove viene riportata la mortalità intraospedaliera.
- ^ RAA% = riduzione del rischio assoluto di morte come proporzione del rischio di morte complessivo (mortalità nei non trattati - mortalità nei trattati / mortalità nei non trattati * 100).
- § NNT = *number needed to treat* = n. di pazienti da trattare per prevenire un decesso.
- ^^ Riduzione statisticamente non significativa.
- * Studio PROWESS (Bernard *et al.*, 2001).
- ** Studio ADDRESS (Abraham *et al.*, 2005).

La riduzione di mortalità conseguente all'adozione contemporanea di questi interventi nella pratica clinica, in aggiunta a quelli che dovrebbero comunque rappresentare uno standard di cura in tutti i pazienti con sepsi grave o shock settico, è stata valutata per ora in un numero limitato di studi su un numero ridotto di pazienti, ma con risultati che sembrano positivi sia in termini di miglioramento dell'adesione alle misure raccomandate (Shapiro *et al.*, 2006), sia in termini di riduzione della mortalità (Gao *et al.*, 2005; Kortgen *et al.*, 2006).

Questi interventi presentano differenti gradi di fattibilità e sicuramente richiedono strategie diverse per essere attuati: l'adozione di interventi farmacologici è sicuramente la strategia più semplice, mentre gli interventi comportamentali e organizzativi, come quelli necessari per assicurare la diagnosi tempestiva e la rianimazione precoce, sono sicuramente più complessi. Questi ultimi sono però anche quelli che hanno un'efficacia maggiore, in quanto si applicano a tutti i pazienti con sepsi grave.

Il progetto LaSER si propone di creare le condizioni per il trasferimento nella pratica clinica del Servizio sanitario regionale degli interventi elencati in Tabella 2; questi interventi standard si applicano a tutti i pazienti con sepsi grave, ovunque ricoverati. In sottogruppi selezionati di pazienti con sepsi grave/shock settico, che, nonostante gli interventi standard, necessitano di ricovero in terapia intensiva, può essere utile affiancare gli interventi aggiuntivi indicati in Tabella 3.

Tabella 2. Interventi promossi nell'ambito del Progetto LaSER, validi per tutti i pazienti con sepsi grave

Intervento	Condizioni necessarie per l'introduzione					
	Quali operatori "bersaglio"	Sensibilizzaz. e formazione	Modifiche organizzative	Interazione tra professionisti	Definizione di percorsi diagnostico-terapeutici	Strumenti per promuovere adesione (audit clinico, ecc.)
Diagnosi tempestiva di sepsi	Tutti i reparti	sì	Esami di laboratorio necessari in urgenza h24 e festivi	Professionisti dei diversi reparti e rianimatori	sì	sì
Diagnosi microbiologica accurata	Tutti i reparti	sì	Esami di laboratorio necessari in urgenza h24 e festivi	Professionisti dei diversi reparti e microbiologi	sì	sì
Trattamento antibiotico tempestivo ed efficace	Tutti i reparti	sì		Professionisti dei diversi reparti e infettivologi	sì	sì
Controllo del focolaio	Tutti i reparti	sì		Professionisti dei diversi reparti	sì	sì
<i>Early Goal Directed Therapy</i> (EGDT)	Tutti i reparti	sì	EGTD in reparti diversi dalle unità di terapia intensiva	Professionisti dei diversi reparti e rianimatori	sì	sì

Tabella 3. Interventi per gruppi selezionati di pazienti con sepsi grave/shock settico, aggiuntivi rispetto a quelli standard

Intervento	Condizioni necessarie per l'introduzione					
	Quali operatori "bersaglio"	Quali pazienti	Sensibilizzaz. e formazione	Modifiche organizzative	Definizione di percorsi diagnostico-terapeutici	Strumenti per promuovere adesione (audit clinico, ecc.)
Corticosteroidi a basso dosaggio	Terapia intensiva	Shock settico con insufficienza cortico-surrenalica	sì	Test ACTH in urgenza h24 e festivi	sì	sì
Controllo della glicemia con insulina	Terapia intensiva	Non è ancora chiaro se utile nei pazienti settici	sì	Monitoraggio continuo della glicemia	sì	sì
Ventilazione meccanica a bassi volumi	Terapia intensiva	Pazienti con ARDS	sì		sì	sì
Proteina C attivata	Terapia intensiva	Pazienti con APACHE > 25 o > 2 insufficienze d'organo, nelle prime 24 ore	sì		sì	sì

Le difficoltà, barriere e implicazioni organizzative da considerare per promuovere il trasferimento nell'operatività del Servizio sanitario delle pratiche assistenziali di efficacia dimostrata sono:

- molteplicità di figure professionali che assistono i pazienti con sepsi grave in aree ospedaliere diverse. Un programma di intervento si deve porre il problema di come coinvolgere e sensibilizzare tutte le aree ospedaliere, o almeno quelle che nel contesto locale osservano e assistono casi di sepsi grave più frequentemente. Il primo obiettivo da raggiungere è infatti assicurare il riconoscimento tempestivo di tutti i casi di sepsi grave, ovunque essi siano ricoverati;
- la rianimazione iniziale di un malato con sepsi grave o in ipoperfusione tissutale indotta dalla sepsi (ipotensione e/o acidosi lattica) dovrebbe iniziare immediatamente dopo l'identificazione della sindrome e non essere dilazionata in attesa del ricovero del paziente in terapia intensiva. Prevede il riempimento volemico e il monitoraggio dei parametri vitali con metodi invasivi, quali l'inserimento di un catetere venoso centrale (CVC). Ciò rende necessario:

- la valutazione e la predisposizione dei percorsi organizzativi in grado di consentire l'inserimento di un CVC anche in aree diverse dalla terapia intensiva, in ambienti e con modalità in grado di assicurare la sterilità della tecnica;
- l'individuazione di consulenti rianimatori in grado di assistere i clinici dei diversi reparti nella valutazione del paziente e dell'esito della prima resuscitazione;
- la possibilità di ottenere in qualsiasi momento la determinazione del lattato, essenziale per diagnosticare l'insufficienza metabolica e instraurare quindi interventi tempestivi per ridurre il rischio di ipoossigenazione tissutale;
- la possibilità di eseguire le opportune indagini microbiologiche prima dell'avvio della terapia antibiotica e, quindi, anche il sabato e la domenica;
- la possibilità di eseguire indagini diagnostiche radiologiche al letto del malato, ove appropriato;
- la possibilità di intraprendere tempestivamente ossigenoterapia.

Quali implicazioni organizzative?

- Gli operatori di tutti i reparti, incluso il PS, devono essere sensibilizzati e formati.
- Deve essere possibile inserire un catetere venoso centrale anche in reparti diversi dalla terapia intensiva.
- È opportuno individuare figure in grado di fornire supporto ai clinici dei diversi reparti per la diagnosi e gestione del paziente con sepsi grave nelle prime ore.
- La determinazione del lattato deve essere possibile sempre, in urgenza.
- Il laboratorio di microbiologia deve assicurare l'esecuzione in urgenza di colture microbiologiche selezionate anche il sabato e la domenica.
- Deve essere possibile eseguire la diagnostica radiologica al letto del malato.

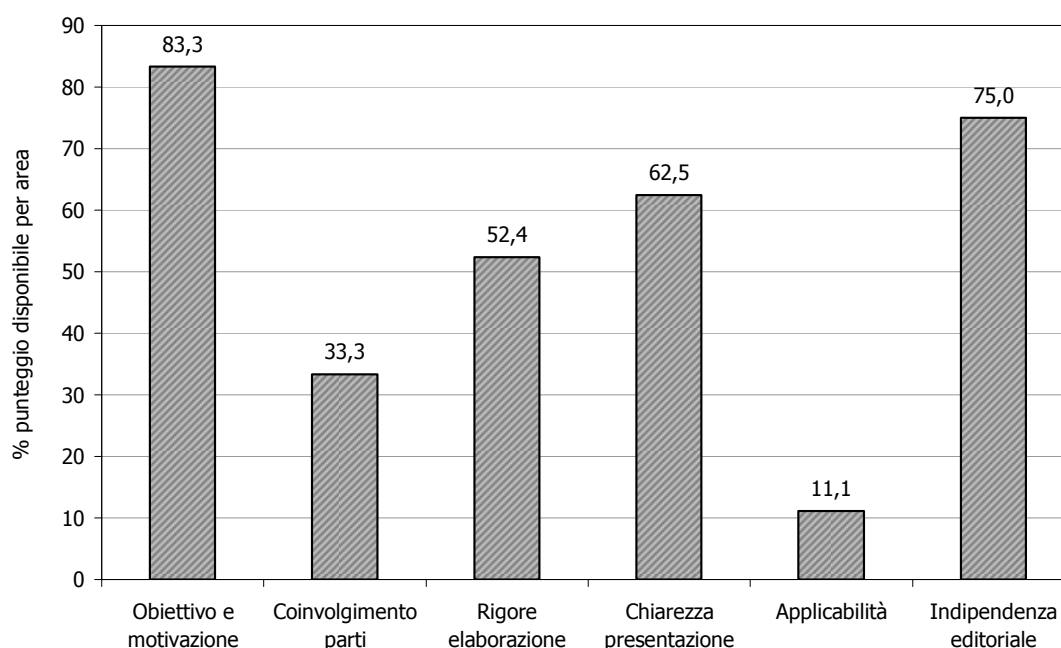
1.4. Modalità di ricerca e valutazione delle evidenze scientifiche a supporto del progetto

Le evidenze scientifiche a supporto del Progetto LaSER sono state individuate con le modalità indicate di seguito.

- L'analisi delle *Surviving sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock* (SSC) (Dellinger *et al.*, 2004), sottoscritte nel 2004 da 11 Società scientifiche anglosassoni ed europee: American Association of Critical Care Nurses, American College of Chest Physicians, American College of Emergency Physicians, American Thoracic Society, Australian and New Zealand Intensive Care Society, European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, European Society of Intensive Care Medicine, European Respiratory Society, International Sepsis Forum, Society of Critical Care Medicine, Surgical Infection Society.

- La Infectious Disease Society of America si è invece rifiutata di sottoscrivere queste linee guida con le seguenti motivazioni:
 - disaccordo sulle modalità di produzione delle linee guida;
 - disaccordo sul sistema utilizzato per il *grading* delle raccomandazioni, troppo basato sulla disponibilità o meno di *trial* clinici controllati, con il risultato di valutare in modo troppo diverso gli interventi farmacologici (classicamente sostenuti da RCTs) rispetto a quelli diagnostici e organizzativi (non sostenuti da RCTs);
 - la presenza di sponsorizzazione da parte di un'industria farmaceutica (Eichacker *et al.*, 2006).
- Queste raccomandazioni sono state considerate un punto iniziale di riferimento perché recenti e condivise dalle diverse professionalità coinvolte. Le linee guida SSC (peraltro al momento della stesura di questo documento in fase di revisione) sono state valutate indipendentemente da due revisori dell'Agenzia sanitaria regionale utilizzando il Protocollo AGREE (Grilli, 2002). Complessivamente la qualità delle linee guida ha ricevuto un punteggio pari a 53% (*Figura 1*). Le dimensioni identificate come maggiormente carenti sono quelle relative al coinvolgimento delle parti in causa (33%) e all'applicabilità (11%).
- Le linee guida SSC si basano su lavori pubblicati in letteratura fino al 2003. In fase di stesura del presente documento si è provveduto ad integrarne i contenuti attraverso una ricerca della letteratura pubblicata dal 2003 al giugno 2006, che si è svolta utilizzando le principali banche dati di letteratura primaria e secondaria: PubMed, Cochrane, National Guidelines Clearinghouse, AHRQ, CDC. Sono stati selezionati *trial* controllati randomizzati (RCTs), revisioni sistematiche, meta-analisi e rapporti di *technology assessment* relativi agli studi riguardanti i temi trattati dalle linee guida della SSC e volti alla riduzione della mortalità. Non sono stati invece inclusi gli studi relativi alla prevenzione delle infezioni (ad es. la posizione semiseduta per prevenire la polmonite o la profilassi dell'ulcera da stress). La discussione delle evidenze scientifiche relative alla prevenzione delle infezioni sarà inclusa in un documento specifico in corso di elaborazione, così come la scelta dell'antibiotico da utilizzare in terapia empirica.
- La ricerca ha evidenziato che dal 2003 al giugno 2006 non sono stati pubblicati RCTs né revisioni sistematiche sostanzialmente innovative, per quanto concerne la *Early Goal Directed Therapy*, la diagnosi, l'utilizzo di corticosteroidi, la ventilazione dei pazienti con ALI/ARDS. Per quanto concerne il monitoraggio della glicemia, è stato pubblicato un *trial* clinico controllato su pazienti ricoverati in reparti medici, che evidenzia una riduzione della mortalità nel solo gruppo di pazienti che rimane degente per almeno tre giorni (van den Berghe *et al.*, 2006). Per quanto concerne la proteina C attivata, invece, dopo il primo *trial* controllato randomizzato (sul quale erano basate le raccomandazioni SSC), sono stati pubblicati i risultati di due *trial* aggiuntivi (Abraham *et al.*, 2005; EMEA, 2006), una revisione sistematica Cochrane (Barton *et al.*, 2004), e una meta-analisi (Fourrier, 2004), che non confermano i risultati del primo *trial* clinico controllato.

Figura 1. Valutazione delle linee guida della *Surviving Sepsis Campaign* con AGREE



Considerate queste premesse, il documento è stato preparato come segue:

- per tutti gli interventi di interesse il documento riporta essenzialmente la traduzione delle linee guida SSC. Si è deciso di non riportare il *grading* delle raccomandazioni perché basato unicamente sull'esistenza di *trial* clinici controllati randomizzati;
- per Drotrecogin alpha (attivato) vengono descritte analiticamente e commentate le nuove evidenze disponibili, in forma più sintetica nel testo e in forma analitica nell'Allegato A.

Il progetto si propone di aggiornare costantemente le indicazioni per la corretta gestione dei pazienti con sepsi grave, attraverso la revisione continua della letteratura, la valutazione delle nuove evidenze di efficacia e la formulazione di raccomandazioni specifiche.

2. Le dimensioni del problema

La sepsi è un importante problema per la salute della collettività: è infatti una condizione relativamente frequente, in aumento e associata ad elevata letalità, per la quale è possibile ridurre in modo significativo il rischio di morte utilizzando diverse strategie diagnostiche e terapeutiche di efficacia provata.

2.1. Definizioni

“Infezione” e “sepsi” sono termini spesso usati come sinonimi, mentre rappresentano due diverse entità. L’infezione è data dalla presenza di microrganismi (batteri, funghi, virus, ecc.) che invadono i tessuti; la sepsi è la risposta dell’ospite a questa infezione, risposta caratterizzata dal rilascio di numerosi mediatori e da una costellazione di sintomi e segni clinici e di laboratorio, che non sono in alcun modo specifici della sola sepsi. Sepsì è quindi, in senso lato, uno stato clinico causato dall’interazione fra un agente infettivo (infezione) e l’organismo ospite (risposta sistemica all’infezione): in assenza di infezione non vi può essere sepsi.

La sepsi, caratterizzata dalla presenza di infezione associata ad una risposta sistemica infiammatoria, può progredire a sepsi grave e shock settico (*Tabella 4 e Figura 2*).

I sintomi e segni indicativi di SIRS sono riportati in Tabella 5, mentre la Tabella 6 presenta i segni di insufficienza d’organo, ipoperfusione e ipotensione necessari per la diagnosi di sepsi grave.

Tabella 4. Definizioni

Infezione	Presenza e moltiplicazione di microrganismi che invadendo i tessuti provocano una reazione immunitaria locale
SIRS (<i>Systemic Inflammatory Response Syndrome</i>)	Infiammazione sistemica in risposta ad insulti aspecifici (<i>Tabella 5</i>)
Sepsi	Risposta sistemica all’infezione. Vi è sepsi in presenza di infezione conclamata o probabile accompagnata da SIRS
Sepsi grave	Sepsi associata a disfunzione d’organo, ipoperfusione o ipotensione (<i>Tabella 5</i>)
Shock settico	Stato di insufficienza circolatoria acuta caratterizzata da persistente ipotensione arteriosa non attribuibile ad altre cause

Figura 2. Storia naturale della sepsi

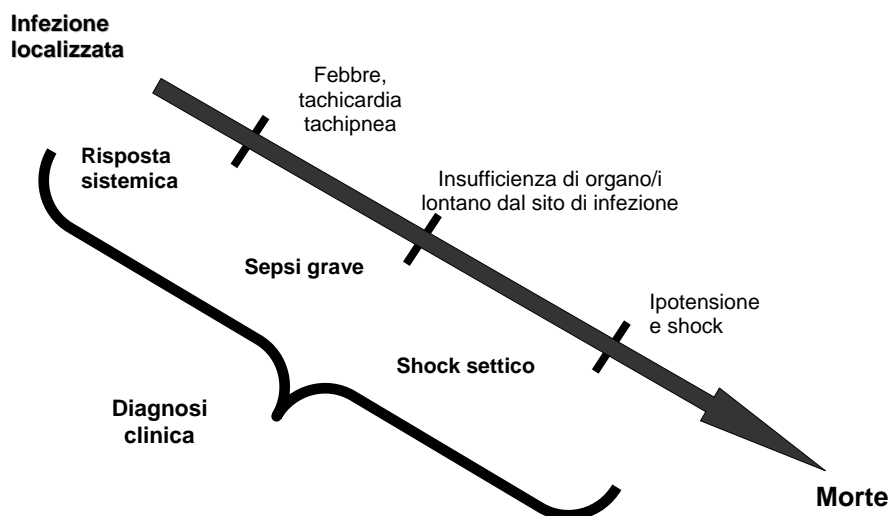


Tabella 5. SIRS.*

Presenza di due o più dei seguenti sintomi

- Febbre, ipotermia, frequenza cardiaca >90 b/min, tachipnea, stato mentale alterato, significativo edema o bilancio dei fluidi positivo, iperglicemia
- Leucocitosi, leucopenia, conta leucocitaria normale ma con alta prevalenza di cellule immature ($>10\%$), proteina C-reattiva plasmatica elevata, procalcitonina plasmatica elevata.
- *Cardiac Index* $> 3,5$

Legenda

* SIRS = *Systemic Inflammatory Response Syndrome*

Tabella 6. Segni di insufficienza d'organo, ipoperfusione e ipotensione necessari per la diagnosi di sepsi grave

Segni di insufficienza d'organo

- Ipossiemia arteriosa
- Oliguria acuta
- Incremento creatininemia
- Anormalità della coagulazione
- Ileo
- Trombocitopenia
- Iperbilirubinemia

Indici di ipoperfusione tissutale

- Iperlattacidemia
- Riduzione del riempimento capillare o mazzature

Variabili emodinamiche

- Ipotensione arteriosa (PAS* <90 mmHg, PAM** <70, o diminuzione di PAS >40 mmHg negli adulti o >2 deviazioni standard al di sotto del valore normale per l'età)
-

Legenda

* PAS = *pressione arteriosa sistolica*

** PAM = *pressione arteriosa media*

2.2. Epidemiologia della sepsi

Incidenza

Le stime dell'incidenza di sepsi nella popolazione variano considerevolmente in ragione del metodo utilizzato per la stima.

Martin *et al.* (2003) negli Stati Uniti e Flaatten (2004) in Norvegia si sono basati sulle diagnosi di malattia riportate sulla scheda di dimissione dei pazienti ospedalizzati e hanno stimato l'incidenza di sepsi (tutte le sepsi, con o senza insufficienza d'organo) in tutti i pazienti ricoverati e non solo in quelli ammessi in Unità di terapia intensiva. In questi studi l'incidenza di sepsi per 1.000 abitanti è stata stimata negli Stati Uniti pari a 0,8 nel 1979, e ha presentato un incremento progressivo fino ad arrivare al 2,4 per 1.000 nel 2000. In Norvegia, nel 1999 l'incidenza stimata di sepsi è pari a 1,5/1.000 abitanti.

Altri autori hanno invece stimato l'incidenza di sepsi a partire dai pazienti ricoverati in terapia intensiva; è naturale che in questo caso vengano identificati soprattutto i pazienti con sepsi grave che, presentando insufficienza d'organo, necessitano del ricovero in area critica. L'incidenza di sepsi grave per 1.000 abitanti è pari a 0,5 nel 2001 in uno studio olandese (van Gestel *et al.*, 2004), a 0,8/1.000 in uno studio australiano del 1999 (Finfer *et al.*, 2004) come nello studio statunitense già citato, a 0,95 in uno studio multicentrico francese nel 2001 (Brun-Buisson *et al.*, 2004).

Nei due studi di popolazione statunitense e norvegese, la proporzione di tutte le sepsi che progredisce a sepsi grave (presenza di una o più insufficienze d'organo) o shock settico è negli anni 1999-2000 vicina al 30%. Nello studio norvegese il 32% delle sepsi si associava infatti a insufficienza d'organo; nello studio statunitense, le sepsi gravi rappresentavano il 19% di tutte le sepsi nel periodo 1979-1990 e il 30% nel periodo 1991-2000.

Alcuni autori hanno stimato anche l'incidenza di sepsi e sepsi grave per 1.000 ricoverati in terapia intensiva: l'incidenza di sepsi è pari a 110 in uno studio olandese (van Gestel *et al.*, 2004), 132 in uno studio italiano (Malacarne *et al.*, 2004); l'incidenza di sepsi grave e shock settico è pari a 120/1.000 in uno studio australiano (Finfer *et al.*, 2004), 146 in uno francese (Brun-Buisson *et al.*, 2004) e 74 in quello italiano. La sepsi rappresenta inoltre una delle cause più frequenti di ricovero in terapia intensiva (Moss, Martin, 2004).

Queste stime, applicate alla popolazione dell'Emilia-Romagna, fanno ipotizzare che ogni anno si verifichino da 6.000 a 10.000 casi di sepsi (assumendo un'incidenza fra 1,5/1.000 e 2,4/1.000) e da 2.000 a 4.000 casi di sepsi grave (assumendo un'incidenza fra 0,5/1.000 e 0,95/1.000).

Mortalità

Il rischio di morte aumenta all'aumentare della gravità clinica della sepsi: nella sepsi senza insufficienza d'organo lo studio GiViTi, condotto nel 2002 in 72 Unità di terapia intensiva italiane, riporta una mortalità intraospedaliera pari a 31,6% nella sepsi senza insufficienza d'organo, a 52,9% nella sepsi grave e a 79% nello shock settico (Malacarne *et al.*, 2004).

Il rischio di morte aumenta progressivamente all'aumentare del numero di insufficienze d'organo: Martin riporta una letalità pari a 15% in assenza di insufficienza d'organo e a 70% in pazienti con tre o più insufficienze d'organo (Martin *et al.*, 2003).

Data la letalità e l'incidenza elevate, la sepsi rappresenta la causa più frequente di morte nei pazienti in terapia intensiva non coronarica e tra le cause più frequenti di morte nei pazienti ospedalizzati (Martin *et al.*, 2003). Lo studio EPISEPSIS rileva come i fattori significativamente associati con la mortalità nei pazienti con sepsi grave fossero il *Simplified Acute Physiology Score (SAPS)*, il *Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)*, e la gravità della patologia di base misurata con la classe di rischio di McCabe (Brun-Buisson *et al.*, 2004).

Cause della sepsi e popolazione a rischio

Le infezioni all'origine di una sepsi possono essere acquisite in comunità o in ospedale e possono essere localizzate (infezioni urinarie, polmoniti, ascessi dentari, infezioni post-operatorie, ecc.) o sistemiche (setticemia). Nei pazienti con sepsi grave, i siti di infezione più frequenti sono l'apparato respiratorio e l'addome (Finfer *et al.*, 2004; van Gestel *et al.*, 2004).

I microrganismi più spesso coinvolti sono i batteri gram-positivi, seguiti dai gram-negativi e dai funghi (Finfer *et al.*, 2004; van Gestel *et al.*, 2004).

L'invasione del sangue da parte di batteri, virus, endotossine o esotossine batteriche provoca una complessa risposta che, a seconda se prevalgono i fenomeni infiammatori e coagulativi oppure quelli antinfiammatori e fibrinolitici, esiterà nella localizzazione dell'infezione o nella sua diffusione sistemica e nella comparsa o meno di insufficienza d'organo (Gattinoni *et al.*, 2003).

In presenza di un'infezione, il rischio di sepsi aumenta in (Annane *et al.*, 2005):

- neonati e anziani;
- pazienti immunodepressi (infezione da HIV, tumore) o esposti a farmaci immunosoppressori e chemioterapia;
- persone con gravi ferite o traumi;
- persone che fanno uso di alcol o droghe;
- esposti a dispositivi invasivi (catetere venoso centrale, catetere urinario, ecc.);
- persone con particolari caratteristiche genetiche.

Il rischio di shock settico aumenta in persone con (Annane *et al.*, 2005):

- tumore maligno;
- immunodeficienza;
- insufficienze d'organo croniche;
- fattori iatrogeni (manovre invasive);
- fattori genetici (maschi, razza non caucasica, polimorfismo genico immuno-regolatorio).

I pazienti ricoverati in ospedale per malattie gravi sono a maggior rischio di sviluppare una sepsi a causa di:

- gravità della patologia di base;
- precedente assunzione di antibiotici;
- presenza in ospedale di batteri antibioticoresistenti;
- esposizione a cateteri intravenosi, catetere urinario, drenaggio chirurgico.

Le infezioni acquisite in ospedale, rispetto a quelle acquisite in comunità, sono generalmente più difficili da gestire per la prevalenza di microrganismi antibioticoresistenti.

La sepsi

Cause

- Infezioni acquisite in comunità o in ospedale.
- Infezioni localizzate (polmoniti, infezioni addominali, infezioni urinarie, ascessi dentari, ecc.) o sistemiche (setticemia).

Persone a rischio

In presenza di un'infezione, il rischio di sepsi aumenta in:

- neonati e anziani;
- immunodepressi;
- persone con gravi ferite o traumi;
- persone che fanno uso di alcol o droghe;
- esposti a dispositivi invasivi (catetere venoso centrale, catetere urinario, ecc.);
- persone con particolari caratteristiche genetiche.

Stadi della sepsi

- Non complicata.
- Sepsì grave (una o più disfunzioni acute d'organo).
- Shock settico (sepsì grave con ipotensione refrattaria alla somministrazione di fluidi).

Frequenza

- Sepsì 1,5-2,4/1.000 abitanti.
- Sepsì grave 0,5-0,95/1.000 abitanti

Letalità

- Sepsì grave: 20-50%.
- Shock settico: 40-70%.

Prevenibilità della sepsi acquisita in ospedale

Negli ultimi anni sono stati avviati sistemi di sorveglianza mirati a descrivere le caratteristiche epidemiologiche delle batteriemie acquisite in ospedale, definite come infezioni sistemiche con presenza di microrganismi nel sangue confermata dal laboratorio. Le batteriemie confermate dal laboratorio rappresentano mediamente solo il 70% di tutte le sepsi (Hugonnet *et al.*, 2004), ma i dati epidemiologici disponibili su di esse consentono di avere un'idea dei pazienti più frequentemente colpiti da infezioni sistemiche in ospedale e dei principali determinanti di questi eventi.

Coello ha descritto l'epidemiologia delle batteriemie acquisite in ospedale tra il 1997 e il 2001 in 73 ospedali britannici (Coello *et al.*, 2003). Mediamente, il 52% delle batteriemie in ospedali universitari e il 43% in ospedali non universitari era correlata a dispositivi invasivi (*device*), in particolare i cateteri intravascolari centrali (38% di tutte le batteriemie da *device* negli ospedali universitari e 22% in quelli non universitari), i cateteri venosi periferici (4% di tutte le batteriemie da *device* negli ospedali universitari e 8% in quelli non universitari), i cateteri vescicali (8% di tutte le batteriemie da *device*

negli ospedali universitari e 11% in quelli non universitari). Negli ospedali universitari, le batteriemie da *device* sono frequenti soprattutto in ematologia (24% di tutte le batteriemie da *device* in questa categoria di ospedali), terapia intensiva (15%), medicina (12%), nefrologia (9%), chirurgia generale (8%); negli ospedali non universitari in medicina generale (26%), chirurgia generale (18%), terapia intensiva (16%), geriatria (11%), ematologia (7%).

Una recente revisione della letteratura ha stimato la frequenza di infezioni ospedaliere evitabili con l'adozione delle misure di controllo dimostrate come efficaci: in 8 studi mirati a prevenire le batteriemie correlate a catetere venoso centrale, in diversi contesti (tutto l'ospedale, terapia intensiva per adulti e neonatale), la riduzione nell'incidenza di infezioni è stata mediamente del 50%, variando da 14% a 71%. In due studi mirati a prevenire le infezioni urinarie da catetere vescicale, la riduzione dell'incidenza di infezioni è stata pari a 46% e 66% (Harbarth *et al.*, 2003).

3. Evidenze scientifiche a supporto del progetto LaSER: interventi efficaci a ridurre la mortalità nei pazienti con sepsi

3.1. Rianimazione iniziale nel paziente con sepsi grave e shock settico

Quando iniziare la rianimazione?

Lo studio di Rivers (Rivers *et al.*, 2001), che per primo ha proposto la *Early Goal Directed Therapy* (EGDT), arruolava pazienti con diagnosi di sepsi grave o shock settico (presenza dei criteri necessari per la *Systemic Inflammatory Response Syndrome*) in associazione a pressione arteriosa sistolica inferiore a 90 mmHg dopo un carico di 20-30 ml/Kg di cristalloidi o a una concentrazione di lattati maggiore di 4 mmol/L. In pazienti con diagnosi di sepsi grave o shock settico, la EGDT si è dimostrata in grado di migliorare la sopravvivenza. La rianimazione precoce è mirata al raggiungimento dei seguenti obiettivi entro le prime 6 ore:

- pressione venosa centrale (PVC) pari a 8-12 mmHg;
- pressione arteriosa media (PAM) maggiore di 65 mmHg;
- diuresi oraria superiore a 0,5 ml/Kg/h-1;
- saturazione del sangue nella vena cava superiore (ScVO₂) o saturazione venosa mista d'ossigeno (SvO₂) ≥ 70%.

Sono ritenute attendibili le determinazioni della saturazione di ossigeno sia eseguite continuamente sia quelle intermittenti. La lattacidemia è un parametro utile ma non è attendibile come misura dello stato del metabolismo tissutale. Nei pazienti ventilati meccanicamente, in considerazione dell'aumento della pressione intratoracica, occorre mantenere valori più alti di pressione venosa centrale (12-15 mmHg). Una considerazione simile può essere fatta nelle situazioni in cui si registra un aumento della pressione intra-addominale. La causa della tachicardia nei pazienti settici è spesso multifattoriale. Tuttavia, la diminuzione della frequenza cardiaca in seguito alla fluidoterapia è un buon *marker* dell'adeguatezza del riempimento volemico.

Raccomandazione

La rianimazione di un malato con sepsi grave o in ipoperfusione tissutale indotta dalla sepsi (ipotensione o acidosi lattica) dovrebbe iniziare immediatamente dopo l'identificazione della sindrome e non dovrebbe essere dilazionata in attesa del ricovero del paziente in terapia intensiva. L'elevata concentrazione di lattati nel sangue è indice di ipoperfusione tissutale anche nei pazienti critici non clinicamente ipotensi. Durante le prime 6 ore gli obiettivi da raggiungere dovrebbero essere:

- pressione venosa centrale (PVC) di 8-12 mmHg
- pressione arteriosa media (PAM) > 65 mmHg
- diuresi oraria > 0,5 ml/Kg/h-1
- ScVO₂ o SvO₂ ≥70%

Approfondimento

Domanda

Il monitoraggio della saturazione venosa di O₂ è necessario nelle fasi iniziali della rianimazione dei pazienti con sepsi grave o shock settico?

Risposta

Sì (Rhodes, Bennett, 2004).

Approfondimento

SvO₂ o ScvO₂?

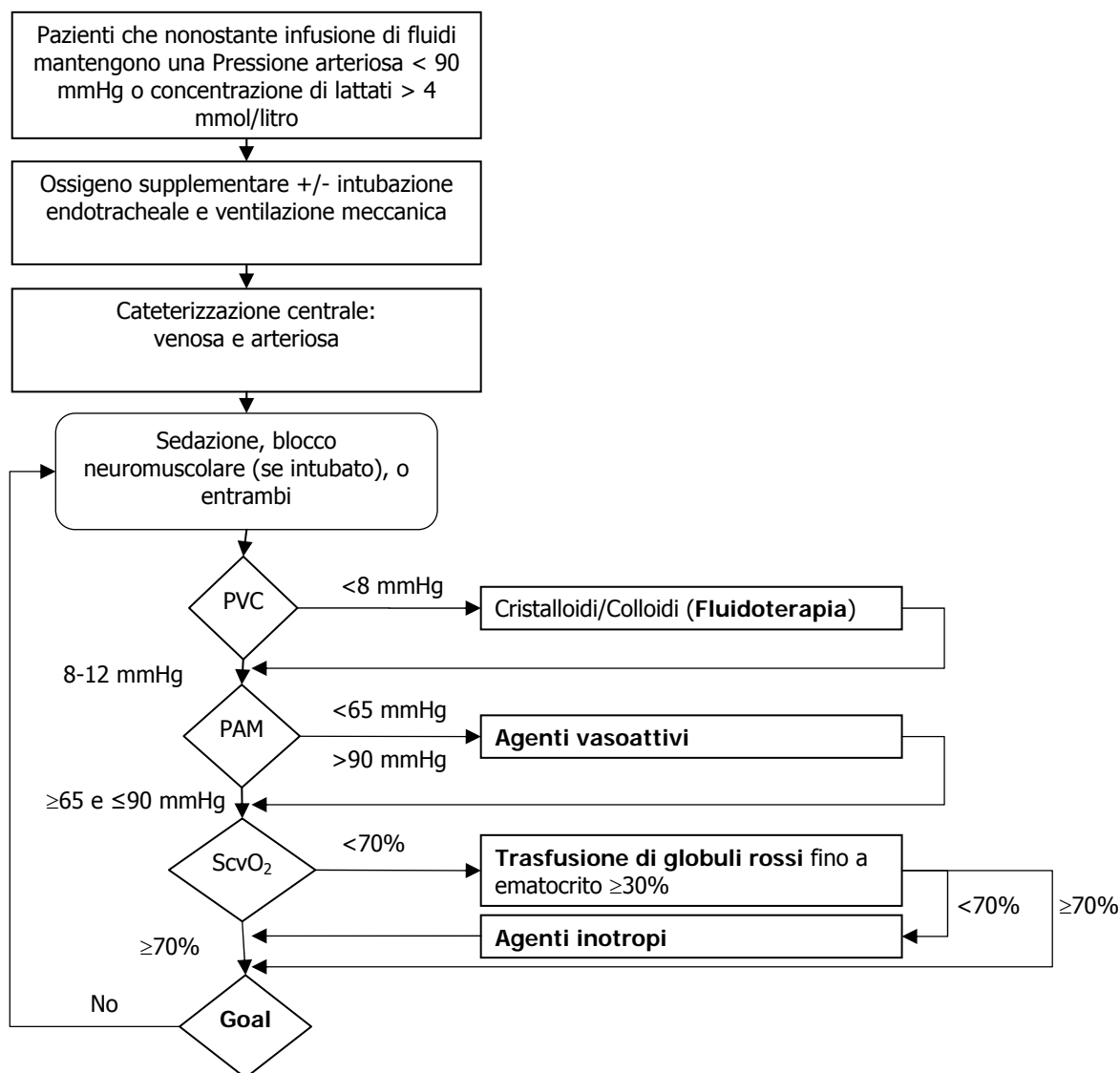
Il punto importante è che la saturazione venosa centrale di O₂ è un parametro rilevante nei pazienti con sepsi grave o shock settico. In alcune situazioni cliniche questi pazienti possono essere monitorati con l'utilizzo di un catetere arterioso polmonare (SvO₂). È intuitivo che in queste circostanze la SvO₂ è utilizzabile alla stregua della ScvO₂. Numerosi studi hanno dimostrato che la SvO₂ tende ad essere minore della ScvO₂ in pazienti con shock. Questi studi includevano solo pazienti con shock ipovolemico, cardiogeno o settico in fase avanzata. Un recente studio in pazienti critici (inclusi pazienti con shock settico) mette in evidenza che una SvO₂ pari al 65% è simile a una ScvO₂ del 70% (Rhodes, Bennet, 2004).

Come ottenere i goal nelle prime sei ore?

Principi base (Hollenberg *et al.*, 2004)

- La rianimazione dei pazienti con sepsi deve essere iniziata tempestivamente ed eseguita aggressivamente. Le misure messe in atto per migliorare la perfusione di organi e tessuti sono più efficaci se applicate precocemente.
- I pazienti con shock settico dovrebbero essere trattati in terapia intensiva, con continuo monitoraggio elettrocardiografico e monitoraggio dell'ossigenazione arteriosa.
- L'incannulazione arteriosa dovrebbe essere eseguita in tutti i pazienti con shock per poter effettuare un monitoraggio continuo e preciso della pressione intra-arteriosa associato a un'analisi *beat to beat* in modo che le decisioni terapeutiche si possano basare su parametri pressori tempestivi e accurati.
- La rianimazione deve essere guidata da *endpoint* clinici quali pressione arteriosa, frequenza cardiaca, *output* urinario, perfusione cutanea, status mentale, e indici di perfusione tissutale come lattacidemia e saturazione venosa di ossigeno.
- La valutazione della pressione di riempimento cardiaco può richiedere una cateterizzazione venosa centrale o una cateterizzazione arteriosa polmonare; quest'ultima permette la valutazione della pressione arteriosa nel circolo polmonare, dell'*output* cardiaco e della saturazione di O₂ venosa mista.

Il protocollo proposto da Rivers (Rivers et al., 2001)



Legenda

PVC pressione venosa centrale

PAM pressione arteriosa media

ScvO₂ saturazione di O₂ venosa centrale (saturazione venosa in vena cava).

Fluidoterapia: utilizzo di colloidi o cristalloidi?

Nonostante manchino studi controllati randomizzati condotti in pazienti con shock settico, mirati a valutare il tipo di fluidi da adottare per la rianimazione, le meta-analisi che confrontano studi clinici in altri gruppi di pazienti in cui la fluidoterapia è stata effettuata con cristalloidi o con colloidi non hanno dimostrato differenze significative relativamente alla prognosi. Queste evidenze appaiono generalizzabili anche ai pazienti settici.

Poiché il volume di distribuzione è molto più ampio per i cristalloidi rispetto ai colloidi, la rianimazione con i cristalloidi richiede volumi di infusione maggiori per raggiungere gli stessi risultati e conseguentemente potrebbe essere più frequentemente causa di edema interstiziale.

Raccomandazione

La rianimazione con i fluidi consiste nell'infusione di cristalloidi o di colloidi naturali o artificiali. Non esistono evidenze a sostegno della superiorità degli uni rispetto agli altri.

Fluidoterapia: che modalità di somministrazione utilizzare?

Razionale

Il reintegro volemico deve essere considerato separatamente rispetto all'incremento della somministrazione di fluidi di mantenimento. Il *challenge* dei fluidi è un termine usato per descrivere il periodo iniziale di espansione volemica, durante il quale si deve valutare con attenzione la risposta del paziente alla somministrazione dei liquidi. Durante questo periodo, grandi quantità di fluidi possono essere somministrate in un breve periodo di tempo sotto uno stretto monitoraggio, allo scopo di valutare la risposta del paziente e di evitare la comparsa di edema polmonare.

Il grado di ipovolemia nei pazienti con sepsi grave è estremamente variabile. A causa della venodilatazione e del progressivo *leakage* dei capillari, molti pazienti richiedono una rianimazione mediante fluidoterapia molto aggressiva durante le prime 24 ore di trattamento. I liquidi in entrata sono molto di più di quelli in uscita, nei pazienti con sepsi grave o shock settico il bilancio tra entrate e uscite non è di nessuna utilità nel giudicare la carenza/richiesta/necessità di fluidi.

Raccomandazione

Il reintegro volemico in pazienti con sospetta ipovolemia (segni clinici/laboratoristici di ipoperfusione tissutale) deve essere eseguito con 500-1.000 ml di cristalloidi o con 300-500 ml di colloidi infusi in 30', e ripetuti in base alla risposta (aumento della pressione arteriosa e della diuresi) e alla tolleranza del malato (evidenza di sovraccarico del volume intravascolare).

Approfondimento

Una corretta fluidoterapia richiede la definizione di 4 componenti:

- il tipo di fluido da infondere (colloidi naturali o artificiali, cristalloidi)
- la dose e la velocità di infusione (es. 500-1.000 ml in 30 min)
- l'*endpoint* (es. pressione arteriosa media >70 mmHg, frequenza cardiaca <110 battiti/min)
- i limiti di sicurezza (es. pressione venosa centrale di circa 15 mmHg)

A tutte queste domande non vi sono ancora adeguate risposte; è tuttavia certo che una precoce e adeguata infusione di fluidi migliora gli *outcome* nei pazienti con sepsi grave e shock settico (Vincent, Gerlach, 2004).

Quando utilizzare gli agenti vasoattivi?

Razionale

Al di sotto di una certa pressione arteriosa media si perde l'autoregolazione a livello di alcuni distretti vascolari e la perfusione diventa dipendente, in modo lineare, dalla pressione. Così i pazienti richiedono una terapia con vasopressori per raggiungere una pressione minima di perfusione e per mantenere una perfusione tissutale adeguata.

È importante raggiungere l'obiettivo di una buona pressione arteriosa valutando la perfusione totale dell'organismo, misurando la concentrazione dei lattati ematici. La rianimazione appropriata, usando i fluidi, rappresenta un aspetto fondamentale del trattamento dei pazienti in shock settico. In teoria, questa dovrebbe essere eseguita prima dell'impiego dei vasopressori, ma è frequentemente necessario iniziare la terapia farmacologica con vasopressori in fase precoce, come misura di emergenza nei pazienti con shock grave.

Raccomandazione

Nel caso in cui un appropriato reintegro volémico non riuscisse a migliorare la pressione arteriosa e la perfusione degli organi, si dovrebbe iniziare la terapia con vasopressori. Questa terapia potrebbe essere necessaria anche durante il reintegro volémico con un'ipovolemia non ancora corretta per sostenere transitoriamente le funzioni vitali del paziente e per mantenere la perfusione nei casi in cui l'ipotensione diventa rischiosa per la vita stessa del malato.

Approfondimento

Utilizzo di corticosteroidi

Nei pazienti con shock che nonostante un'adeguata reintegrazione di fluidi necessitano di agenti vasopressori, sono raccomandati corticosteroidi intravenosi (idrocortisone 200-300 mg/ giorno per 7 giorni in tre o quattro singole dosi o attraverso infusione continua) (Keh, Sprung, 2004).

Vasoattivi: quale farmaco utilizzare (noradrenalina, dopamina o vasopressina)?

Razionale

Sebbene non esistano evidenze per decidere di utilizzare una catecolamina rispetto a un'altra, studi su animali e sull'uomo hanno dimostrato l'esistenza di alcuni vantaggi nell'impiego della norepinefrina e della dopamina rispetto all'adrenalina (tachicardia, possibili effetti collaterali sul circolo splancnico) e alla fenilefrina (diminuzione della gittata cardiaca). La fenilefrina è l'agente adrenergico meno tachicardizzante. La dopamina aumenta la pressione arteriosa media e la portata cardiaca principalmente, grazie a un incremento della gittata cardiaca e della frequenza cardiaca. La norepinefrina aumenta la pressione arteriosa media grazie ai suoi effetti vasocostrittori associati a minime variazioni della frequenza e a un minor aumento della gittata cardiaca rispetto alla dopamina. Ambedue possono essere usate come agenti di prima scelta per correggere l'ipotensione nella sepsi. La norepinefrina è più potente e più efficace della dopamina nel migliorare l'ipotensione del paziente in shock settico. La dopamina può essere particolarmente utile nei pazienti con funzione sistolica compromessa, ma provoca più facilmente tachicardia e può essere più aritmogenica.

Basse dosi di vasopressina possono essere efficaci nell'aumentare la pressione arteriosa nei soggetti refrattari ad altri vasopressori, sebbene non siano ancora disponibili dati relativi all'*outcome* di questi malati. A differenza della noradrenalina e della dopamina, la vasopressina è un vasocostrittore diretto, privo di effetti inotropi o cronotropi, e può provocare la diminuzione della portata cardiaca e la riduzione del flusso epato-splancnico. La maggior parte dei lavori pubblicati escludono dal trattamento con vasopressina tutti i pazienti con un indice cardiaco < 2 o $2,5$ L/min. Il farmaco dovrebbe essere usato con cautela nei pazienti con disfunzione cardiaca. Alcuni studi hanno dimostrato che la concentrazione di vasopressina è elevata durante le prime fasi dello shock settico; tuttavia nella maggioranza dei pazienti in shock continuo, la sua concentrazione si riduce fino a valori normali entro 24-48 h. Questo fenomeno è stato definito come deficit relativo della vasopressina, poiché in corrispondenza all'ipotensione ci si aspetterebbe una vasopressina elevata. Il significato di questo dato di laboratorio è sconosciuto. Dosi di vasopressina superiori a $0,04$ unità/min sono state associate ad ischemia miocardica, diminuzione significativa della portata cardiaca e arresto cardiaco.

Raccomandazioni

Sia la noradrenalina che la dopamina (somministrate attraverso un catetere centrale) rappresentano farmaci vasopressori di prima scelta per correggere l'ipotensione nel caso di shock settico.

La vasopressina potrebbe essere impiegata nei pazienti in shock refrattario all'opportuna rianimazione con i fluidi e alle alte dosi dei comuni vasopressori. Sulla base dei risultati degli studi in corso, non è consigliato l'uso della vasopressina come farmaco di prima scelta, a sostituzione della norepinefrina o della dopamina. Se usata negli adulti, essa dovrebbe essere somministrata in infusione continua alla velocità di $0,01-0,04$ U/min. La vasopressina può diminuire la gittata cardiaca.

Cosa fare se non si raggiungono gli obiettivi della EGDT?

Razionale

Il protocollo usato nello studio citato in precedenza ha come obiettivo un aumento nella $SvO_2 = 70\%$. Questo risultato è stato ottenuto attraverso la somministrazione sequenziale prima di fluidi, poi di globuli rossi concentrati e infine di dobutamina. Questo protocollo ha garantito un miglioramento significativo nella sopravvivenza dei malati critici.

Raccomandazione

Se non si raggiungesse una SvO_2 o una $ScvO_2$ pari al 70% entro le prime 6 ore nonostante la rianimazione con i fluidi abbia dato un aumento della pressione venosa centrale fino a valori di 8-12 mmHg, si dovrebbero trasfondere delle emazie concentrate per ottenere un ematocrito $>30\%$ e/o si dovrebbe somministrare della dobutamina (fino a un massimo di 20 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$) per ottenere il suddetto obiettivo.

Quando somministrare emoderivati?

Raccomandazione

Se durante le prime 6 ore di rianimazione nei pazienti con sepsi grave o shock settico con valori di pressione venosa centrale di 8-12 mmHg e con un ematocrito $< 30\%$ i valori di $ScvO_2$ del 70% o ScO_2 del 65% non vengono raggiunti, occorre a tal fine ricorrere alla trasfusione di emoderivati.

Che emoderivati trasfondere e fino a quando?

Raccomandazione

Globuli rossi concentrati fino al raggiungimento di un ematocrito $\geq 30\%$.

Quando utilizzare gli inotropi?

Razionale

La dobutamina rappresenta l'inotropo di prima scelta per i pazienti con sospetta o accertata bassa portata cardiaca, malgrado normali pressioni di riempimento ventricolare sinistro (o ad una valutazione clinica di adeguato riempimento volemico) o un'adeguata pressione arteriosa media. In assenza di misurazioni della portata cardiaca, i pazienti ipotesi con sepsi grave potrebbero avere una portata cardiaca bassa, normale o aumentata. Per questo motivo, si raccomanda il trattamento combinato con inotropi e vasopressori, come ad esempio la norepinefrina e la dopamina.

Raccomandazione

Nei pazienti che nonostante un'adeguata rianimazione con i fluidi, l'utilizzo di vasopressori e di emotrasfusione, hanno valori di $ScvO_2$ o SVO_2 inferiori al 70% e 65% rispettivamente, si dovrebbe infondere dobutamina (fino a un massimo di 20 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$) per ottenere il suddetto obiettivo.

3.2. Diagnosi

Quando e come eseguire le emocolture?

Razionale

Sono consigliate due o più emocolture. Teoricamente bisognerebbe prelevare almeno una emocoltura dal lume di ciascun catetere o dispositivo intravascolare. È importante ottenere emocolture sia dal sangue periferico che attraverso i lumi dei cateteri vascolari. Se si isola lo stesso microrganismo in entrambe le colture, la probabilità che esso sia la causa della sepsi grave è significativamente maggiore. Inoltre, se la coltura prelevata attraverso il lume del catetere vascolare si positivizza molto più rapidamente della coltura del sangue periferico (per esempio > 2 ore), è probabile che il catetere sia la sorgente dell'infezione.

Anche il volume di sangue prelevato è importante (attenersi alle indicazioni fornite dai laboratori).

Raccomandazione

Le colture appropriate dovrebbero essere raccolte sempre prima dell'inizio della terapia antibiotica. Per facilitare l'identificazione dei microrganismi che hanno causato l'infezione, bisogna eseguire almeno due emocolture, e in particolare una attraverso una via percutanea e una attraverso ciascuno dei cateteri vascolari, a meno che il catetere non sia stato inserito recentemente (< 48 ore).

Le colture di materiali prelevati da altri siti, quali ad esempio urine, liquido cefalorachidiano, ferite chirurgiche o traumatiche, secrezioni bronchiali, o altri fluidi corporei, dovrebbero essere ottenute sempre prima dell'inizio della terapia antibiotica empirica.

Cosa c'è di nuovo?

(Uzzan *et al.*, 2006).

L'emocoltura rappresenta il metodo migliore per diagnosticare la presenza di infezione, ma non è indicativa della risposta del paziente all'infezione. Per questo motivo sono stati sperimentati negli ultimi anni marcatori indiretti di infezione, in grado di indicare sia la presenza di infezione sia la risposta infiammatoria del paziente, quali la procalcitonina (PCT) e la proteina C reattiva (PCR).

Uzzan ha analizzato 33 studi su un totale di 1.825 pazienti con sepsi, sepsi grave e shock settico (media età 59 anni, mortalità globale 29,3%, percentuale dei pazienti con coltura positiva 24,9%), mirati a valutare l'utilizzo di PCT da sola o in confronto a PCR.

Il rapporto tra l'*odds* di positività nei pazienti infetti e l'*odds* di positività nei pazienti non infetti (accuratezza diagnostica) era globalmente 15,7 (CI 95% 9,1-27,1) per la PCT e 5,4 (CI 95% 3,2-9,2) per PCR.

La curva ROC mostra che PCT ha una maggiore accuratezza diagnostica di PCR.

E le altre indagini diagnostiche?

Razionale

Le indagini diagnostiche possono individuare una sorgente di infezione che ha bisogno di essere drenata, per aumentare la probabilità di successo della terapia. Tuttavia, anche nelle strutture sanitarie ben organizzate e dotate di personale specializzato, il trasporto dei pazienti può essere pericoloso, così come può essere rischioso utilizzare apparecchiature radiografiche con difficoltosa via d'accesso e insufficiente sistema di monitoraggio al di fuori dell'Unità di terapia intensiva.

Raccomandazione

Le indagini diagnostiche dovrebbero essere eseguite prontamente per identificare la sorgente dell'infezione e il microrganismo responsabile. Bisogna effettuare esami di diagnostica per immagini e campionare le possibili sedi di infezione.

Tuttavia, alcuni pazienti potrebbero essere troppo instabili per consentire la realizzazione di certe procedure invasive o il loro trasporto al di fuori della terapia intensiva. In queste circostanze possono essere particolarmente utili le indagini eseguite al letto del paziente, come ad esempio gli ultrasuoni.

3.3. Controllo del focolaio infettivo

Quando ricercare il focolaio infettivo?

Razionale

L'approccio al paziente dovrebbe essere multidisciplinare con il coinvolgimento di specialisti in radiologia, chirurgia, pneumologia e gastroenterologia per ottenere campioni diagnostici e per drenare, asportare, rimuovere la sorgente dell'infezione nel modo più appropriato.

Raccomandazione

Ogni malato affetto da sepsi grave deve essere studiato per escludere la presenza di una fonte di infezione eradicabile tramite misure di controllo, quali il drenaggio nel caso di un ascesso o di un'area locale di infezione, l'asportazione di tessuto necrotico infetto, la rimozione di un presidio potenzialmente infetto o il definitivo controllo di un focolaio infetto fonte di contaminazione microbica continua.

Quando eradicare il focolaio infettivo?

Razionale

Serie di casi clinici e l'opinione di esperti supportano l'idea che la rapida eradicazione di una fonte di contaminazione microbica sia essenziale per la sopravvivenza di un paziente affetto da sepsi grave con deterioramento acuto dello stato fisiologico. Gli interventi dovrebbero essere iniziati solo dopo un'adeguata rianimazione.

L'intervento tempestivo o d'emergenza è di particolare importanza per i pazienti con necrosi infetta dei tessuti molli o con ischemia intestinale

Raccomandazione

La scelta del metodo migliore per controllare il focolaio infettivo deve basarsi sulla valutazione dei rischi e benefici di ciascuno specifico intervento. I metodi di controllo del focolaio possono causare complicanze successive come emorragie, fistole, lesioni di organi.

In generale, bisognerebbe preferire l'intervento che soddisfa l'obiettivo del controllo dell'infezione causando allo stesso tempo le minori alterazioni fisiologiche possibili; ad esempio bisognerebbe considerare il drenaggio percutaneo di un ascesso, anziché sempre e solo quello chirurgico.

Come eradicare il focolaio infettivo?

Raccomandazione

Quando si identifica un focolaio infettivo giudicato trattabile tramite misure di controllo chirurgiche, come nel caso di un ascesso intra-addominale, una perforazione gastro-intestinale, una colangite o un'ischemia intestinale, bisogna controllare il focolaio subito dopo le manovre iniziali di rianimazione del malato.

Cosa fare se il focolaio infettivo è un catetere venoso?

Razionale

I cateteri intravascolari rappresentano la fonte della maggior parte delle infezioni nosocomiali del torrente circolatorio.

Quando il paziente sviluppa una sepsi di origine sconosciuta, può essere ragionevole lasciare i presidi intravascolari in situ finché non è stata identificata la causa o la sede della sepsi. Tuttavia, quando il paziente presenta sepsi grave o shock settico di origine sconosciuta, il medico dovrebbe considerare la rimozione e la sostituzione dell'accesso vascolare come una priorità, anche se il presidio è tunnelizzato o impiantato chirurgicamente.

Raccomandazione

Se un catetere intravascolare rappresenta la fonte potenziale di infezione in un paziente con sepsi grave o shock settico, dovrebbe essere rimosso subito dopo avere introdotto un nuovo dispositivo.

Approfondimento

Alcuni esempi di controllo del focolaio settico

Drenaggio

- Ascesso intra-addominale
- Empiema pleurico
- Artrite settica
- Pielonefrite, colangite

Asportazione

- Fascite necrotizzante
- Necrosi pancreatica infetta
- Infarto intestinale
- Mediastinite

Rimozione di presidi

- Catetere vascolare infetto
- Catetere urinario
- Tubo endotracheale colonizzato
- *Device* intrauterino infetto

Controllo definitivo

- Resezione del sigma per diverticolite
- Colectomia per colecistite gangrenosa
- Amputazione per mionecrosi da clostridio

3.4. Antibioticoterapia

Quando iniziare la terapia antibiotica?

Razionale

Nel trattamento dei pazienti con sepsi grave o con shock settico la priorità è rappresentata dallo stabilire un accesso vascolare e dall'iniziare una rianimazione aggressiva attraverso l'infusione di fluidi. Tuttavia, la tempestiva somministrazione di antibiotici costituisce una strategia logica, e può richiedere un accesso vascolare differente. Il personale dovrebbe essere a conoscenza del fatto che alcuni agenti richiedono un tempo di infusione più lungo, mentre altri possono essere somministrati più rapidamente o addirittura in bolo.

Raccomandazione

La terapia antibiotica endovenosa dovrebbe essere iniziata entro la prima ora dal riconoscimento della sepsi grave, e dopo il prelievo delle appropriate colture.

Quale antibiotico utilizzare?

Razionale

La scelta empirica degli antibiotici dipende da complesse problematiche legate all'anamnesi del paziente (incluse eventuali intolleranze a farmaci), alle comorbidità, alla sindrome clinica e al tipo di resistenze possedute dai microrganismi presenti nella comunità, nell'ospedale o in altre strutture sanitarie.

La scelta iniziale di un regime antimicrobico empirico dovrebbe mirare a uno spettro abbastanza ampio di patogeni, seguendo i suddetti criteri e agendo su tutti i microrganismi possibili, poiché il margine di errore ammissibile nel trattamento dei pazienti critici è molto piccolo. Per contro, secondo diversi studi non iniziare prontamente una terapia antibiotica appropriata (per esempio una terapia che sia attiva contro l'agente causale patogeno) ha effetti estremamente negativi sulla prognosi della malattia.

Limitare l'uso degli antibiotici, e in particolar modo di quelli ad ampio spettro, è importante in linea generale, per ridurre il rischio di una superinfezione e per diminuire lo sviluppo di patogeni antibioticoresistenti. Nonostante ciò, nei pazienti con sepsi grave e con shock settico occorre mantenere una terapia antibiotica ad ampio spettro fino all'identificazione dell'agente causale e alla definizione del suo antibiogramma. Al momento della diagnosi, la riduzione del numero degli antibiotici e il restringimento dello spettro della terapia antibiotica rappresentano una strategia importante per limitare lo sviluppo di patogeni resistenti e per controllare i costi (terapia mirata).

Tutti i pazienti dovrebbero ricevere una dose di carico a pieno dosaggio per ciascun antibiotico. Tuttavia, i pazienti con sepsi grave o con shock settico spesso hanno una funzione renale o epatica ridotta e possono avere alterati volumi di distribuzione dovuti all'aggressiva rianimazione con i fluidi. Il farmacista dovrebbe essere sempre consultato per assicurare che siano sempre misurate le concentrazioni seriche ideali, per massimizzare l'efficacia e minimizzare la tossicità degli antibiotici.

Raccomandazione

La terapia antibiotica iniziale è empirica, deve includere uno o più farmaci attivi contro i possibili patogeni (batteri o funghi) e deve essere in grado di penetrare efficacemente nei presunti focolai di sepsi.

La scelta degli antibiotici deve rispecchiare la sensibilità all'agente antimicrobico dei microrganismi presenti nella comunità e nell'ospedale di appartenenza.

Cosa c'è di nuovo?

(Paul *et al.*, 2006).

I clinici si trovano spesso di fronte al dilemma della scelta di un'adeguata terapia antibiotica quando sia l'agente eziologico sia il suo profilo di sensibilità agli antibiotici sono sconosciuti.

Numerosi studi hanno valutato tale situazione. Essi non hanno evidenziato differenze in termini di mortalità, quando si è fatto ricorso a mono-terapia o terapia combinata.

Il numero di effetti avversi che occorrono, soprattutto nefrotossici, sono più frequentemente osservati durante la terapia combinata. Se ci si trova di fronte alla scelta di utilizzare una combinazione fra un beta-lattamico a spettro ridotto con un aminoglicosidico vs un beta-lattamico ad ampio spettro, i risultati di questa meta-analisi evidenziano come la terapia combinata debba subire frequenti modifiche rispetto alla mono-terapia.

Non si sono identificate specifiche situazioni in termini di sito di infezione o severità dell'infezione dove la terapia combinata ha un vantaggio rispetto alla mono-terapia.

Quando e come rivalutare la terapia in corso?

Razionale

L'uso degli agenti antimicrobici con uno spettro ristretto e la riduzione della durata della terapia diminuiscono la probabilità che il paziente sviluppi una sovra-infezione sostenuta da microrganismi patogeni o da microrganismi resistenti quali *Candida spp*, *Clostridium difficile* ed *Enterococcus faecium* vancomicina-resistente.

Raccomandazione

La terapia dovrebbe sempre essere rivalutata sulla base dei dati microbiologici e clinici dopo 48-72 ore dal suo inizio, allo scopo di impiegare antibiotici a spettro meno ampio per limitare lo sviluppo di resistenze, per ridurre la tossicità, e per minimizzare i costi. Una volta identificato l'agente eziologico, non esiste alcuna evidenza che la terapia antibiotica combinata sia più efficace della mono-terapia. La durata del trattamento dovrebbe essere in media di 7-10 giorni e dovrebbe essere guidata dalla risposta clinica del malato.

Cosa c'è di nuovo?

(Paul *et al.*, 2006).

Quando, sulla base dei dati microbiologici, è stato identificato l'agente eziologico e descritto il suo profilo di sensibilità agli antibiotici, il clinico deve scegliere quale antibiotico somministrare.

Questa recente revisione sistematica non ha identificato specifici patogeni per i quali una terapia combinata fosse vantaggiosa rispetto alla monoterapia. La combinazione di un beta-lattamico a spettro ridotto con un aminoglicosidico non offre vantaggi ed è associata a un aumento della frequenza di effetti avversi.

Quando sospendere la terapia?

Razionale

Il clinico deve essere consapevole che le emocolture risultano negative nella maggioranza dei pazienti in sepsi grave o in shock settico. La decisione di continuare, restringere lo spettro o interrompere la terapia antibiotica deve quindi essere presa sulla base del giudizio clinico e dei risultati delle altre colture.

Raccomandazione

Se la sindrome clinica che si presenta all'osservazione fosse causata da agenti eziologici non infettivi, la terapia antibiotica dovrebbe essere sospesa tempestivamente per minimizzare la selezione di patogeni resistenti e la super-infezione con altri microrganismi patogeni.

3.5. Controllo dell'acidosi metabolica

Come controllare l'acidosi metabolica?

Razionale

Non esiste evidenza che supporti l'uso dei bicarbonati per il trattamento dall'acidemia indotta dall'ipoperfusione associata alla sepsi.

Due studi che hanno paragonato l'uso della soluzione fisiologica e del bicarbonato in pazienti con pH = 7,13-7,15 non hanno dimostrato alcuna differenza nei parametri emodinamici o nella necessità di vasopressori tra il gruppo trattato con concentrazioni equimolari di bicarbonato e quello con soluzione fisiologica.

Raccomandazione

La terapia con bicarbonati allo scopo di migliorare l'emodinamica o ridurre le richieste di farmaci vasopressori non è raccomandata per il trattamento della lattacidemia indotta dall'ipoperfusione con un pH = 7,15.

L'effetto della somministrazione dei bicarbonati sull'emodinamica e sulle richieste di vasopressori a un basso pH, così come gli effetti sull'*outcome* dei diversi valori di pH, non sono stati studiati.

Approfondimento

Domanda

La terapia con farmaci alcalinizzanti (Carbicarb, THAM, dichloroacetate) diversi dai bicarbonato ha effetti benefici nel trattamento dei pazienti con sepsi grave?

Risposta

Incertezza per Carbicarb e THAM. No per dichloroacetate.
(Cariou *et al.*, 2004).

Nonostante un ampio dibattito sull'appropriato trattamento con agenti alcalinizzanti, al momento l'approccio migliore al trattamento dell'acidosi metabolica in pazienti con sepsi grave o shock settico rimane quello di correggere le cause sottostanti l'acidosi lattica, per esempio restaurando una minima pressione di perfusione e del livello di ossigenazione utilizzando fluidi, agenti vasopressori, ventilazione meccanica e sospensione dei farmaci che possono concorrere all'instaurarsi dell'acidosi (vedi elenco) (Fall, Szerlip, 2005).

Biguanidi	Farmaci antiretrovirali	Acetaminofene
Etanolo	Propilene glicole	Nitroprussiato
Propofol	Lattulosio	Linezolid
Beta-2 agonisti	Teofillina	Epinefrina
Salicilati	Isoniazide	Norepinefrina
Simvastatina	Acido nalixidixio	

3.6. Controllo della glicemia

A che livello dovrebbe essere mantenuta la glicemia nei pazienti con sepsi grave o shock settico?

Razionale

Un ampio studio monocentrico condotto su pazienti chirurgici ha dimostrato un significativo miglioramento della sopravvivenza dei malati utilizzando l'insulina in infusione continua per mantenere la glicemia tra 80 e 110 mg/dl (4,4-6,1 mmol/L) in confronto alla somministrazione di insulina solo quando venivano rilevati picchi >215 mg/dl. Non c'è ragione per pensare che questi dati non siano generalizzabili o non possano essere estesi a tutti i pazienti con sepsi grave. L'analisi dei dati di questo *trial* dimostra che un livello di glicemia <150 mg/dl migliora la prognosi dei malati, se paragonato a valori più elevati; tuttavia, i risultati migliori si rilevano indubbiamente quando la glicemia è mantenuta tra 80 e 110 mg/dl.

Il controllo dei valori di glicemia è più importante della quantità di insulina somministrata.

Raccomandazione

Dopo l'iniziale stabilizzazione dei pazienti in sepsi grave, si dovrebbe mantenere una glicemia <150 mg/dl (8,3 mmol/l), *range* ideale fra gli 80 e i 110 mg/dl.

Approfondimento

Quali sono i fattori associati a ipoglicemia?

L'utilizzo di fluidi a base di bicarbonato durante l'emofiltrazione venosa continua, una riduzione dell'apporto nutrizionale senza riaggiustamento della terapia insulinica, una precedente diagnosi di diabete mellito, una diagnosi di sepsi e la necessità di farmaci inotropi o vasopressori sono fattori associati all'occorrenza di ipoglicemia (glicemia <45 mg/ml) in pazienti ricoverati in terapia intensiva.

(van den Berghe *et al.*, 2006; Vriesendorp *et al.*, 2006).

In che modo gestire la glicemia?

Raccomandazioni (Cariou et al., 2004)

È raccomandato l'utilizzo in prima battuta di una strategia che possa prevenire l'iperglicemia piuttosto che un utilizzo sistematico di alte dosi di insulina. Questa strategia di controllo dovrebbe includere un protocollo nutrizionale adattato alle caratteristiche metaboliche di ogni paziente e all'utilizzo preferenziale della nutrizione per via enterale.

In alcuni studi che supportano il ruolo cruciale del controllo glicemico nei pazienti con sepsi grave e shock settico, è stata utilizzata un'infusione continua di insulina e glucosio. Con questo protocollo la glicemia dovrebbe essere monitorata frequentemente subito dopo l'inizio dell'infusione (ogni 30-60 minuti) e su base regolare (ogni 4 ore) dal momento che la glicemia si è stabilizzata.

3.7. Steroidi

Quando ricorrere agli steroidi?

Razionale

In uno studio multicentrico prospettico controllato randomizzato, i pazienti con shock settico severo hanno dimostrato un rilevante miglioramento dello stato di shock e una riduzione della mortalità, specie se affetti da insufficienza corticosurrenale relativa (definita come aumento della cortisolemia $<9 \mu\text{g/dl}$ dopo stimolazione con ormone adrenocorticotropo (ACTH)).

Altri due piccoli studi prospettici controllati randomizzati hanno evidenziato la significativa efficacia del trattamento nel migliorare lo stato di shock.

Nel primo studio, i pazienti avevano uno shock settico molto più severo (pressione arteriosa sistolica $<90 \text{ mmHg}$ nonostante i vasopressori) rispetto ai due studi successivi (pressione arteriosa sistolica $>90 \text{ mmHg}$ con i vasopressori).

Non esistono studi che dimostrano che dosi di carico di steroidi migliorino la prognosi dei pazienti in sepsi senza un quadro di shock settico, a meno che il malato non richieda una terapia sostitutiva per la sua storia clinica o per la presenza di un'insufficienza surrenalica.

Raccomandazioni

I corticosteroidi per via endovenosa (idrocortisone 200-300 mg/die, per 7 giorni, somministrati in 3-4 boli/die o in infusione continua) sono raccomandati nei pazienti in shock settico che richiedono l'infusione di vasopressori per mantenere un'adeguata pressione arteriosa, nonostante un'adeguata fluidoterapia.

In assenza di shock, i corticosteroidi non dovrebbero essere somministrati per il trattamento della sepsi. Tuttavia, non c'è una specifica controindicazione a continuare la terapia di mantenimento con steroidi o ad impiegare dosi di carico di steroidi se la storia clinica o il quadro endocrino del malato lo richiedono.

Cosa c'è di nuovo?

Utilizzo di corticosteroidi in pazienti con ARDS

(Steinberg *et al.*, 2006).

I risultati del *trial* condotto in pazienti con ARDS insorta da almeno 7 giorni, non supportano l'utilizzo di *routine* di metilprednisolone in pazienti con ARDS persistente.

Inoltre, l'inizio di una terapia con metilprednisolone più di due settimane dopo l'insorgenza di ARDS potrebbe aumentare il rischio di morte.

Cosa fare prima di iniziare la terapia con steroidi?

Razionale

Uno studio ha dimostrato che un aumento del cortisolo $>9 \mu\text{g/dl}$ dopo il test con $250 \mu\text{g}$ di ACTH identifica coloro che sopravvivranno allo shock settico (*responder*). Un *trial* successivo ha dimostrato che una dose di carico di steroidi migliora la sopravvivenza nei pazienti il cui test con ACTH non ha prodotto un aumento della cortisolemia (non *responder*). Il trattamento con steroidi nei *responder* è inefficace.

Le raccomandazioni per identificare un'insufficienza surrenale relativa variano a seconda dei diversi *cut off* assegnati ai livelli di cortisolo prelevato random, del picco di cortisolo dopo stimolazione, dell'aumento del cortisolo nel sangue dopo stimolazione, e della combinazione di questi criteri.

I medici dovrebbero considerare la somministrazione di una dose di desametasone nei pazienti con shock settico prima che venga eseguito il test di stimolazione con ACTH, poiché il desametasone, a differenza dell'idrocortisone, non interferisce con la misurazione del cortisolo ematico.

Raccomandazione

Alcuni esperti consigliano di usare il test di stimolazione con $250 \mu\text{g}$ di ACTH per identificare i *responder* (aumento della cortisolemia $>9 \mu\text{g/dl}$ 30-60 minuti dopo la somministrazione di ACTH), interrompendo in questi pazienti la somministrazione di steroidi. I medici non dovrebbero attendere i risultati della stimolazione con ACTH per iniziare la terapia con gli steroidi.

Quali farmaci utilizzare?

Razionale

In un lavoro è stato associato fluorocortisone $50 \mu\text{g}$ per os alla terapia. Ma poiché l'idrocortisone ha attività intrinseca mineralcorticoide, è controverso il criterio secondo cui il fluorocortisone dovrebbe essere aggiunto.

Raccomandazione

Alcuni esperti accoppiano fluorocortisone ($50 \mu\text{g}$ per os x 4 volte /die) a questo regime terapeutico.

A che dosaggio utilizzare gli steroidi?

Razionale

Due studi clinici prospettici controllati e randomizzati e due meta-analisi hanno concluso che alte dosi di corticosteroidi per la terapia della sepsi grave e dello shock settico sono inefficaci e dannose.

Tuttavia, potrebbero sussistere buone motivazioni per mantenere alte dosi di corticosteroidi nel trattamento di altri quadri clinici diversi dallo shock settico.

Raccomandazione

Dosi di idrocortisone >300 mg/die non dovrebbero essere usate per trattare la sepsi grave e lo shock settico.

Cosa c'è di nuovo?

Il dosaggio dei corticosteroidi

(Annane *et al.*, 2004).

I corticosteroidi globalmente non hanno inciso sulla mortalità globale a 28 giorni e sulla mortalità ospedaliera in pazienti con sepsi grave o shock settico. La meta-analisi di un sottogruppo di 5 *trial* che hanno studiato un iter di trattamento di 5 giorni con basse dosi di corticosteroidi ha evidenziato un impatto dei corticosteroidi sulla mortalità per tutte le cause.

La dose di idrocortisone (o equivalente) usata in questi studi era di 200-300 mg somministrata come bolo endovena o in infusione continua per 5-11 giorni. Le evidenze accumulate da 8 *trial* uniformemente non supportano l'utilizzo di alte dosi di corticosteroidi somministrate con iter breve in pazienti con sepsi grave e shock settico.

(Hamrahian *et al.*, 2004).

Come effettuare la sospensione degli steroidi?

Razionale

Non esistono studi che confrontino l'efficacia di un regime terapeutico di durata fissa e quella di un regime guidato dalla clinica del malato.

Due studi controllati randomizzati hanno usato un protocollo di trattamento di durata fissa, mentre in un altro lavoro la terapia è stata ridotta dopo la risoluzione dello stato di shock, ed è stata interrotta dopo 6 giorni. Solo uno studio ha registrato l'effetto *rebound* emodinamico e immunologico secondario alla brusca sospensione dei corticosteroidi.

Raccomandazioni

Alcuni esperti consiglierebbero di diminuire il dosaggio degli steroidi con la risoluzione dello shock settico.

Alcuni esperti diminuiscono gradualmente la dose degli steroidi (*tapering*) alla fine del trattamento.

3.8. Ventilazione meccanica in corso di ALI/ARDS indotte dalla sepsi

La ventilazione a bassi volumi correnti e la limitazione delle pressioni riduce la mortalità in corso di ALI/ARDS indotte dalla sepsi?

Razionale

Negli ultimi 10 anni diversi studi controllati randomizzati multicentrici hanno valutato gli effetti di una limitazione della pressione inspiratoria attraverso la modulazione del volume corrente. Questi studi hanno fornito risultati dissimili probabilmente a causa dalle differenze esistenti tra le pressioni delle vie aeree nel gruppo dei pazienti trattati rispetto al gruppo di controllo.

Lo studio più grande mai eseguito per valutare la strategia di ventilazione a volume e a pressione limitate ha evidenziato una diminuzione del 9% di tutte le cause di morte in pazienti ventilati con un volume corrente di 6 ml/Kg di peso corporeo ideale e pressione di *plateau* <30 cm H₂O (rispetto a quelli ventilati con 12 ml/Kg di peso corporeo ideale).

Raccomandazione

Gli alti volumi correnti associati ad alte pressioni di *plateau* dovrebbero essere evitati in corso di ALI/ARDS. I medici dovrebbero partire dal principio che la diminuzione del volume corrente in 1-2 ore, fino a bassi volumi correnti pari a 6 ml/Kg di peso corporeo ideale, rappresenta un obiettivo della terapia, così come il contemporaneo mantenimento di una pressione di *plateau* di fine inspirazione <30 cm H₂O.

Cosa c'è di nuovo?

(Petrucci, Iacovelli, 2004a).

Dall'analisi di 5 *trial* si evidenzia che la mortalità a 28 giorni è significativamente ridotta da una ventilazione "protettiva" (RR 0,74); tuttavia, i benefici sulla mortalità a lungo termine sono incerti (RR 0.84). Il confronto tra bassi volumi correnti e volumi correnti convenzionali non è significativamente differente se nel gruppo di controllo si utilizza un *plateau* di pressione minore o uguale a 31 cm H₂O (RR 1.13).

(Moran *et al.*, 2005).

Analisi di 5 *trial*. Complessivamente l'effetto stimato della *protective ventilation* è positivo (OR 0.71 95% CI 0.56-0.91), ma non raggiunge la significatività statistica.

Entrambe le pubblicazioni evidenziano la necessità di disegnare e condurre ulteriori *trial* con parametri ventilatori standardizzati per arrivare a definire la strategia di ventilazione ottimale nel paziente con ALI/ARDS.

L'ipercapnia permissiva può essere tollerata in corso di ALI/ARDS indotte dalla sepsi?

Razionale

Un aumento improvviso della PaCO₂ potrebbe avere conseguenze fisiologiche quali vasodilatazione, aumento della frequenza cardiaca, della pressione arteriosa e della portata cardiaca.

Permettere modesti aumenti della PaCO₂, associati a diminuzioni del volume corrente e del volume minuto si è dimostrato sicuro in lavori non randomizzati eseguiti su piccole serie di pazienti. *Trial* più grandi, il cui obiettivo era quello di limitare le pressioni nelle vie aeree e il valore dei volumi correnti, hanno dimostrato un miglioramento della prognosi dei soggetti, anche se l'ipercapnia permissiva non rappresentava l'obiettivo primario del trattamento proposto in questi studi. L'uso dell'ipercapnia è limitato nei pazienti con preesistente acidosi metabolica, ed è controindicato in caso di aumentata pressione intracranica.

L'infusione di bicarbonato di sodio dovrebbe essere presa in considerazione in pazienti selezionati per facilitare l'uso dell'ipercapnia permissiva.

Raccomandazione

L'ipercapnia (consentire alla PaCO₂ di aumentare al di sopra del valore normale, la cosiddetta ipercapnia permissiva) può essere tollerata, se necessaria, nei pazienti con ALI/ARDS per minimizzare le pressioni di *plateau* e il volume corrente.

Cosa c'è di nuovo?

PEEP

(Brower *et al.*, 2004).

Nei pazienti con ALI/ARDS ventilati con volumi correnti di 6 ml/Kg di peso corporeo ideale e una pressione di plateau <30 cm H₂O non ci sono differenze statisticamente significative di mortalità nei gruppi con bassa/alta PEEP.

(Villar *et al.*, 2006).

Bassi volumi correnti (5-8 ml/Kg peso corporeo ideale) e un livello di PEEP di P_{flex} +2 cm H₂O confrontato con TV più alto (9-11 ml/Kg peso corporeo ideale) e relativamente bassa PEEP riducono la mortalità nei pazienti con ARDS severa e persistente.

(Gattinoni *et al.*, 2006).

La percentuale di polmone potenzialmente reclutabile nei pazienti con ALI e ARDS è estremamente variabile ed è strettamente correlata con l'efficacia terapeutica della PEEP.

La PEEP dovrebbe essere utilizzata per prevenire il collasso polmonare?

Razionale

Aumentare la PEEP in corso di ALI/ARDS mantiene le unità polmonari aperte, ossia in grado di partecipare allo scambio dei gas. La PEEP aumenterà la PaO₂ quando applicata sia attraverso un tubo endotracheale sia attraverso una maschera facciale.

Raccomandazione

Un minimo quantitativo di pressione positiva di fine espirazione (PEEP) dovrebbe essere presente sempre, per prevenire il collasso polmonare di fine espirazione. Impostare la PEEP basandosi sulla severità del deficit di ossigenazione e regolarla in accordo alla FiO₂ necessaria per mantenere un'adeguata ossigenazione è sicuramente un approccio accettabile.

Alcuni esperti modificano la PEEP sulla base delle misurazioni della *compliance* toraco-polmonare al letto del paziente (per ottenere la massima compliance, espressione del reclutamento polmonare/alveolare).

La posizione prona dovrebbe essere utilizzata per i pazienti con ALI/ARDS?

Razionale

Parecchi studi, di dimensioni limitate e un *trial* di maggiori dimensioni hanno dimostrato che la maggioranza dei pazienti risponde alla pronazione con un miglioramento dell'ossigenazione.

L'ampio studio multicentrico riguardante la pronazione per 7 ore al giorno non ha dimostrato un decremento della percentuale di mortalità nei pazienti con ALI/ARDS; tuttavia l'analisi *post hoc* ha evidenziato un miglioramento nei pazienti con ipossiemia più grave dovuta ad un basso rapporto PaO₂/FiO₂.

La pronazione può essere associata a complicanze potenzialmente letali, incluso il rischio di estubazione accidentale, dislocazione dei cateteri vascolari, ecc. Tuttavia, questi problemi sono evitabili con appropriate precauzioni.

Raccomandazione

Nelle strutture in cui sono disponibili sufficienti risorse ed esperienza, la posizione prona dovrebbe essere considerata nei pazienti con ARDS che richiedono livelli elevati e potenzialmente pericolosi di FiO₂ o di pressione di *plateau*, e che non sono ad alto rischio di complicanze secondarie al cambio di postura.

È indicato utilizzare un protocollo di svezzamento?

Razionale

Studi recenti dimostrano che brevi periodi quotidiani in respiro spontaneo riducono la durata della ventilazione meccanica. Sebbene questi studi comprendano pochi pazienti con ALI/ARDS conclamato, non c'è ragione per credere che questi malati con ALI/ARDS possano avere prognosi diversa rispetto agli altri pazienti critici.

I periodi in respiro spontaneo superati con successo hanno un'alta probabilità di assicurare lo svezzamento completo del paziente dalla ventilazione.

Raccomandazione

Si dovrebbe impiegare un protocollo di svezzamento e i pazienti ventilati meccanicamente dovrebbero essere sottoposti giornalmente ad un periodo di prova in respiro spontaneo per ultimare il loro svezzamento nel caso in cui essi soddisfino i seguenti criteri:

- paziente sveglio e collaborante,
- paziente emodinamicamente stabile (senza agenti vasopressori),
- paziente senza nessuna nuova condizione patologica in atto,
- basso volume corrente e bassa PEEP,
- richieste di FiO_2 che possono essere soddisfatte con un buon margine di sicurezza da una maschera o da una cannula nasale.

Se il periodo in respiro spontaneo avesse successo, si dovrebbe pensare all'estubazione.

Tra le modalità per effettuare i periodi di prova in respiro spontaneo, bisogna considerare bassi livelli di supporto pressorio in PSV, CPAP ≈ 5 cm H_2O o il un tubo a T.

3.9. Proteina C attivata (Drotrecogin alpha [attivato] - Xigris)

Nell'Allegato A vengono riportati e discussi in dettaglio gli studi pubblicati tra il 2001 e il 2006. Qui vengono riportate solo indicazioni sintetiche.

Quali pazienti devono essere considerati per il trattamento con Drotrecogin alpha (attivato)?

Razionale

La risposta infiammatoria nella sepsi negli stadi precoci è procoagulante. Drotrecogin alpha (attivato), proteina endogena con proprietà antinfiammatorie e anticoagulanti, è stata immessa in commercio negli Stati Uniti e in Europa dopo che un ampio studio multicentrico aveva evidenziato che era stata in grado di ridurre la mortalità nei pazienti con disfunzione d'organo indotta dalla sepsi (Bernard *et al.*, 2001).

Allo stato attuale, questo è l'unico studio controllato randomizzato che dimostri nei pazienti ad alto rischio di morte (punteggio APACHE ≥ 25) un beneficio derivante dalla somministrazione del farmaco al dosaggio di 24 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{ora}$ per 96 ore (riduzione di mortalità assoluta pari a 6,1% [IC 1,9-10,4] e numero di pazienti da trattare per prevenire 1 decesso pari a 16 [IC da 9 a 54]).

Questo dato non è stato confermato da un successivo *trial* clinico controllato condotto tra il 2002 e il 2004 (Abraham *et al.*, 2005); inoltre, in pazienti a basso rischio di morte (APACHE < 25 o con < 2 insufficienze d'organo), Drotrecogin alfa (attivato) non è efficace a ridurre il rischio di morte. Questo studio ha anche evidenziato un eccesso di complicanze emorragiche nei pazienti operati nel mese precedente, con APACHE < 25 o una sola insufficienza d'organo.

Nei pazienti pediatriche e nei neonati non vi sono dimostrazioni di efficacia: il *trial*/RESOLVE è stato interrotto perché non era stata evidenziata una riduzione della mortalità, mentre sono stati rilevati alcuni casi di emorragia intracranica nel gruppo dei trattati (WHO, 2005).

Raccomandazione

- Drotrecogin alpha (attivato) può essere utile, in aggiunta alla migliore terapia standard, nei soli pazienti adulti (≥ 18 anni) ad alto rischio di morte (con almeno due insufficienze d'organo)
- Drotrecogin alpha (attivato) non deve essere utilizzato nei neonati e nei pazienti in età pediatrica (< 18 anni di età)
- Drotrecogin alpha (attivato) non deve essere utilizzato per il trattamento di pazienti con singola disfunzione d'organo, soprattutto se sottoposti a intervento chirurgico di recente (entro 30 giorni).
- Bisogna valutare con attenzione il rischio di complicanze emorragiche sulla base delle controindicazioni assolute e relative, ma anche sulla base del rapporto rischio di morte/rischio di emorragia atteso nel singolo paziente

Uso di Drotrecogin alpha (attivato) e appropriatezza delle indicazioni

In Italia l'utilizzo di Drotrecogin alpha (attivato) è monitorato dal GiViTi (Gruppo italiano per la valutazione degli interventi in terapia intensiva), in collaborazione con l'Agenzia italiana del farmaco (AIFA), secondo il Decreto ministeriale del 30 maggio 2003. Tale Decreto impone a tutte le terapie intensive che utilizzano il farmaco la segnalazione dei dati di trattamento dei pazienti al GiViTi tramite il Petalo Xigris, un *software* dedicato annesso al programma Margherita Due, o via *web* tramite un modulo compilabile *on line* (www.giviti.marionegri.it).

I dati relativi al periodo 16/6/2005 - 22/3/2006 (Agenzia italiana del farmaco, 2006) evidenziano una elevata quota di pazienti in cui il farmaco è stato utilizzato in assenza delle indicazioni di uso. Solo nel 26% dei casi l'utilizzo era secondo le indicazioni approvate. Nel 40% dei casi l'uso era *off label* certo (tempo intercorso tra disfunzione e trattamento >48 ore, nessuna o una sola insufficienza d'organo, conta piastrinica $\times 1.000/\text{mm}^3 < 30$, infezione in assenza di sepsi); nel 34% *off label borderline* (tempo intercorso tra disfunzione e inizio del trattamento tra 24 e 48 ore, chirurgia effettuata lo stesso giorno del trattamento).

In quali pazienti con sepsi grave o shock settico l'utilizzo di Drotrecogin alpha (attivato) è controindicato?

Razionale

Drotrecogin alpha (attivato) è un composto anticoagulante con una potente attività anti-fattore Va e anti-fattore VIIIa, che può aumentare il tempo di tromboplastina parziale (PTT) e, moderatamente, il tempo di protrombina. Tuttavia, anche la determinazione seriale di PTT e del tempo di protrombina non consente di predire un evento emorragico.

L'emorragia intracranica, anche se è un evento raro (0,2-0,3% durante l'infusione nei due *trial* clinici controllati; 0,6% nello studio osservazionale ENHANCE), rappresenta l'evento emorragico più grave osservato in studi clinici; il principale fattore di rischio per emorragia intracranica è stata la presenza di trombocitopenia grave o di una infezione meningococcica.

Nello studio PROWESS, l'incidenza complessiva di complicanze emorragiche durante l'infusione è stata 18,8% nel gruppo dei trattati e 10,8% nel gruppo placebo. La frequenza di complicanze emorragiche gravi durante l'infusione varia da 2,4% a 10,3% nei diversi studi e gruppi di pazienti. Per ridurre il rischio di complicanze emorragiche, nell'approvazione all'uso del farmaco la Commissione regionale del farmaco (2004) ha individuato una serie di controindicazioni assolute e controindicazioni relative (vedi *box*), che dovranno essere sempre considerate nella valutazione se trattare o meno il paziente.

Raccomandazione

Il trattamento con Drotrecogin alpha (attivato) non deve essere effettuato in pazienti con controindicazioni assolute al trattamento, quali il pericolo di sanguinamento, o controindicazioni relative quali la scarsità del potenziale effetto benefico della terapia con Drotrecogin alpha (attivato).

Le controindicazioni assolute e relative sono indicate dal documento della Commissione regionale del farmaco della Regione Emilia-Romagna (2004).

Controindicazioni assolute

- Sanguinamento interno attivo
- Patologia intracranica; neoplasia o evidenza di ernia cerebrale
- Qualsiasi precedente anamnestico di malformazione arterovenosa intracerebrale, aneurisma cerebrale o lesione del sistema nervoso centrale con effetto massa
- Concomitante terapia eparinica ≥ 15 unità internazionali/Kg/ora
- Accertata diatesi emorragica ad eccezione della coagulopatia acuta correlata alla sepsi
- Malattia epatica cronica grave
- Conta piastrinica < 30.000 cellule $\times 10^6/L$, anche se aumentata dopo trasfusioni
- Intervento di chirurgia maggiore (intervento che richiede anestesia generale o spinale) nelle 12 ore immediatamente precedenti all'infusione del farmaco o paziente post-operatorio che mostri segni di sanguinamento in atto o paziente con intervento di chirurgia previsto o pianificato durante il periodo di infusione con il farmaco
- Precedente anamnestico di grave trauma cranico che ha richiesto ospedalizzazione, chirurgia intracranica o intraspinale, o accidente emorragico entro i 3 mesi precedenti
- Paziente con catetere epidurale o a cui si prevede che sarà posizionato un catetere epidurale durante l'infusione del farmaco
- Anamnesi di diatesi emorragiche congenite
- Sanguinamento gastrointestinale avvenuto nelle ultime 6 settimane che ha richiesto l'intervento medico, a meno che non sia stato eseguito un intervento chirurgico a carattere risolutivo
- Pazienti traumatizzati ad aumentato rischio di sanguinamento
- Ipersensibilità nota al prodotto

Controindicazioni relative

- Terapia trombolitica di recente somministrazione (entro i 3 giorni)
- Recente somministrazione (entro i 7 giorni) di anticoagulanti orali
- Recente somministrazione (entro 7 giorni) di aspirina o altri inibitori piastrinici
- Recente accidente cerebrovascolare acuto di origine ischemica (entro 3 mesi)
- Qualsiasi altra condizione in cui il medico ritiene sia probabile un sanguinamento importante

Quali fattori operativi possono modificare l'efficacia del trattamento?

Razionale

I pazienti trattati nelle prime 24 ore dall'insorgenza della disfunzione d'organo hanno una mortalità significativamente più bassa (22,9%) rispetto a coloro che venivano trattati dopo le 24 ore (27,4%) (p .01).

Esiste una correlazione tra la sequenza di inclusione dei pazienti in ciascun centro clinico, la frequenza di violazioni del protocollo e il beneficio osservato dal trattamento. All'aumentare dei pazienti trattati in ciascun centro, diminuisce la frequenza di violazioni e aumenta l'effetto benefico del trattamento. Sembra quindi che esista una curva di apprendimento in ciascun centro clinico e per i singoli clinici, che ha effetto sull'efficacia del trattamento.

Raccomandazione

- Il trattamento con Drotrecogin alpha (attivato) nei pazienti che presentano indicazioni appropriate deve essere preso in considerazione principalmente nelle situazioni in cui la terapia può essere iniziata entro 24 ore dall'esordio dell'insufficienza d'organo.
- Drotrecogin alpha (attivato) deve essere usato preferibilmente da medici con esperienza in strutture specializzate per il trattamento di pazienti con sepsi grave.

Allegati

Allegato A.

Proteina C attivata (Drotrecogin alpha [attivato] - Xigris). Approfondimento sulle evidenze scientifiche disponibili

Efficacia nel ridurre la mortalità

Studi sull'efficacia

- Studio multicentrico prospettico controllato randomizzato (PROWESS) pubblicato nel 2001, che ha evidenziato una riduzione della mortalità a 28 giorni dei pazienti con disfunzione d'organo indotta dalla sepsi (Bernard *et al.*, 2001). Nei pazienti ad alto rischio (Apache ≥ 25), trattati precocemente, la riduzione assoluta del rischio di morte (differenza tra la mortalità/100 nei pazienti non trattati e nei pazienti trattati) era pari a 6% (1,9-10,4) e la riduzione relativa del rischio di morte (differenza tra la mortalità/100 nei pazienti non trattati e nei pazienti trattati divisa per la mortalità nei pazienti non trattati) era pari a 19% (6-31%) con somministrazione di Drotrecogin alpha (attivato) al dosaggio di 24 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{ora}$ per 96 ore.

Lo studio presentava però alcuni limiti ed evidenziava alcuni problemi, che sono stati oggetto di ampio dibattito nella letteratura scientifica. Tra questi, il rischio di complicanze emorragiche nei pazienti trattati; l'aver apportato modifiche del protocollo di studio mentre era in corso il *trial* (modifiche delle modalità di produzione del farmaco e cambiamento dei criteri di inclusione nello studio, tra i quali anche l'esclusione dei pazienti con insufficienza d'organo da più di 24 ore prima dell'inizio del trattamento), che sono risultate in un miglioramento dell'efficacia del farmaco nella seconda fase dello studio; un'analisi *post hoc* in sottogruppi di pazienti che ha dimostrato un minore beneficio nei pazienti con punteggio APACHE inferiore a 25.

Nel 2001, l'FDA ha approvato Drotrecogin alpha (attivato) per l'uso in pazienti adulti con sepsi grave ed elevato rischio di morte (APACHE > 25), ma ha contestualmente richiesto che la Lilly, l'industria che produce il farmaco, conducesse studi ulteriori prima di approvare Drotrecogin alpha (attivato) per l'uso in altri gruppi di pazienti, in particolare quelli con basso rischio di morte e i pazienti pediatrici. Nel 2002, anche l'EMA ha autorizzato l'immissione in commercio di Drotrecogin alpha (attivato), limitandone l'uso ai pazienti adulti con sepsi grave associata a 2 o più insufficienze d'organo e sottolineando che il trattamento deve essere preso in considerazione principalmente nelle situazioni in cui la terapia può essere iniziata entro 24 ore dall'esordio dell'insufficienza d'organo e usato da medici con esperienza in strutture specializzate.

- Studio osservazionale, senza gruppo di controllo nel 2001 (ENHANCE US), su 273 pazienti, pubblicato nel 2004 (Bernard *et al.*, 2004);

- *Trial* clinico controllato condotto tra il 2002 e il 2004 in pazienti a basso rischio di sepsi (ADDRESS) su 2.640 pazienti, interrotto prima della conclusione perché non era stato in grado di evidenziare differenze significative nella mortalità nel gruppo dei trattati, pubblicato nel 2005 (Abraham *et al.*, 2005).
- *Trial* clinico controllato in pazienti pediatrici tra 0 e 17 anni tra il 2003 e il 2005 (RESOLVE) (i cui risultati non sono stati pubblicati), interrotto ad aprile 2005 perché i risultati nei primi 399 pazienti arruolati non avevano evidenziato alcuna riduzione della mortalità (WHO, 2005).
- Meta-analisi (Friedrich, 2006) e revisione Cochrane (Kylat, Ohlsson, 2006), la prima mirata a valutare l'efficacia in pazienti adulti, la seconda in pazienti pediatrici.

La Tabella A.1 sintetizza le principali evidenze degli studi clinici sperimentali; la Tabella A.2 riporta invece i risultati della meta-analisi (Friedrich, 2006), che fornisce confronti anche per sottogruppi di pazienti classificati in relazione al rischio di morte. I dati riportati nelle due tabelle, per quanto concerne l'efficacia di Drotrecogin alpha (attivato), si possono sintetizzare come segue.

- Allo stato attuale l'unico studio che effettivamente dimostra una significativa riduzione del rischio di morte è lo studio PROWESS. In questo studio la riduzione di mortalità assoluta è pari a 6,1% (da 1,9 a 10,4 se si considerano i limiti di confidenza) e il numero di pazienti da trattare per prevenire 1 decesso è pari a 16 (da 9 a 54). Lo studio osservazionale ENHANCE US conferma i risultati di PROWESS, anche se, quando la mortalità osservata nel gruppo dei trattati viene confrontata con il gruppo placebo di PROWESS US, la differenza puntuale è simile, ma non statisticamente significativa.
- Il beneficio del trattamento in termini di mortalità è evidente nello studio PROWESS nei pazienti ad alto rischio di morte, ossia nei pazienti che presentano un punteggio APACHE >25 oppure in coloro che hanno due o più insufficienze d'organo. Questa osservazione non è però confermata dallo studio ADDRESS che, pur essendo mirato principalmente a soli pazienti a basso rischio di morte, ha comunque incluso anche 324 pazienti con APACHE >25 e 872 pazienti con insufficienza multipla di organo. Nello studio ADDRESS in questo sottogruppo di pazienti non si rilevano differenze tra i due trattamenti. Inoltre, la meta-analisi evidenzia una notevole eterogeneità dei pazienti ad alto rischio di morte (APACHE >25) inclusi in PROWESS, rispetto a quelli inclusi in ADDRESS: nel primo studio il trattamento ha comportato un beneficio, mentre il secondo non ha rilevato alcun beneficio, con al contrario una mortalità tendenzialmente più elevata nei trattati, anche se la differenza non era significativa. Questa mancanza di omogeneità nei due *trial* fa sorgere dubbi sulla robustezza e generalizzabilità dei risultati dello studio PROWESS.
- In pazienti a basso rischio (APACHE <25 o con < 2 insufficienze d'organo), lo studio ADDRESS e la meta-analisi non evidenziano alcuna differenza significativa nella mortalità a 28 giorni tra trattati e non trattati.

- In particolari sottogruppi di pazienti a basso rischio di morte (quali i pazienti operati nel mese precedente con APACHE <25 o una sola insufficienza d'organo), l'equilibrio tra beneficio atteso dal trattamento e rischio di complicanze emorragiche serie pende dalla parte del rischio di emorragia.
- Analoghe considerazioni si possono fare per i pazienti pediatrici, nei quali lo studio controllato randomizzato RESOLVE è stato interrotto perché non si sono rilevate differenze nell'incidenza di mortalità, mentre sono stati rilevati alcuni casi di emorragia intracranica nel gruppo dei trattati (WHO, 2005). Tale osservazione è sostenuta anche dalla recente revisione Cochrane (Kylat. Cochrane Database Syst Rev, 2006.) sull'utilizzo di Drotrecogin alpha (attivato) nei neonati, che conclude:

nonostante l'esistenza di un razionale scientifico per l'utilizzo di Drotrecogin alpha (attivato), non vi sono dati sufficienti per supportare l'uso di Drotrecogin alpha (attivato) nei neonati con sepsi grave. Sono necessari nuovi studi clinici prima di poterne raccomandare l'uso nella pratica clinica. Attualmente dovrebbe essere usata nei neonati solo nel contesto di studi controllati randomizzati.

È opportuno un atteggiamento di cautela nell'utilizzo di Drotrecogin alpha (attivato) nei neonati, data l'elevata incidenza di complicanze emorragiche, soprattutto perché la sepsi grave nei neonati pretermine è comunemente associata a sanguinamento ed emorragia intraventricolare. Dovrebbe esservi un'enfasi adeguata sulla prevenzione della sepsi, attraverso l'adozione di misure semplici, costo-efficaci e provate, come ad esempio il lavaggio delle mani.

- In generale, la valutazione se utilizzare o meno Drotrecogin alpha (attivato) deve tenere conto da una parte del rischio di morte per sepsi, e dall'altra di quello di morte per emorragia: per i dati ad oggi disponibili sembra che l'equilibrio sia a favore del trattamento con Drotrecogin alpha (attivato) solo nei pazienti che presentano un rischio di morte effettivamente elevato.

Tabella A.1. Risultati degli studi primari sulla efficacia di Drotrecogin alpha (attivato) nel ridurre il rischio di morte nei pazienti con sepsi grave o shock settico

Studio (n. pazienti)	APACHE (medio)		≥ 2 I.O ^ %		Mortalità a 28 giorni				NNT	Complicanze emorragiche ^^		
	Trattati	Placebo	Trattati	Placebo	Trattati (%)	Placebo (%)	Rischio relativo	Rischio Assoluto		Trattati (%)	Placebo (%)	Valore p
PROWESS (1.690)	24,6±7,6	25,0±7,8	74,6	75,9	24,7%	30,8%	19,4 (6,6-30,5)	6,1 (1,9-10,4)	16,4 * (da 9 a 54)	tutte 18,8 gravi 2,4	tutte 10,8 gravi 1	<0,01 0,02
ADDRESS (2.640)	18,2 ±5,8	18,2 ±5,9	34,5	31,5	18,5	17,0	Nessuna riduzione			gravi 2,4	gravi 1,2	0,02
Chirurgia recente (993)					20,4	16,4	+24% nei trattati	+4% nei trattati				
Chirurgia recente e 1 IO ^^ (635)					20,7	14,1	+47% nei trattati	+6,5% nei trattati		gravi 10,3	gravi 5,1	0,01
RESOLVE (399)					17,0	18,0	Nessuna riduzione			gravi 10 ICH ** 2	gravi 12 ICH 0,5	

Legenda

^ IO = insufficienza d'organo

^^ complicanze durante l'infusione

* nel gruppo di pazienti ad alto rischio di morte (APACHE ≥ 25) NNT = 8

** ICH = *Intracranial hemorrhage* (emorragia intracranica)

Tabella A.2. Risultati di una meta-analisi sull'efficacia di Drotrecogin alpha (attivato) nel ridurre il rischio di morte nei pazienti con sepsi grave o shock settico

Studio	RR (LC 95%)	Nota
Tutti i pazienti		
PROWESS	0,80 (0,69-0,94)	Riduzione significativa a favore di rHAPC
ADDRESS	1,09 (0,92-1,28)	Nessuna differenza significativa
RESOLVE	0,93 (0,61-1,42)	Nessuna differenza significativa
Pazienti a basso rischio (APACHE <25)		
PROWESS	0,99 (0,75-1,30)	Nessuna differenza significativa
ADDRESS	1,06 (0,88-1,27)	Nessuna differenza significativa
Risultati POOLED	1,03 (0,89-1,21)	Nessuna differenza significativa
Pazienti a basso rischio (1 insufficienza d'organo)		
PROWESS	0,92 (0,63-1,35)	Nessuna differenza significativa
ADDRESS	1,17 (0,95-1,45)	Nessuna differenza significativa
Risultati pooled	1,10 (0,89-1,36)	Nessuna differenza significativa
Pazienti ad alto rischio (APACHE ≥25)		
PROWESS	0,71 (0,59-0,85)	Riduzione significativa a favore di rHAPC
ADDRESS	1,19 (0,83-1,71)	Nessuna differenza significativa
Risultati pooled	0,90 (0,54-1,49)	Nessuna differenza significativa; test per eterogeneità significativo
Pazienti ad alto rischio (MOF)		
PROWESS	0,78 (0,66-0,93)	Riduzione significativa a favore di rHAPC
ADDRESS	0,94 (0,73-1,22)	Nessuna differenza significativa
Risultati pooled	0,84 (0,70-1,00)	Nessuna differenza significativa

Rischio di complicanze emorragiche

Nello studio PROWESS l'incidenza complessiva di complicanze emorragiche durante l'infusione è stata 18,8% nel gruppo dei trattati e 10,8% nel gruppo placebo. La frequenza di complicanze emorragiche gravi durante l'infusione nei diversi studi è riportata in Tabella A.1 e varia da 2,4% nel complesso dello studio ADDRESS, a 10,3% nei pazienti con una sola insufficienza d'organo operati nel mese precedente. Le emorragie gravi in corso di infusione rilevate dallo studio clinico controllato randomizzato PROWESS e dal successivo studio osservazionale ENHANCE sono riportate in Tabella A.3.

Tabella A.3. Tipo di complicanze emorragiche rilevate negli studi clinici

Sede dell'emorragia	Studio PROWESS		Studio ENHANCE
	Drotrecogin alfa (attivato) n=850	Placebo n=840	Drotrecogin alfa (attivato) n=2.378
Gastrointestinale	5 (0,6%)	4 (0,5%)	19 (0,8%)
Intra-addominale	2 (0,2%)	3 (0,4%)	18 (0,8%)
Intratoracica	4 (0,5%)	0	11 (0,5%)
Retroperitoneale	3 (0,4%)	0	4 (0,2%)
Sistema nervoso centrale	2 (0,2%)	0	15 (0,6%)
Genitourinaria	1 (0,1%)	0	16 (0,7%)
Cute/tessuti molli	0	0	4 (0,2%)
Nasofaringea	0	0	1 (0,04%)

Fattori operativi che possono modificare l'efficacia del trattamento

Nello studio PROWESS il trattamento è stato iniziato entro 48 ore dall'esordio della prima disfunzione d'organo indotta da sepsi. La durata media della disfunzione d'organo prima del trattamento è stata di 18 ore. Nello studio ADDRESS (che non ha dimostrato differenze significative fra i due gruppi) la disfunzione d'organo era stata presente per un tempo più lungo prima di ricevere il farmaco in studio (in media 25 *vs* 18 ore).

Un'analisi ulteriore dello studio PROWESS pubblicata nel 2005 (Vincent *et al.*, 2005) ha messo in evidenza come i pazienti trattati nelle prime 24 ore dalla insorgenza della disfunzione d'organo presentavano una mortalità significativamente più bassa (22,9%) rispetto a coloro che venivano trattati dopo le 24 ore (27,4%) (p .01).

Una rivisitazione dello studio ENHANCE pubblicata nel 2004 (Macias *et al.*, 2004) ha evidenziato l'esistenza di una correlazione tra la sequenza di inclusione dei pazienti in ciascun centro clinico, la frequenza di violazioni del protocollo e il beneficio osservato dal trattamento. All'aumentare dei pazienti trattati in ciascun centro, diminuiva la frequenza di violazioni e aumentava l'effetto benefico del trattamento. Sembra quindi che esista una curva di apprendimento in ciascun centro clinico e per i singoli clinici, che ha effetto sull'efficacia del trattamento.

Uso di Drotrecogin alpha (attivato) e appropriatezza delle indicazioni

In Italia l'utilizzo di Drotrecogin alpha (attivato) è monitorato attraverso GiViTi (Gruppo italiano per la valutazione degli interventi in terapia intensiva - Istituto Mario Negri), in collaborazione con l'Agenzia italiana del farmaco (AIFA), secondo il Decreto ministeriale del 30 maggio 2003. Tale Decreto impone a tutte le terapie intensive che utilizzano il farmaco la segnalazione dei dati di trattamento dei pazienti al GiViTi tramite il Petalo Xigris, un *software* dedicato annesso al programma Margherita Due o via *web* tramite un modulo compilabile *online* (<http://www.giviti.marionegri.it>).

A maggio 2006 sono stati pubblicati i dati relativi al periodo 16/6/2005 - 22/3/2006 (Agenzia italiana del farmaco, 2006). In questo periodo sono pervenute 315 segnalazioni da 93 differenti ospedali. Il dato più eclatante è rappresentato dalla elevata quota di pazienti in cui il farmaco è stato utilizzato in assenza delle indicazioni di uso. Solo nel 26% dei casi, infatti, l'utilizzo era secondo le indicazioni approvate. Nel 40% dei casi l'uso era *off label* certo (tempo intercorso tra disfunzione e trattamento >48 ore, nessuna o una sola insufficienza d'organo, conta piastrinica $\times 1.000/\text{mm}^3 < 30$, infezione in assenza di sepsi); nel 34% *off label borderline* (tempo intercorso tra disfunzione e inizio del trattamento tra 24 e 48 ore, chirurgia effettuata lo stesso giorno del trattamento).

Tra le possibili conseguenze di un uso inappropriato vi sono da una parte il rischio di eventi emorragici potenzialmente gravi, dall'altra una ridotta efficacia attesa del farmaco e quindi lo spreco di risorse. È dunque essenziale il rispetto puntuale delle indicazioni.

Allegato B. Glossario

ALI	<i>Acute Lung Injury</i> ; danno polmonare acuto
APACHE	<i>Acute Physiology And Chronic Health Evaluation</i> ; score di valutazione dell'alterazione dei parametri fisiologici e delle condizioni di salute
ARDS	<i>Acute Respiratory Distress Syndrome</i> ; sindrome da di stress respiratorio acuto
Carbicarb	miscela equimolare di sodio bicarbonato e sodio carbonato. È utilizzata come terapia delle più gravi acidosi metaboliche perché in grado di consumare direttamente la CO ₂ e di prevenirne la produzione in eccesso durante il processo di titolazione del bicarbonato in ambiente acido
CPAP	<i>Continuous Positive Airway Pressure</i> ; ventilazione meccanica a pressione positiva continua
EBM	medicina basata sulle evidenze
EGDT	<i>Early Goal Directed Therapy</i> ; terapia precoce diretta verso l'obiettivo, approccio sistematico alla rianimazione, validato nel trattamento della sepsi grave e dello shock settico
EMA	<i>European Agency for the Evaluation of Medicinal Products</i> ; Agenzia europea per la valutazione dei prodotti medicinali
FDA	<i>Food and Drug Administration</i> ; organismo statale statunitense preposto al controllo di alimenti e farmaci
IL ₁	interleuchina 1; citochina secreta da vari tipi di cellule del sistema immunitario tra cui macrofagi, monociti, cellule dendritiche, fibroblasti e cellule endoteliali
PaCO ₂	pressione parziale della CO ₂
PAF	<i>fattore di attivazione delle piastrine</i> ; espleta la sua azione favorendo gli altri mediatori in tutte le fasi dell'infiammazione
PAM	pressione arteriosa media
PEEP	<i>Positive End Expiratory Pressure</i> ; pressione positiva presente nelle vie aeree a fine espirazione
P _{flex}	<i>Lower inflection point of the pressure volume curve</i> ; punto inferiore di flessione della curva respiratoria
PSV	ventilazione a supporto di pressione; metodica di ventilazione in cui ogni atto respiratorio riceve un supporto pressorio
PVC	pressione venosa centrale
RCT	<i>Randomized Controlled Trial</i> ; studio randomizzato controllato

SAPS II	<i>Simplified Acute Physiology Score</i> ; algoritmo matematico che indica la percentuale di rischio del paziente "pesando" i valori delle variabili fisiologiche e dei fattori collaterali
SCVO ₂	saturazione di ossigeno nella vena cava superiore
SIRS	<i>Systemic Inflammatory Response Syndrome</i> ; sindrome di risposta infiammatoria sistemica
SOFA	<i>Sepsis-Related Organ Failure</i> ; score che descrive quantitativamente il grado di disfunzione/insufficienza d'organo
SSC	<i>Surviving Sepsis Campaign</i>
SVO ₂	saturazione venosa centrale di O ₂
TNF	<i>Tumor Necrosis Factor</i> ; fattore di necrosi tumorale, citochina coinvolta nell'infiammazione sistemica, membro di un gruppo di citochine che stimolano la reazione nella fase infiammatoria acuta
UTI	Unità di terapia intensiva
Vol Min	volume minuto; volume di gas che entra ed esce dai polmoni in un minuto

Allegato C. Strategie di ricerca e articoli valutati

Early goal directed therapy

Strategia di ricerca PubMed

("early goal-directed therapy"[All Fields] OR EGDT[All Fields]) AND (sepsis[text] OR "septic shock"[text]) AND (((("outcome and process assessment (health care)"[TIAB] NOT Medline[SB]) OR "outcome and process assessment (health care)"[MeSH Terms] OR Outcome and Process Assessment[Text Word]) OR ("clinical protocols"[MeSH Terms] OR Clinical Protocols[Text Word]) OR ("comparative study"[MeSH Terms] OR Comparative Study[Text Word]) OR ("practice guideline"[Publication Type] OR "practice guidelines"[MeSH Terms] OR "practice guideline"[Text Word]) OR ("controlled clinical trial"[Publication Type] OR "controlled clinical trials"[MeSH Terms] OR "controlled clinical trials"[Text Word]) OR ("randomized controlled trial"[Publication Type] OR "randomized controlled trials"[MeSH Terms] OR "randomized controlled trials"[Text Word]) OR ("meta-analysis"[Publication Type] OR "meta-analysis"[MeSH Terms] OR "meta-analysis"[Text Word]) OR ("review"[Publication Type] OR "review literature"[MeSH Terms] OR "review"[Text Word]) OR ("endpoint determination"[MeSH Terms] OR Endpoint Determination[Text Word])) AND ("2004/01/01"[PDAT] : "2006/06/01"[PDAT]) AND hasabstract[text]

Risultati della ricerca PubMed

- Bilkovski R.N., Rivers E.P., Horst H.M. Targeted resuscitation strategies after injury. *Curr Opin Crit Care*, 10 (6): 529-538, Dec 2004. Review. PMID: 15616397 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Chehab M.S. Can we reduce mortality in sepsis? *Saudi Med J*, 25 (3): 277-284, Mar 2004. PMID: 15048162 [PubMed - in process]
- Cunneen J., Cartwright M. The puzzle of sepsis: fitting the pieces of the inflammatory response with treatment. *AACN Clin Issues*, 15 (1): 18-44, Jan-Mar 2004. Review. PMID: 14767363 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Dauger S., Llor J., Aizenfisz S., Benayoun M., Beaufile F. [Treatment in 2003 of septic shock in children in the first two hours (excluding newborns)]. *Arch Pediatr*, 11 (8): 1014-1017, Aug 2004. Review. French. PMID: 15288113 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Delaloye J., Baumgartner J.D., Calandra T. [Severe sepsis and septic shock]. *Rev Med Suisse*, 2 (60): 896-898, 900-902, 5 Apr 2006. Review. French. PMID: 16673720 [PubMed - indexed for MEDLINE]

- Gasser S., Eriksson U. [Septic shock: diagnosis and management]. *Schweiz Rundsch Med Prax*, 94 (19): 765-769, 11 May 2005. German. PMID: 15940907 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Giuliano K.K. Continuous physiologic monitoring and the identification of sepsis: what is the evidence supporting current clinical practice? *AACN Adv Crit Care*, 17 (2): 215-223, Apr-Jun 2006. Review. PMID: 16767023 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Gunn S.R., Fink M.P., Wallace B. Equipment review: the success of early goal-directed therapy for septic shock prompts evaluation of current approaches for monitoring the adequacy of resuscitation. *Crit Care*, 9 (4): 349-359, Aug 2005. Epub 27 May 2005. PMID: 16137384 [PubMed - in process]
- Ho B.Ch., Bellomo R., McGain F., Jones D., Naka T., Wan L., Braitberg G. The incidence and outcome of septic shock patients in the absence of early-goal directed therapy. *Crit Care*, 10 (3): R80, 2006. Epub 16 May 2006. PMID: 16704743 [PubMed - in process]
- Jahan A. Septic shock in the postoperative patient: three important management decisions. *Cleve Clin J Med*, 73 (Suppl 1): S67-S71, Mar 2006. Review. PMID: 16570552 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Kortgen A., Niederprum P., Bauer M. Implementation of an evidence-based "standard operating procedure" and outcome in septic shock. *Crit Care Med*, 34 (4): 943-949, Apr 2006. PMID: 16484902 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Kumar A., Mann H.J. Appraisal of four novel approaches to the prevention and treatment of sepsis. *Am J Health Syst Pharm*, 61 (8): 765-774, quiz 775-776, 15 Apr 2004. Review. PMID: 15127959 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Llor J., Parret L., Stucki P., Cotting J. [Management of pediatric septic shock]. *Rev Med Suisse*, 1 (22): 1517-1521, 1 Jun 2005. Review. French. PMID: 16025892 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Marik P.E. Regional carbon dioxide monitoring to assess the adequacy of tissue perfusion. *Curr Opin Crit Care*, 11 (3): 245-251, Jun 2005. Review. PMID: 15928474 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Marx G., Reinhart K. Venous oximetry. *Curr Opin Crit Care*, 12 (3): 263-268, Jun 2006. PMID: 16672787 [PubMed - in process]
- Melendez E., Bachur R. Advances in the emergency management of pediatric sepsis. *Curr Opin Pediatr*, 18 (3): 245-253, Jun 2006. PMID: 16721143 [PubMed - as supplied by publisher]
- Naeem N., Reed M.D., Creger R.J., Youngner S.J., Lazarus H.M. Transfer of the hematopoietic stem cell transplant patient to the intensive care unit: does it really matter? *Bone Marrow Transplant*, 37 (2): 119-133, Jan 2006. Review. PMID: 16273112 [PubMed - indexed for MEDLINE]

- Nguyen H.B., Corbett S.W., Menes K., Cho T., Daugharthy J., Klein W., Wittlake W.A. Early goal-directed therapy, corticosteroid, and recombinant human activated protein C for the treatment of severe sepsis and septic shock in the emergency department. *Acad Emerg Med*, 13 (1): 109-113, Jan 2006a. Epub 19 Dec 2005. PMID: 16365336 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Nguyen H.B., Rivers E.P., Abrahamian F.M., Moran G.J., Abraham E., Trzeciak S., Huang D.T., Osborn T., Stevens D., Talan D.A., Emergency Department Sepsis Education Program and Strategies to Improve Survival (ED-SEPSIS) Working Group. Severe sepsis and septic shock: review of the literature and emergency department management guidelines. *Ann Emerg Med*, 48 (1): 28-54, Jul 2006b. Epub 2 May 2006. Review. PMID: 16781920 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Oddo M., Schaller M.D., Calandra T., Liaudet L. [New therapeutic strategies in severe sepsis and septic shock]. *Rev Med Suisse Romande*, 124 (6): 329-332, Jun 2004. Review. French. PMID: 15293439 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Reinhart K., Bloos F. The value of venous oximetry. *Curr Opin Crit Care*, 11 (3): 259-263, Jun 2005. Review. PMID: 15928476 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Rhodes A., Bennett E.D. Early goal-directed therapy: an evidence-based review. *Crit Care Med*, 32 (11 Suppl): S448-S450, Nov 2004. Review. PMID: 15542954 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Robson W., Newell J., Beavis S. Severe sepsis in A&E. *Emerg Nurse*, 13 (5): 24-30, Sep 2005. Review. PMID: 16180651 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Ruffell A.J. Sepsis strategies: an ICU package? *Nurs Crit Care*, 9 (6): 257-263, Nov-Dec 2004. Review. PMID: 15575634 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- See K.C., Phua J., Lee K.H. Severe sepsis and septic shock in adult patients: an approach to management and future trends. *Int J Artif Organs*, 29 (2): 197-206, Feb 2006. Review. PMID: 16552667 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Shapiro N.I., Howell M., Talmor D. A blueprint for a sepsis protocol. *Acad Emerg Med*, 12 (4): 352-359, Apr 2005. PMID: 15805328 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Shapiro N.I., Howell M.D., Talmor D., Lahey D., Ngo L., Buras J., Wolfe R.E., Weiss J.W., Lisbon A. Implementation and outcomes of the Multiple Urgent Sepsis Therapies (MUST) protocol. *Crit Care Med*, 34 (4): 1025-1032, Apr 2006. PMID: 16484890 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Sharma V.K., Dellinger R.P. Treatment options for severe sepsis and septic shock. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 4 (3): 395-403, Jun 2006. Review. PMID: 16771617 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Surbatovic M., Radakovic S., Jovanovic K., Romc P. [New strategies in multiple organ dysfunction syndrome therapy for sepsis]. *Srp Arh Celok Lek*, 133 (7-8): 379-383, Jul-Aug 2005. Review. Serbian. PMID: 16623265 [PubMed - indexed for MEDLINE]

- Trzeciak S., Dellinger R.P., Abate N.L., Cowan R.M., Stauss M., Kilgannon J.H., Zanotti S., Parrillo J.E. Translating research to clinical practice: a 1-year experience with implementing early goal-directed therapy for septic shock in the emergency department. *Chest*, 129 (2): 225-232, Feb 2006. PMID: 16478835 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Wood K.A., Angus D.C. Pharmacoeconomic implications of new therapies in sepsis. *Pharmacoeconomics*, 22 (14): 895-906, 2004. Review. PMID: 15362927 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Fluidoterapia

Strategia di ricerca PubMed

("Rehydration Solutions/administration and dosage"[MeSH] OR "Rehydration Solutions/adverse effects"[MeSH] OR "Rehydration Solutions/supply and distribution"[MeSH] OR "Rehydration Solutions/therapeutic use"[MeSH]) OR "Fluid Therapy"[MeSH] OR ("Fluid Therapy/adverse effects"[MeSH] OR "Fluid Therapy/methods"[MeSH] OR "Fluid Therapy/supply and distribution"[MeSH] OR "Fluid Therapy/utilization"[MeSH] OR crystalloid[text] OR crystalloid/blood[text] OR crystalloid/colloid[text] OR crystalloid/hespan[text] OR crystalloid/hydroxyethyl[text] OR crystalloid/saline[text] OR crystalloid'[text] OR crystalloidal[text] OR crystalloideight[text] OR crystalloides[text] OR crystalloids[text] OR crystalloidsalbumin[text] OR crystalloidstorage[text]) OR (colloid[text] OR colloid/adenomatous[text] OR colloid/blood[text] OR colloid/chemical[text] OR colloid/colloid[text] OR colloid/crystalloid[text] OR colloid/cystic[text] OR colloid/epithelial[text] OR colloid/gc[text] OR colloid/h2tmpyp/th[s] OR colloid/hcl/bpy[text] OR colloid/hespan[text] OR colloid/hyperplastic[text] OR colloid/hypertonic[text] OR colloid/interstitial[text] OR colloid/ml[text] OR colloid/noncolloid[text] OR colloid/patent[text] OR colloid/polymer[text] OR colloid/th[s]/h2tmpyp[text] OR colloid'[text] OR colloid's[text] OR colloid99mtc[text] OR colloidal[text] OR colloidal/bacterial[text] OR colloidal/immunoassay[text] OR colloidal/nano[text] OR colloidal'[text] OR colloidale[text] OR colloidalgold[text] OR colloidalis[text] OR colloidalness[text] OR colloidalnessall[text] OR colloidalnessly[text] OR colloidalnessradioisotope[text] OR colloidalnesss[text] OR colloidalnessly[text] OR colloide[text] OR colloidess[text] OR colloidfree[text] OR colloidi[text] OR colloidal[text] OR colloidin[text] OR colloidizing[text] OR colloidion[text] OR colloidization[text] OR colloidlike[text] OR colloidmiliunm[text] OR colloido[text] OR colloidochemical[text] OR colloidoclasia[text] OR colloidoclastic[text] OR colloidocystic[text] OR colloidocytosis[text] OR colloidogenic[text] OR colloidon[text] OR colloidoncotic[text] OR colloidosmotic[text] OR colloidopathy[text] OR colloidoplectic[text] OR colloidopexia[text] OR colloidopexic[text] OR colloidopexy[text] OR colloidophagic[text] OR colloidophagy[text] OR colloidorrhage[text] OR colloidosmotic[text] OR colloidosmotic[text] OR colloidosomes[text] OR colloidrhagia[text] OR colloids[text] OR colloids'[text] OR colloidsolution[text] OR colloidulm[text]) AND ("Shock, Septic"[MeSH] OR "sepsis"[MeSH Terms]) AND (((("outcome and process assessment (health care)"[TIAB] NOT Medline[SB]) OR "outcome and process assessment (health care)"[MeSH Terms] OR Outcome and Process Assessment[Text Word]) OR ("clinical protocols"[MeSH Terms] OR Clinical Protocols[Text Word]) OR ("comparative study"[MeSH Terms] OR Comparative Study[Text Word]) OR ("practice guideline"[Publication Type] OR "practice guidelines"[MeSH Terms] OR "practice guideline"[Text Word]) OR ("controlled clinical trial"[Publication Type] OR "controlled clinical trials"[MeSH Terms] OR "controlled clinical trials"[Text Word]) OR ("randomized controlled trial"[Publication Type] OR "randomized controlled trials"[MeSH Terms] OR "randomized controlled trials"[Text Word]) OR ("meta-analysis"[Publication

Type] OR "meta-analysis"[MeSH Terms] OR "meta-analysis"[Text Word]) OR ("review"[Publication Type] OR "review literature"[MeSH Terms] OR "review"[Text Word]) OR ("endpoint determination"[MeSH Terms] OR Endpoint Determination[Text Word])) AND ("2004/01/01"[PDAT] : "2006/06/01"[PDAT]) AND hasabstract[text] AND "humans"[MeSH Terms]

Risultati della ricerca PubMed

- Adukauskiene D., Rimdeika R., Vitkauskiene A., Pilvinis V., Cicinskaite I. [The new aspects of treatment of severe sepsis and septic shock]. *Medicina* (Kaunas), 42 (4): 265-272, 2006. Review. Lithuanian. PMID: 16687897. [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Agerson A.N., Wilkins E.G. Streptococcal toxic shock syndrome after breast reconstruction. *Ann Plast Surg*, 54 (5): 553-556, May 2005. PMID: 15838219 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Bock K.R. Renal replacement therapy in paediatric critical care medicine. *Curr Opin Pediatr*, 17 (3): 368-371, Jun 2005. Review. PMID: 15891428 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Bridges E.J., Dukes S. Cardiovascular aspects of septic shock: pathophysiology, monitoring, and treatment. *Crit Care Nurse*, 25 (2): 14-16, 18-20, 22-24 passim; quiz 41-42, Apr 2005. Review. PMID: 15871533 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Church D., Elsayed S., Reid O., Winston B., Lindsay R. Burn wound infections. *Clin Microbiol Rev*, 19 (2): 403-434, Apr 2006. Review. PMID: 16614255 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- De Wet C.J., McConnell K., Jacobsohn E. Progress in postoperative ICU management. *Thorac Surg Clin*, 15 (1): 159-180, Feb 2005. Review. PMID: 15707353 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Di Carlo J.V., Alexander S.R. Hemofiltration for cytokine-driven illnesses: the mediator delivery hypothesis. *Int J Artif Organs*, 28 (8): 777-786, Aug 2005. Review. PMID: 16211527 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Ince C. The microcirculation is the motor of sepsis. *Crit Care*, 9 (Suppl 4): S13-S19, 2005. Epub 25 Aug 2005. Review. PMID: 16168069 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Karamlou T., Hickey E., Silliman C.C., Shen I., Ungerleider R.M. Reducing risk in infant cardiopulmonary bypass: the use of a miniaturized circuit and a crystalloid prime improves cardiopulmonary function and increases cerebral blood flow. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu*, 2005, pp. 3-11. Review. PMID: 15818352 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Kjaergaard S., Goldinger M.P., Hojberg A.S. [Pediatric septic shock. Timing, volume resuscitation and anticoagulation therapy]. *Ugeskr Laeger*, 168 (3): 289-290, 16 Jan 2006. Danish. PMID: 16430817 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Madjdpour C., Heindl V., Spahn D.R. Risks, benefits, alternatives and indications of allogenic blood transfusions. *Minerva Anesthesiol*, 72 (5): 283-298, May 2006. Review. PMID: 16675937 [PubMed - indexed for MEDLINE]

- Parker M.M., Hazelzet J.A., Carcillo J.A. Pediatric considerations. *Crit Care Med*, 32 (11 Suppl): S591-S594, Nov 2004. Review. PMID: 15542968 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Rady M.Y. Bench-to-bedside review: Resuscitation in the emergency department. *Crit Care*, 9 (2): 170-176, Apr 2005. Epub 20 Oct 2004. Review. PMID: 15774074 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Rivers E.P., McIntyre L., Morro D.C., Rivers K.K. Early and innovative interventions for severe sepsis and septic shock: taking advantage of a window of opportunity. *CMAJ*, 173 (9): 1054-1065, 25 Oct 2005. Review. PMID: 16247103 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- See K.C., Phua J., Lee K.H. Severe sepsis and septic shock in adult patients: an approach to management and future trends. *Int J Artif Organs*, 29 (2): 197-206, Feb 2006. Review. PMID: 16552667 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Shapiro N.I., Howell M.D., Talmor D., Lahey D., Ngo L., Buras J., Wolfe R.E., Weiss J.W., Lisbon A. Implementation and outcomes of the Multiple Urgent Sepsis Therapies (MUST) protocol. *Crit Care Med*, 34 (4): 1025-1032, Apr 2006. PMID: 16484890 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Shinozaki M. [Respiratory and cardiovascular management of septic ALI-ARDS and shock]. *Nippon Rinsho*, 62 (12): 2301-2307, Dec 2004. Review. Japanese. PMID: 15597800 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Szakmany T., Toth I., Kovacs Z., Leiner T., Mikor A., Koszegi T., Molnar Z. Effects of volumetric vs. pressure-guided fluid therapy on postoperative inflammatory response: a prospective, randomized clinical trial. *Intensive Care Med*, 31 (5): 656-663, May 2005. Epub 6 Apr 2005. PMID: 15812629 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Tibby S.M. Paediatric sepsis and multiple organ failure. *Hosp Med*, 66 (3): 152-157, Mar 2005. Review. PMID: 15791874 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Trzeciak S., Dellinger R.P., Abate N.L., Cowan R.M., Stauss M., Kilgannon J.H., Zanotti S., Parrillo J.E. Translating research to clinical practice: a 1-year experience with implementing early goal-directed therapy for septic shock in the emergency department. *Chest*, 129 (2): 225-232, Feb 2006. PMID: 16478835 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Vasopressori

Strategia di ricerca PubMed

("Catecholamines/administration and dosage"[MeSH] OR "Catecholamines/adverse effects"[MeSH] OR "Catecholamines/drug effects"[MeSH] OR "Catecholamines/pharmacology"[MeSH] OR "Catecholamines/therapeutic use"[MeSH] OR "Catecholamines/therapy"[MeSH] OR "Catecholamines/toxicity"[MeSH]) AND (sepsis[text] OR "septic shock"[text]) AND (((("outcome and process assessment (health care)"[TIAB] NOT Medline[SB]) OR "outcome and process assessment (health care)"[MeSH Terms] OR Outcome and Process Assessment[Text Word]) OR ("clinical protocols"[MeSH Terms] OR Clinical Protocols[Text Word]) OR ("comparative study"[MeSH Terms] OR Comparative Study[Text Word]) OR ("practice guideline"[Publication Type] OR "practice guidelines"[MeSH Terms] OR "practice guideline"[Text Word]) OR ("controlled clinical trial"[Publication Type] OR "controlled clinical trials"[MeSH Terms] OR "controlled clinical trials"[Text Word]) OR ("randomized controlled trial"[Publication Type] OR "randomized controlled trials"[MeSH Terms] OR "randomized controlled trials"[Text Word]) OR ("meta-analysis"[Publication Type] OR "meta-analysis"[MeSH Terms] OR "meta-analysis"[Text Word]) OR ("review"[Publication Type] OR "review literature"[MeSH Terms] OR "review"[Text Word]) OR ("endpoint determination"[MeSH Terms] OR Endpoint Determination[Text Word])) AND ("2004/01/01"[PDAT] : "2006/06/01"[PDAT]) AND hasabstract[text] AND "humans"[MeSH Terms]

Risultati della ricerca PubMed

- Albanese J., Leone M., Delmas A., Martin C. Terlipressin or norepinephrine in hyperdynamic septic shock: a prospective, randomized study. *Crit Care Med*, 33 (9): 1897-1902, Sep 2005. PMID: 16148457 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Asfar P., Hauser B., Radermacher P., Matejovic M. Catecholamines and vasopressin during critical illness. *Crit Care Clin*, 22 (1): 131-149, vii-viii, Jan 2006. Review. PMID: 16399024 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Beale R.J., Hollenberg S.M., Vincent J.L., Parrillo J.E. Vasopressor and inotropic support in septic shock: an evidence-based review. *Crit Care Med*, 32 (11 Suppl): S455-S465, Nov 2004. Review. PMID: 15542956 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Beck G., Hanusch C., Brinkkoetter P., Rafat N., Schulte J., van Ackern K., Yard B. [Effects of dopamine on cellular and humoral immune responses in septic patients]. *Anaesthetist*, 54 (10): 1012-1020, Oct 2005. Review. German. PMID: 15997388 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Beck G.Ch., Brinkkoetter P., Hanusch C., Schulte J., van Ackern K., van der Woude F.J., Yard B.A. Clinical review: immunomodulatory effects of dopamine in general inflammation. *Crit Care*, 8 (6): 485-491, Dec 2004. Epub 3 Jun 2004. Review. PMID: 15566620 [PubMed - indexed for MEDLINE]

- Delmas A., Leone M., Rousseau S., Albanese J., Martin C. Clinical review: Vasopressin and terlipressin in septic shock patients. *Crit Care*. 9 (2): 212-222, Apr 2005. Epub 9 Sep 2004. Review. PMID: 15774080 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- den Ouden D.T., Meinders A.E. Vasopressin: physiology and clinical use in patients with vasodilatory shock: a review. *Neth J Med*, 63 (1): 4-13, Jan 2005. Review. PMID: 15719846 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Duenser M.W., Hasibeder W.R. Dear vasopressin, where is your place in septic shock? *Crit Care*, 9 (2): 134-135, Apr 2005. Epub 15 Nov 2004. PMID: 15774061 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Felten M.L., Cosson C., Charpentier J., Paradis V., Benhamou D., Mazoit J.X., Edouard A.R. Effect of isoproterenol on the cardiac troponin I degradation and release during early TNFalpha-induced ventricular dysfunction in isolated rabbit heart. *J Cardiovasc Pharmacol*, 44 (5): 532-538, Nov 2004. PMID: 15505489 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Groeben H., Bottiger B.W., Schafer M., Heine J. [Catecholamine-resistant hypotension. An update. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, 40 (7): 412-418, Jul 2005. Review. German. PMID: 16001320 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Hall L.G., Oyen L.J., Taner C.B., Cullinane D.C., Baird T.K., Cha S.S., Sawyer M.D. Fixed-dose vasopressin compared with titrated dopamine and norepinephrine as initial vasopressor therapy for septic shock. *Pharmacotherapy*, 24 (8): 1002-1012, Aug 2004. PMID: 15338849 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Hernandez G., Bruhn A., Romero C., Javier Larrondo F., De La Fuente R., Castillo L., Buggedo G. Implementation of a norepinephrine-based protocol for management of septic shock: a pilot feasibility study. *J Trauma*, 60 (1): 77-81, Jan 2006. PMID: 16456439 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Hernandez G., Bruhn A., Romero C., Javier Larrondo F., De La Fuente R., Castillo L., Buggedo G. Management of septic shock with a norepinephrine-based haemodynamic algorithm. *Resuscitation*, 66 (1): 63-69, Jul 2005. PMID: 15993731 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Holmes C.L. Vasoactive drugs in the intensive care unit. *Curr Opin Crit Care*, 11 (5): 413-417, Oct 2005. Review. PMID: 16175026 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Lemaire L.C., de Kruif M.D., Giebelen I.A., Levi M., van der Poll T., Heesen M. Dobutamine does not influence inflammatory pathways during human endotoxemia. *Crit Care Med*, 34 (5): 1365-1371, May 2006. PMID: 16540959 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Levy B., Dusang B., Annane D., Gibot S., Bollaert P.E., College Interregional des Reanimateurs du Nord-Est. Cardiovascular response to dopamine and early prediction of outcome in septic shock: a prospective multiple-center study. *Crit Care Med*, 33 (10): 2172-2177, Oct 2005a. PMID: 16215366 [PubMed - indexed for MEDLINE]

- Morelli A., Rocco M., Conti G., Orecchioni A., De Gaetano A., Coluzzi F., Vernaglione E., Pelaia P., Pietropaoli P. Effects of short-term fenoldopam infusion on gastric mucosal blood flow in septic shock. *Anesthesiology*, 101 (3): 576-582, Sep 2004. PMID: 15329581 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Nakamura T., Kawagoe Y., Ueda Y., Koide H. Polymyxin B-immobilized fiber hemoperfusion with low priming volume in an elderly septic shock patient with marked endotoxemia. *ASAIO J*, 51 (4): 482-484, Jul-Aug 2005. PMID: 16156319 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Natalini G., Schivalocchi V., Rosano A., Taranto M., Pletti C., Bernardini A. Norepinephrine and metaraminol in septic shock: a comparison of the hemodynamic effects. *Intensive Care Med*, 31 (5): 634-637, May 2005. Epub 1 Apr 2005. PMID: 15803299 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Oberbeck R. Catecholamines: physiological immunomodulators during health and illness. *Curr Med Chem*, 13 (17): 1979-1989, 2006. Review. PMID: 16842192 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Paradisis M., Osborn D.A. Adrenaline for prevention of morbidity and mortality in preterm infants with cardiovascular compromise. *Cochrane Database Syst Rev*, 2004; (1): CD003958. Review. PMID: 14974048 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Pereira C., Murphy K., Jeschke M., Herndon D.N. Post burn muscle wasting and the effects of treatments. *Int J Biochem Cell Biol*, 37 (10): 1948-1961, Oct 2005b. Review. PMID: 16109499 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Pereira C.T., Herndon D.N. The pharmacologic modulation of the hypermetabolic response to burns. *Adv Surg*, 39: 245-261, 2005. Review. PMID: 16250555 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Pereira C.T., Murphy K.D., Herndon D.N. Altering metabolism. *J Burn Care Rehabil*, 26 (3): 194-199, May-Jun 2005a. Review. PMID: 15879740 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Rhodes A., Bennett E.D. Early goal-directed therapy: an evidence-based review. *Crit Care Med*, 32 (11 Suppl): S448-S450, Nov 2004. Review. PMID: 15542954 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Schenarts P.J., Sagraves S.G., Bard M.R., Toschlog E.A., Goettler C.E., Newell M.A., Rotondo M.F. Low-dose dopamine: a physiologically based review. *Curr Surg*, 63 (3): 219-225, May-Jun 2006. Review. PMID: 16757377 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Schmidt H., Muller-Werdan U., Hoffmann T., Francis D.P., Piepoli M.F., Rauchhaus M., Prondzinsky R., Loppnow H., Buerke M., Hoyer D., Werdan K. Autonomic dysfunction predicts mortality in patients with multiple organ dysfunction syndrome of different age groups. *Crit Care Med*, 33 (9): 1994-2002, Sep 2005. PMID: 16148471 [PubMed - indexed for MEDLINE]

- Schroeder T.H., Hansen M., Dinkelaker K., Krueger W.A., Nohe B., Fretschner R., Unertl K. Influence of underlying disease on the outcome of critically ill patients with acute renal failure. *Eur J Anaesthesiol*, 21 (11): 848-853, Nov 2004. PMID: 15717698 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Seri I., Noori S. Diagnosis and treatment of neonatal hypotension outside the transitional period. *Early Hum Dev*, 81 (5): 405-411, May 2005. Review. PMID: 15882935 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Trzeciak S., Dellinger R.P., Abate N.L., Cowan R.M., Stauss M., Kilgannon J.H., Zanotti S., Parrillo J.E. Translating research to clinical practice: a 1-year experience with implementing early goal-directed therapy for septic shock in the emergency department. *Chest*, 129 (2): 225-232, Feb 2006. PMID: 16478835 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Vasudevan A., Lodha R., Kabra S.K. Vasopressin infusion in children with catecholamine-resistant septic shock. *Acta Paediatr*, 94 (3): 380-383, Mar 2004. PMID: 16028663 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Warrillow S., Egi M., Bellomo R. Randomized, double-blind, placebo-controlled crossover pilot study of a potassium channel blocker in patients with septic shock. *Crit Care Med*, 34 (4): 980-985, Apr 2006. PMID: 16484892 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Inotropi

Strategia di ricerca PubMed

(sepsis[text] OR "septic shock"[text]) AND ("Dobutamine/administration and dosage"[MeSH] OR "Dobutamine/adverse effects"[MeSH] OR "Dobutamine/analogs and derivatives"[MeSH] OR "Dobutamine/pharmacology"[MeSH] OR "Dobutamine/poisoning"[MeSH] OR "Dobutamine/therapeutic use"[MeSH] OR "Dobutamine/toxicity"[MeSH]) AND (((("outcome and process assessment (health care)"[TIAB] NOT Medline[SB]) OR "outcome and process assessment (health care)"[MeSH Terms] OR Outcome and Process Assessment[Text Word]) OR ("clinical protocols"[MeSH Terms] OR Clinical Protocols[Text Word]) OR ("comparative study"[MeSH Terms] OR Comparative Study[Text Word]) OR ("practice guideline"[Publication Type] OR "practice guidelines"[MeSH Terms] OR "practice guideline"[Text Word]) OR ("controlled clinical trial"[Publication Type] OR "controlled clinical trials"[MeSH Terms] OR "controlled clinical trials"[Text Word]) OR ("randomized controlled trial"[Publication Type] OR "randomized controlled trials"[MeSH Terms] OR "randomized controlled trials"[Text Word]) OR ("meta-analysis"[Publication Type] OR "meta-analysis"[MeSH Terms] OR "meta-analysis"[Text Word]) OR ("review"[Publication Type] OR "review literature"[MeSH Terms] OR "review"[Text Word]) OR ("endpoint determination"[MeSH Terms] OR Endpoint Determination[Text Word])) AND ("2004/01/01"[PDAT] : "2006/06/01"[PDAT]) AND hasabstract[text] AND "humans"[MeSH Terms]

Risultati della ricerca PubMed

- Beale R.J., Hollenberg S.M., Vincent J.L., Parrillo J.E. Vasopressor and inotropic support in septic shock: an evidence-based review. *Crit Care Med*, 32 (11 Suppl): S455-S465, Nov 2004. Review. PMID: 15542956 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Holmes C.L. Vasoactive drugs in the intensive care unit. *Curr Opin Crit Care*, 11 (5): 413-417, Oct 2005. Review. PMID: 16175026 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Lemaire L.C., de Kruif M.D., Giebelen I.A., Levi M., van der Poll T., Heesen M. Dobutamine does not influence inflammatory pathways during human endotoxemia. *Crit Care Med*, 34 (5): 1365-1371, May 2006. PMID: 16540959 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Morelli A., Rocco M., Conti G., Orecchioni A., De Gaetano A., Coluzzi F., Vernaglione E., Pelaia P., Pietropaoli P. Effects of short-term fenoldopam infusion on gastric mucosal blood flow in septic shock. *Anesthesiology*, 101 (3): 576-582, Sep 2004. PMID: 15329581 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Rhodes A., Bennett E.D. Early goal-directed therapy: an evidence-based review. *Crit Care Med*, 32 (11 Suppl): S448-S450, Nov 2004. Review. PMID: 15542954 [PubMed - indexed for MEDLINE]

- Seri I., Noori S. Diagnosis and treatment of neonatal hypotension outside the transitional period. *Early Hum Dev*, 81 (5): 405-411, May 2005. Review. PMID: 15882935 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Trzeciak S., Dellinger R.P., Abate N.L., Cowan R.M., Stauss M., Kilgannon J.H., Zanotti S., Parrillo J.E. Translating research to clinical practice: a 1-year experience with implementing early goal-directed therapy for septic shock in the emergency department. *Chest*, 129 (2): 225-232, Feb 2006. PMID: 16478835 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Emoderivati

Strategia di ricerca PubMed

("Platelet Transfusion"[MeSH] OR "Leukocyte Transfusion"[MeSH] OR "Erythrocyte Transfusion"[MeSH] OR "Blood Component Transfusion"[MeSH] OR "Blood Transfusion, Autologous"[MeSH] OR "Lymphocyte Transfusion"[MeSH] OR "Blood Transfusion"[MeSH]) AND (sepsis[text] OR "septic shock"[text]) AND (((("outcome and process assessment (health care)"[TIAB] NOT Medline[SB]) OR "outcome and process assessment (health care)"[MeSH Terms] OR Outcome and Process Assessment[Text Word]) OR ("clinical protocols"[MeSH Terms] OR Clinical Protocols[Text Word]) OR ("comparative study"[MeSH Terms] OR Comparative Study[Text Word]) OR ("practice guideline"[Publication Type] OR "practice guidelines"[MeSH Terms] OR "practice guideline"[Text Word]) OR ("controlled clinical trial"[Publication Type] OR "controlled clinical trials"[MeSH Terms] OR "controlled clinical trials"[Text Word]) OR ("randomized controlled trial"[Publication Type] OR "randomized controlled trials"[MeSH Terms] OR "randomized controlled trials"[Text Word]) OR ("meta-analysis"[Publication Type] OR "meta-analysis"[MeSH Terms] OR "meta-analysis"[Text Word]) OR ("review"[Publication Type] OR "review literature"[MeSH Terms] OR "review"[Text Word]) OR ("endpoint determination"[MeSH Terms] OR Endpoint Determination[Text Word])) AND ("2004/01/01"[PDAT] : "2006/06/01"[PDAT]) AND hasabstract[text] AND "humans"[MeSH Terms]

Risultati della ricerca PubMed

- Adukauskiene D., Rimdeika R., Vitkauskiene A., Pilvinis V., Cicinskaite I. [The new aspects of treatment of severe sepsis and septic shock]. *Medicina* (Kaunas), 42 (4): 265-272, 2006. Review. Lithuanian. PMID: 16687897. [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Asanuma Y., Sato T., Kotanagi H., Yamamoto Y., Nakae H. Treatment of multiple organ failure through sepsis by surgery and blood purification. *Ther Apher Dial*, 8 (3): 185-189, Jun 2004. PMID: 15154868 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Balk R.A. Optimum treatment of severe sepsis and septic shock: evidence in support of the recommendations. *Dis Mon*, 50 (4): 168-213, Apr 2004. Review. PMID: 15133467 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Berseth C.L., Van Aerde J.E., Gross S., Stolz S.I., Harris C.L., Hansen J.W. Growth, efficacy, and safety of feeding an iron-fortified human milk fortifier. *Pediatrics*, 114 (6): e699-e706, Dec 2004. Epub 15 Nov 2004. PMID: 15545616 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Blajchman M.A., Beckers E.A., Dickmeiss E., Lin L., Moore G., Muylle L. Bacterial detection of platelets: current problems and possible resolutions. *Transfus Med Rev*, 19 (4): 259-272, Oct 2005. Review. PMID: 16214015 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Blajchman M.A., Goldman M., Baeza F. Improving the bacteriological safety of platelet transfusions. *Transfus Med Rev*, 18 (1): 11-24, Jan 2004. Review. PMID: 14689374 [PubMed - indexed for MEDLINE]

- Blumberg N., Fine L., Gettings K.F., Heal J.M. Decreased sepsis related to indwelling venous access devices coincident with implementation of universal leukoreduction of blood transfusions. *Transfusion*, 45 (10): 1632-1639, Oct 2005. PMID: 16181215 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Borberg H. Quo vadis haemapheresis. Current developments in haemapheresis. *Transfus Apher Sci*, 34 (1): 51-73, Feb 2006. Epub 10 Jan 2006. Review. PMID: 16412691 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Brecher M.E., Hay S.N. Improving platelet safety: bacterial contamination of platelets. *Curr Hematol Rep*, 3 (2): 121-127, Mar 2004. Review. PMID: 14965488 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Burns K.H., Werch J.B. Bacterial contamination of platelet units: a case report and literature survey with review of upcoming American association of blood banks requirements. *Arch Pathol Lab Med*, 128 (3): 279-281, Mar 2004. Review. PMID: 14987162 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Chakravorty S., Murray N., Roberts I. Neonatal thrombocytopenia. *Early Hum Dev*, 81 (1): 35-41, Jan 2005. Epub 19 Nov 2004. Review. PMID: 15707713 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- De Wet C.J., McConnell K., Jacobsohn E. Progress in postoperative ICU management. *Thorac Surg Clin*, 15 (1): 159-180, Feb 2005. Review. PMID: 15707353 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Dhaygude A., Griffith M., Cairns T., McLean A., Palmer A., Taube D. Prolonged treatment with low-dose intravenous pulse cyclophosphamide may reduce rate of relapse in ANCA-associated vasculitis. *Nephron Clin Pract*, 97 (4): c154-c159, 2004. Review. PMID: 15331939 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Dicker R.A., Morabito D.J., Pittet J.F., Campbell A.R., Mackersie R.C. Acute respiratory distress syndrome criteria in trauma patients: why the definitions do not work. *J Trauma*, 57 (3): 522-526, discussion 526-528, Sep 2004. PMID: 15454797 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Fowler R.A., Rizoli S.B., Levin P.D., Smith T. Blood conservation for critically ill patients. *Crit Care Clin*, 20 (2): 313-324, x, Apr 2004. Review. PMID: 15135468 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Goldenberg N.A., Manco-Johnson M.J. Paediatric hemostasis and use of plasma components. *Best Pract Res Clin Haematol*, 19 (1): 143-155, 2006. Review. PMID: 16377547 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Grinev M.V., Bagnenko S.F., Kulibaba D.M., Gromov M.I. [Septic shock]. *Vestn Khir Im I I Grek*, 163 (2): 12-17, 2004. Russian. PMID: 15199763 [PubMed - indexed for MEDLINE]

- Guaraldi G., Cocchi S., Codeluppi M., Di Benedetto F., De Ruvo N., Masetti M., Venturelli C., Pecorari M., Pinna A.D., Esposito R. Outcome, incidence, and timing of infectious complications in small bowel and multivisceral organ transplantation patients. *Transplantation*, 80 (12): 1742-1748, Dec 2005. PMID: 16378070 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Gunes T., Koklu E., Buyukkayhan D., Kurtoglu S., Karakukcu M., Papiroglu T. Exchange transfusion or intravenous immunoglobulin therapy as an adjunct to antibiotics for neonatal sepsis in developing countries: a pilot study. *Ann Trop Paediatr*, 26 (1): 39-42, Mar 2006. PMID: 16494703 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Hadi R., Saunders V., Utkina O., Clingan P., Kam P., Links M., Morris D.L. Review of patients with peritoneal malignancy treated with peritonectomy and heated intraperitoneal chemotherapy. *ANZ J Surg*, 76 (3): 156-161, Mar 2006. PMID: 16626358 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Hebert P.C., Fergusson D.A., Stather D., McIntyre L., Martin C., Doucette S., Blajchman M., Graham I.D., Canadian Critical Care Trials Group. Revisiting transfusion practices in critically ill patients. *Crit Care Med*, 33 (1): 7-12, discussion 232-232, Jan 2005. PMID: 15644642 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Kaminskas E., Farrell A.T., Wang Y.C., Sridhara R., Pazdur R. FDA drug approval summary: azacitidine (5-azacytidine, Vidaza) for injectable suspension. *Oncologist*, 10 (3): 176-182, Mar 2005. Review. PMID: 15793220 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Kellum J.A., Venkataraman R. Application of blood purification to non-renal organ failure. *Int J Artif Organs*, 28 (5): 445-449, May 2005. Review. PMID: 15883958 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Khashu M., Osiovič H., Henry D., Al Khotani A., Solimano A., Speert D.P. Persistent bacteremia and severe thrombocytopenia caused by coagulase-negative Staphylococcus in a neonatal intensive care unit. *Pediatrics*, 117 (2): 340-348, Feb 2006. PMID: 16452352 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Kozar R.A., Moore F.A., Cothren C.C., Moore E.E., Sena M., Bulger E.M., Miller C.C., Eastridge B., Acheson E., Brundage S.I., Tataria M., McCarthy M., Holcomb J.B. Risk factors for hepatic morbidity following nonoperative management: multicenter study. *Arch Surg*, 141 (5): 451-458, discussion 458-459, May 2006. PMID: 16702516 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Laffan M.A., Tait R.C., Blatny J., Espersen K., Grabowska I., Loch-Bakonska L., Pauzkowska A., Stasiak-Pikula E., Michalska G., Wendon J., Piotrowska K. Use of recombinant activated factor VII for bleeding in pancreatitis: a case series. *Pancreas*, 30 (3): 279-284, Apr 2005. PMID: 15782108 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Leclercq A., Martin L., Vergnes M.L., Ounnoughene N., Laran J.F., Giraud P., Carniel E. Fatal *Yersinia enterocolitica* biotype 4 serovar O:3 sepsis after red blood cell transfusion. *Transfusion*, 45 (5): 814-818, May 2005. Review. PMID: 15847674 [PubMed - indexed for MEDLINE]

- Lee G.C., Cushner F.D. Blood management in patients with deep prosthetic hip and knee infections. *Orthopedics*, 27 (6 Suppl): s669-s673, Jun 2004. Review. PMID: 15239555 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Levi M., de Jonge E., van der Poll T. Plasma and plasma components in the management of disseminated intravascular coagulation. *Best Pract Res Clin Haematol*, 19 (1): 127-142, Mar 2006. Review. PMID: 16377546 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Linenberger M.L., Price T.H. Use of cellular and plasma apheresis in the critically ill patient: Part II: Clinical indications and applications. *J Intensive Care Med*, 20 (2): 88-103, Mar-Apr 2005. Review. PMID: 15855221 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Lodge J.P. Assessment of hepatic reserve for the indication of hepatic resection: how I do it. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, 12 (1): 4-9, 2005. PMID: 15754092 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Looney M.R., Gropper M.A., Matthay M.A. Transfusion-related acute lung injury: a review. *Chest*, 126 (1): 249-258, Jul 2004. Review. PMID: 15249468 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Madjdpour C., Heindl V., Spahn D.R. Risks, benefits, alternatives and indications of allogenic blood transfusions. *Minerva Anesthesiol*, 72 (5): 283-298, May 2006. Review. PMID: 16675937 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Maitland K., Newton C.R. Acidosis of severe falciparum malaria: heading for a shock? *Trends Parasitol*, 21 (1): 11-16, Jan 2005. Review. PMID: 15639735 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Mercer J.S., Vohr B.R., McGrath M.M., Padbury J.F., Wallach M., Oh W. Delayed cord clamping in very preterm infants reduces the incidence of intraventricular haemorrhage and late-onset sepsis: a randomized, controlled trial. *Pediatrics*, 117 (4): 1235-1242, Apr 2006. PMID: 16585320 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Mercer K.G., Spark J.I., Berridge D.C., Kent P.J., Scott D.J. Randomized clinical trial of intraoperative autotransfusion in surgery for abdominal aortic aneurysm. *Br J Surg*, 91 (11): 1443-1448, Nov 2004. PMID: 15499651 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Miniello S., Testini M., Balzanelli M.G., Cristallo G. [Coagulation disorders following severe trauma: surgeon's role in prevention]. *Ann Ital Chir*, 75 (3): 293-297, May-Jun 2004. Review. Italian. PMID: 15605516 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Morisaki H., Sibbald W.J. Tissue oxygen delivery and the microcirculation. *Crit Care Clin*, 20 (2): 213-223, Apr 2004. Review. PMID: 15135461 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Napolitano L.M. Current status of blood component therapy in surgical critical care. *Curr Opin Crit Care*, 10 (5): 311-317, Oct 2004. Review. PMID: 15385744 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Nathens A.B. Massive transfusion as a risk factor for acute lung injury: association or causation? *Crit Care Med*, 34 (5 Suppl): S144-S150, May 2006. Review. PMID: 16617259 [PubMed - indexed for MEDLINE]

- Nguyen T.C., Stegmayr B., Busund R., Bunchman T.E., Carcillo J.A. Plasma therapies in thrombotic syndromes. *Int J Artif Organs*, 28 (5): 459-465, May 2005. Review. PMID: 15883960 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Niu M.T., Knippen M., Simmons L., Holness L.G. Transfusion-transmitted Klebsiella pneumoniae fatalities, 1995 to 2004. *Transfus Med Rev*, 20 (2): 149-157, Apr 2006. Review. PMID: 16565027 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Norda R., Tynell E., Akerblom O. Cumulative risks of early fresh frozen plasma, cryoprecipitate and platelet transfusion in Europe. *J Trauma*, 60 (6 Suppl): S41-S45, Jun2006. Review. PMID: 16763480 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Ong Y.S., Samuel M., Song C. Meta-analysis of early excision of burns. *Burns*, 32 (2): 145-150, Mar 2006. Epub 18 Jan 2006. Review. PMID: 16414197 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Oza A., Hallemeier C., Goodnough L., Khoury H., Shenoy S., Devine S., Augustin K., Vij R., Trinkaus K., Dipersio J.F., Adkins D. Granulocyte-colony-stimulating factor-mobilized prophylactic granulocyte transfusions given after allogeneic peripheral blood progenitor cell transplantation result in a modest reduction of febrile days and intravenous antibiotic usage. *Transfusion*, 46 (1): 14-23, Jan 2006. PMID: 16398726 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Patra K., Storfer-Isser A., Siner B., Moore J., Hack M. Adverse events associated with neonatal exchange transfusion in the 1990s. *J Pediatr*, 144 (5): 626-631, May 2004. PMID: 15126997 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Rady M.Y. Bench-to-bedside review: Resuscitation in the emergency department. *Crit Care Med*, 33 (2): 170-176, Apr 2005. Epub 20 Oct 2004. Review. PMID: 15774074 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Ramasethu J. Thrombocytopenia in the newborn. *Curr Hematol Rep*, 3 (2): 134-142, Mar 2004. Review. PMID: 14965490 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Rhodes A., Bennett E.D. Early goal-directed therapy: an evidence-based review. *Crit Care Med*, 32 (11 Suppl): S448-S450, Nov 2004. Review. PMID: 15542954 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Satake M. Infectious risks associated with the transfusion of blood components and pathogen inactivation in Japan. *Int J Hematol*, 80 (4): 306-310, Nov 2004. Review. PMID: 15615253 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Shander A. Emerging risks and outcomes of blood transfusion in surgery. *Semin Hematol*, 41 (1 Suppl 1): 117-124, Jan 2004. Review. PMID: 14872432 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Vincent J.L., Gerlach H. Fluid resuscitation in severe sepsis and septic shock: an evidence-based review. *Crit Care Med*, 32 (11 Suppl): S451-S454, 2004.
- Wagner S.J. Transfusion-transmitted bacterial infection: risks, sources and interventions. *Vox Sang*, 86 (3): 157-163, Apr 2004. Review. PMID: 15078249 [PubMed - indexed for MEDLINE]

- Walther-Wenke G., Pollmeier A., Horstmann E., Bocker W. [Outcome quality in terms of product safety in preoperative autologous blood donation]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, 39 (9): 559-565, Sep 2004. German. PMID: 15334334 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Westerberg M., Bengtsson A., Jeppsson A. Coronary surgery without cardiomy suction and autotransfusion reduces the postoperative systemic inflammatory response. *Ann Thorac Surg*, 78 (1): 54-59, Jul 2004. PMID: 15223402 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Yoshihara T., Ishida H., Morimoto A., Adachi S., Nakai N., Mori K., Nishimura Y., Kawase Y., Imamura T., Yokoi K., Imashuku S. [Granulocyte transfusions for severe infections prior to allogeneic hematopoietic stem cell transplantation]. *Rinsho Ketsueki*, 45 (7): 557-561, Jul 2004. Japanese. PMID: 15359916 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Zimmerman J.L. Use of blood products in sepsis: an evidence-based review. *Crit Care Med*, 32 (11 Suppl): S542-S547, Nov 2004. Review. PMID: 15542962 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Antibiotici

Strategia di ricerca PubMed

"Sepsis"[ti] AND ("Anti-Bacterial Agents/administration and dosage"[MeSH] OR "aminoglycosides/therapeutic use"[Mesh Terms] OR "anti-bacterial agents/therapeutic use"[Mesh Terms] OR "beta-lactams/therapeutic use"[Mesh Terms] OR "bacterial infections/drug therapy"[Mesh Terms] OR "gram-negative bacterial infections/drug therapy"[Mesh Terms] OR "gram-positive bacterial infections/drug therapy"[Mesh Terms]) AND ("Guidelines"[MeSH] OR "Health Planning Guidelines"[MeSH] OR "Practice Guidelines"[MeSH] OR "Controlled Clinical Trials"[MeSH] OR "Randomized Controlled Trials"[MeSH] OR "Meta-Analysis"[MeSH]) AND ("2004/01/01"[PDAT] : "2006/06/01"[PDAT]) AND (English[lang] OR French[lang] OR German[lang] OR Italian[lang] OR Japanese[lang] OR Russian[lang] OR Spanish[lang]) AND hasabstract[text].

Risultati della ricerca PubMed

- Alexandre-Treilles M., Chenaud M., Kacet N., Ego A., Truffert P., OMBREL de Soins Perinatals de Lille Metropole. [Pediatric management of early-onset neonatal sepsis: guidelines adherence in Lille's perinatal care network]. *Arch Pediatr*, 13 (4): 341-345, Apr 2006. Epub 2006 Feb 20. French. PMID: 16488584.
- Bochud P.Y., Bonten M., Marchetti O., Calandra T. Antimicrobial therapy for patients with severe sepsis and septic shock: an evidence-based review. *Crit Care Med*, 32 (11 Suppl): S495-S512, Nov 2004. Review. PMID: 15542958.
- Bodmann K.F. Current guidelines for the treatment of severe pneumonia and sepsis. *Chemotherapy*, 51 (5): 227-233, Aug 2005. Review. PMID: 16103664.
- Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, Gea-Banacloche J, Keh D, Marshall JC, Parker MM, Ramsay G, Zimmerman JL, Vincent JL, Levy MM. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med*, 30 (4): 536-555, Apr 2004. Epub 3 Mar 2004. PMID: 14997291 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Gea-Banacloche J.C., Opal S.M., Jorgensen J., Carcillo J.A., Sepkowitz K.A., Cordonnier C. Sepsis associated with immunosuppressive medications: an evidence-based review. *Crit Care Med*, 32 (11 Suppl): S578-S590, Nov 2004. Review. PMID: 15542967.
- Gluck T., Opal S.M. Advances in sepsis therapy. *Drugs*, 64 (8): 837-859, 2004. Review. PMID: 15059039.
- Horisberger T., Harbarth S., Nadal D., Baenziger O., Fischer J.E. G-CSF and IL-8 for early diagnosis of sepsis in neonates and critically ill children - safety and cost effectiveness of a new laboratory prediction model: study protocol of a randomized controlled trial [ISRCTN91123847]. *Crit Care*, 8 (6): R443-R450, Dec 2004. Epub 2004 Oct 19. PMID: 15566590.

- Leone M., Vallet B., Martin C. [Surviving sepsis: where we are today]. *Presse Med*, 35 (3 Pt 2): 541-546, Mar 2006. French. PMID: 16550156.
- Mtitimila E.I., Cooke R.W. Antibiotic regimens for suspected early neonatal sepsis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004 Oct 18; (4): CD004495. Review. PMID: 15495114.
- Nguyen H.B., Rivers E.P., Abrahamian F.M., Moran G.J., Abraham E., Trzeciak S., Huang D.T., Osborn T., Stevens D., Talan D.A., Emergency Department Sepsis Education Program and Strategies to Improve Survival (ED-SEPSIS) Working Group. Severe sepsis and septic shock: review of the literature and emergency department management guidelines. *Ann Emerg Med*, 48 (1): 28-54, Jul 2006b. Epub 2 May 2006. Review. PMID: 16781920 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Paul M., Benuri-Silbiger I., Soares-Weiser K., Leibovici L. Beta lactam monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside combination therapy for sepsis in immunocompetent patients: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ*, 328 (7441): 668, 20 Mar 2004. Epub 2 Mar 2004. Review. Erratum in *BMJ*, 328 (7444): 884, 10 Apr 2004. PMID: 14996699.
- Paul M., Silbiger I., Grozinsky S., Soares-Weiser K., Leibovici L. Beta lactam antibiotic monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside antibiotic combination therapy for sepsis. *Cochrane Database Syst Rev*, 1): CD003344-, 25 Jan 2006. Review. PMID: 16437452
- Pildal J., Gotzsche P.C. Polyclonal immunoglobulin for treatment of bacterial sepsis: a systematic review. *Clin Infect Dis*, 39 (1): 38-46, 1 Jul 2004. Epub 1 Jun 2004. Review. PMID: 15206051.
- Poulton B. Advances in the management of sepsis: the randomised controlled trials behind the Surviving Sepsis Campaign recommendations. *Int J Antimicrob Agents*, 27 (2): 97-101, Feb 2006. Epub 18 Jan 2006. Review. PMID: 16417989 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Rao S.C., Ahmed M., Hagan R. One dose per day compared to multiple doses per day of gentamicin for treatment of suspected or proven sepsis in neonates. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Jan 25; (1): CD005091. Review. PMID: 16437518.

Acidosi metabolica

Strategia di ricerca PubMed

(sepsis[text] OR "septic shock"[text]) AND "Acidosis/therapy "[MeSH] AND (((("outcome and process assessment (health care)"[TIAB] NOT Medline[SB]) OR "outcome and process assessment (health care)"[MeSH Terms] OR Outcome and Process Assessment[Text Word]) OR ("clinical protocols"[MeSH Terms] OR Clinical Protocols[Text Word]) OR ("comparative study"[MeSH Terms] OR Comparative Study[Text Word]) OR ("practice guideline"[Publication Type] OR "practice guidelines"[MeSH Terms] OR "practice guideline"[Text Word]) OR ("controlled clinical trial"[Publication Type] OR "controlled clinical trials"[MeSH Terms] OR "controlled clinical trials"[Text Word]) OR ("randomized controlled trial"[Publication Type] OR "randomized controlled trials"[MeSH Terms] OR "randomized controlled trials"[Text Word]) OR ("meta-analysis"[Publication Type] OR "meta-analysis"[MeSH Terms] OR "meta-analysis"[Text Word]) OR ("review"[Publication Type] OR "review literature"[MeSH Terms] OR "review"[Text Word]) OR ("endpoint determination"[MeSH Terms] OR Endpoint Determination[Text Word])) AND ("2004/01/01"[PDAT] : "2006/06/01"[PDAT]) AND hasabstract[text] AND "humans"[MeSH Terms]

Risultati della ricerca PubMed

- Bagshaw S.M., Peets A.D., Hameed M., Boiteau P.J., Laupland K.B., Doig C.J. Dialysis Disequilibrium Syndrome: brain death following hemodialysis for metabolic acidosis and acute renal failure. A case report. *BMC Nephrol*, 19 (5): 9, Aug 2004. PMID: 15318947 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Briglia A.E. The current state of nonuremic applications for extracorporeal blood purification. *Semin Dial*, 18 (5): 380-390, Sep-Oct 2005. Review. PMID: 16191178 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Cariou A., Vinsonneau C., Dhainaut J.F. Adjunctive therapies in sepsis: an evidence-based review. *Crit Care Med*, 32 (11 Suppl): S562-S570, 2004. Review. PMID: 15542965 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Diltor M.W., Troubleyn J., Lauwers R., De Wijngaard S., Vercammen M.J., Hubloue I., Huyghens L.P. Ketosis and cardiac failure: common signs of a single condition. *Eur J Emerg Med*, 11 (3): 172-175, Jun 2004. PMID: 15167181 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Fall P.J., Szerlip H.M. Lactic acidosis: from sour milk to septic shock. *J Intensive Care Med*, 20 (5): 255-271, 2005. Review. PMID: 16145217 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Jayashree M., Singhi S. Diabetic ketoacidosis: predictors of outcome in a pediatric intensive care unit of a developing country. *Pediatr Crit Care Med*, 5 (5): 427-433, Sep 2004. PMID: 15329157 [PubMed - indexed for MEDLINE]

- Maitland K., Newton C.R. Acidosis of severe falciparum malaria: heading for a shock? *Trends Parasitol*, 21 (1): 11-16, Jan 2005. Review. PMID: 15639735 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Sweetman B, Considine J. Case review: septic shock in the pregnant patient. *Accid Emerg Nurs*. 2004 Jul;12(3):141-8. PMID: 15234711 [PubMed - indexed for

Controllo della glicemia

Strategia di ricerca PubMed

(sepsis[text] OR "septic shock"[text]) AND ("Blood Glucose"[MeSH] OR "Insulin/administration and dosage"[MeSH] OR "Insulin/adverse effects"[MeSH] OR "Insulin/analogues and derivatives"[MeSH] OR "Insulin/pharmacokinetics"[MeSH] OR "Insulin/pharmacology"[MeSH] OR "Insulin/poisoning"[MeSH] OR "Insulin/therapeutic use"[MeSH] OR "Insulin/therapy"[MeSH]) AND (((("outcome and process assessment (health care)"[TIAB] NOT Medline[SB]) OR "outcome and process assessment (health care)"[MeSH Terms] OR Outcome and Process Assessment[Text Word]) OR ("clinical protocols"[MeSH Terms] OR Clinical Protocols[Text Word]) OR ("comparative study"[MeSH Terms] OR Comparative Study[Text Word]) OR ("practice guideline"[Publication Type] OR "practice guidelines"[MeSH Terms] OR "practice guideline"[Text Word]) OR ("controlled clinical trial"[Publication Type] OR "controlled clinical trials"[MeSH Terms] OR "controlled clinical trials"[Text Word]) OR ("randomized controlled trial"[Publication Type] OR "randomized controlled trials"[MeSH Terms] OR "randomized controlled trials"[Text Word]) OR ("meta-analysis"[Publication Type] OR "meta-analysis"[MeSH Terms] OR "meta-analysis"[Text Word]) OR ("review"[Publication Type] OR "review literature"[MeSH Terms] OR "review"[Text Word]) OR ("endpoint determination"[MeSH Terms] OR Endpoint Determination[Text Word])) AND ("2004/01/01"[PDAT] : "2006/06/01"[PDAT]) AND hasabstract[text] AND "humans"[MeSH Terms]

Risultati della ricerca PubMed

- Adukauskienė D., Rimdeika R., Vitkauskienė A., Pilvinis V., Cicinskaite I. [The new aspects of treatment of severe sepsis and septic shock]. *Medicina* (Kaunas), 42 (4): 265-272, 2006. Review. Lithuanian. PMID: 16687897. [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Alaedeen D.I., Walsh M.C., Chwals W.J. Total parenteral nutrition-associated hyperglycemia correlates with prolonged mechanical ventilation and hospital stay in septic infants. *J Pediatr Surg*, 41 (1): 239-244, Jan 2006. Discussion. PMID: 16410141 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Beilman G.J. New strategies to improve outcomes in the surgical intensive care unit. *Surg Infect (Larchmt)*, 5 (3): 289-300, Fall 2004. Review. PMID: 15684800 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Cariou A., Vinsonneau C., Dhainaut J.F. Adjunctive therapies in sepsis: an evidence-based review. *Crit Care Med*, 32 (11 Suppl): S562-S570, 2004. Review. PMID: 15542965 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Delaloye J., Baumgartner J.D., Calandra T. [Severe sepsis and septic shock]. *Rev Med Suisse*, 2 (60): 896-898, 900-902, 5 Apr 2006. Review. French. PMID: 16673720 [PubMed - indexed for MEDLINE]

- Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, Gea-Banacloche J, Keh D, Marshall JC, Parker MM, Ramsay G, Zimmerman JL, Vincent JL, Levy MM. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med*, 30 (4): 536-555, Apr 2004. Epub 3 Mar 2004. PMID: 14997291 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Garcia-de-Lorenzo A., Denia R., Atlan P., Martinez-Ratero S., Le Brun A., Evard D., Bereziat G. Parenteral nutrition providing a restricted amount of linoleic acid in severely burned patients: a randomised double-blind study of an olive oil-based lipid emulsion v. medium/long-chain triacylglycerols. *Br J Nutr*, 94 (2): 221-230, Aug 2005. PMID: 16115356 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Gasser S., Eriksson U. [Septic shock: diagnosis and management]. *Schweiz Rundsch Med Prax*, 94 (19): 765-769, 11 May 2005. German. PMID: 15940907 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Gearhart M.M., Parbhoo S.K. Hyperglycemia in the critically ill patient. *AACN Clin Issues*, 17 (1): 50-55, Jan-Mar 2006. Review. PMID: 16462409 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Holm C., Horbrand F., Mayr M., von Donnersmarck G.H., Muhlbauer W. Acute hyperglycaemia following thermal injury: friend or foe? *Resuscitation*, 60 (1): 71-77, Jan 2004. PMID: 14987787 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Jeschke M.G., Herndon D.N. Effect of growth factors as therapeutic drugs on hepatic metabolism during the systemic inflammatory response syndrome. *Curr Drug Metab*, 5 (5): 399-413, Oct 2004. Review. PMID: 15544434 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Krogh-Madsen R., Moller K., Dela F., Kronborg G., Jauffred S., Pedersen B.K. Effect of hyperglycemia and hyperinsulinemia on the response of IL-6, TNF-alpha, and FFAs to low-dose endotoxemia in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 286 (5): E766-E772. May 2004. Epub 13 Jan 2004. PMID: 14722028 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Laird A.M., Miller P.R., Kilgo P.D., Meredith J.W., Chang M.C. Relationship of early hyperglycemia to mortality in trauma patients. *J Trauma*, 56 (5): 1058-1062, May 2004. PMID: 15179246 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Lewis K.S., Kane-Gill S.L., Bobek M.B., Dasta J.F. Intensive insulin therapy for critically ill patients. *Ann Pharmacother*, 38 (7-8): 1243-1251, Jul-Aug 2004. Epub 8 Jun 2004. PMID: 15187219 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Marik P.E., Raghavan M. Stress-hyperglycemia, insulin and immunomodulation in sepsis. *Intensive Care Med*, 30 (5): 748-756, May 2004. Epub 26 Feb 2004. Review. PMID: 14991101 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Mathur N.B., Krishnamurthy S., Mishra T.K. Evaluation of WHO classification of hypothermia in sick extramural neonates as predictor of fatality. *J Trop Pediatr*, 51 (6): 341-345, Dec 2005. Epub 2005 Jul 13. PMID: 16014762 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Mendoza A., Kim Y.N., Chernoff A. Hypoglycemia in hospitalized adult patients without diabetes. *Endocr Pract*, 11 (2): 91-96, Mar-Apr 2005. PMID: 15901523 [PubMed - indexed for MEDLINE]

- Ng S.M., May J.E., Emmerson A.J. Continuous insulin infusion in hyperglycaemic extremely-low- birth-weight neonates. *Biol Neonate*, 87 (4): 269-272, 2005. Epub 4 Feb 2005. PMID: 15695923 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Orban J.C., Deroche D., Ichai C. [Septic shock: blood glucose regulation]. *Ann Fr Anesth Reanim*, 25 (3): 275-259, Mar 2006. Epub 17 Nov 2005. Review. French. PMID: 16298101 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Pandit K., Mukhopadhyay P. Insulin therapy. Role beyond glucose control. *J Indian Med Assoc*, 102 (10): 572, 574, 576 passim, Oct 2004. PMID: 15887827 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Pereira C., Murphy K., Jeschke M., Herndon D.N. Post burn muscle wasting and the effects of treatments. *Int J Biochem Cell Biol*, 37 (10): 1948-1961, Oct 2005b. Review. PMID: 16109499 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Pereira C.T., Herndon D.N. The pharmacologic modulation of the hypermetabolic response to burns. *Adv Surg*, 39: 245-261, 2005. Review. PMID: 16250555 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Pereira C.T., Murphy K.D., Herndon D.N. Altering metabolism. *J Burn Care Rehabil*, 26 (3): 194-199, May-Jun 2005a. Review. PMID: 15879740 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Poulton B. Advances in the management of sepsis: the randomised controlled trials behind the Surviving Sepsis Campaign recommendations. *Int J Antimicrob Agents*, 27 (2): 97-101, Feb 2006. Epub 18 Jan 2006. Review. PMID: 16417989 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Roberts S.R., Hamedani B. Benefits and methods of achieving strict glycemic control in the ICU. *Crit Care Nurs Clin North Am*, 16 (4): 537-545, Dec 2004. Review. PMID: 15571942 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Rusavy Z., Macdonald I.A., Sramek V., Lacigova S., Tesinsky P., Novak I. Glycemia influences on glucose metabolism in sepsis during hyperinsulinemic clamp. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 29 (3): 171-175, May-Jun 2005. PMID: 15837776 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Rusavy Z., Sramek V., Lacigova S., Novak I., Tesinsky P., Macdonald I.A. Influence of insulin on glucose metabolism and energy expenditure in septic patients. *Crit Care*, 8 (4): R213-R220, Aug 2004. Epub 26 May 2004. PMID: 15312220 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Sam S., Corbridge T.C., Mokhlesi B., Comellas A.P., Molitch M.E. Cortisol levels and mortality in severe sepsis. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 60 (1): 29-35, Jan 2004. PMID: 14678284 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Schultz M.J., Wolthuis E.K., Moeniralam H.S., Levi M. Struggle for implementation of new strategies in intensive care medicine: anticoagulation, insulin, and lower tidal volumes. *J Crit Care*, 20 (3): 199-204, Sep 2005. Review. PMID: 16253786 [PubMed - indexed for MEDLINE]

- Scott L.K., Boudreaux K., Thalgeh F., Grier L.R., Conrad S.A. Early enteral feedings in adults receiving venovenous extracorporeal membrane oxygenation. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 28 (5): 295-300, Sep-Oct 2004. PMID: 15449567 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- See K.C., Phua J., Lee K.H. Severe sepsis and septic shock in adult patients: an approach to management and future trends. *Int J Artif Organs*, 29 (2): 197-206, Feb 2006. Review. PMID: 16552667 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Sharma V.K., Dellinger R.P. Treatment options for severe sepsis and septic shock. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 4 (3): 395-403, Jun 2006. Review. PMID: 16771617 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Steinberg K.P., Hudson L.D., Goodman R.B., Hough C.L., Lanken P.N., Hyzy R., Thompson B.T., Ancukiewicz M., National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network. Efficacy and safety of corticosteroids for persistent acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*, 354 (16): 1671-1684, 20 April 2006. PMID: 16625008 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Tisdale M.J. The ubiquitin-proteasome pathway as a therapeutic target for muscle wasting. *J Support Oncol*, 3 (3): 209-217, May-Jun 2005. Review. PMID: 15915823 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- van den Berghe G.H. Role of intravenous insulin therapy in critically ill patients. *Endocr Pract*, 10 (Suppl 2): 17-20, Mar-Apr 2004. Review. PMID: 15251636 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Vanhorebeek I., De Vos R., Mesotten D., Wouters P.J., De Wolf-Peeters C., van den Berghe G. Protection of hepatocyte mitochondrial ultrastructure and function by strict blood glucose control with insulin in critically ill patients. *Lancet*, 365 (9453): 53-59, 1-7 Jan 2005. PMID: 15639679 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Vincent J.L., Gerlach H. Fluid resuscitation in severe sepsis and septic shock: an evidence-based review. *Crit Care Med*, 32 (11 Suppl): S451-S454, 2004.
- Vriesendorp T.M., van Santen S., DeVries J.H., De Jonge E., Rosendaal F.R., Schultz M.J., Hoekstra J.B. Predisposing factors for hypoglycemia in the intensive care unit. *Crit Care Med*, 34 (1): 96-101, Jan 2006. PMID: 16374162 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Yu W.K., Li W.Q., Wang X.D., Yan X.W., Qi X.P., Li N., Li J.S.. [Influence and mechanism of a tight control of blood glucose by intensive insulin therapy on human sepsis]. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*, 43 (1): 29-32, 1 Jan 2005. Chinese. PMID: 15774170 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Ventilazione meccanica

Strategia di ricerca PubMed

"Respiratory Distress Syndrome, Adult"[MeSH] AND ("Positive-Pressure Respiration"[mesh] OR "Tidal Volume"[mesh]) AND ("2004/01/01"[PDAT] : "2006/06/01"[PDAT]) AND hasabstract[text] AND "humans"[MeSH Terms] AND ("controlled clinical trial"[Publication Type] OR "controlled clinical trials"[MeSH Terms] OR "randomized controlled trial"[Publication Type] OR "randomized controlled trials"[MeSH Terms] OR "meta-analysis"[Publication Type] OR "meta-analysis"[MeSH Terms] OR "Clinical Trial"[Publication Type] OR "Clinical Trials"[MeSH]) NOT "Noninvasive"[All Fields] AND hasabstract[text] AND "humans"[MeSH Terms] NOT "Noninvasive"[All Fields]

Risultati della ricerca PubMed

- Albaiceta G.M., Luyando L.H., Parra D., Menendez R., Calvo J., Pedreira P.R., Taboada F. Inspiratory vs expiratory pressure-volume curves to set end-expiratory pressure in acute lung injury. *Intensive Care Med*, 31 (10): 1370-1378, Oct 2005. Epub 10 Aug 2005.
- Annane D., Sebille V., Bellissant E., Ger-Inf-05 Study Group. Effect of low doses of corticosteroids in septic shock patients with or without early acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*, 34 (1): 22-30, Jan 2006.
- Brower R.G., Lanken P.N., MacIntyre N., Matthay M.A., Morris A., Ancukiewicz M., Schoenfeld D., Thompson B.T., 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*, 351 (4): 327-336, 22 July 2004.
- Cheng I.W., Eisner M.D., Thompson B.T., Ware L.B., Matthay M.A., Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Acute effects of tidal volume strategy on hemodynamics, fluid balance, and sedation in acute lung injury. *Crit Care Med*, 33 (1): 63-70, discussion 239-240, Jan 2005.
- Deans K.J., Minneci P.C., Eichacker P.Q., Natanson C. Defining the standard of care in randomized controlled trials of titrated therapies. *Curr Opin Crit Care*, 10 (6): 579-582, Dec 2004. Review.
- Farias J.A., Frutos F., Esteban A., Flores J.C., Retta A., Baltodano A., Alia I., Hatzis T., Olazarri F., Petros A., Johnson M. What is the daily practice of mechanical ventilation in pediatric intensive care units? A multicenter study. *Intensive Care Med*, 30 (5): 918-925, May 2004. Epub 17 Mar 2004.
- Ferguson N.D., Frutos-Vivar F., Esteban A., Anzueto A., Alia I., Brower R.G., Stewart T.E., Apezteguia C., Gonzalez M., Soto L., Abroug F., Brochard L., Mechanical Ventilation International Study Group. Airway pressures, tidal volumes, and mortality in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*, 33 (1): 21-30, Jan 2005.

- Gajic O., Dara S.I., Mendez J.L., Adesanya A.O., Festic E., Caples S.M., Rana R., St Sauver J.L., Lymp J.F., Afessa B., Hubmayr R.D. Ventilator-associated lung injury in patients without acute lung injury at the onset of mechanical ventilation. *Crit Care Med*, 32 (9): 1817-1824, Sep 2004.
- Gajic O., Frutos-Vivar F., Esteban A., Hubmayr R.D., Anzueto A. Ventilator settings as a risk factor for acute respiratory distress syndrome in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med*, 31 (7): 922-926, Jul 2005. Epub 26 Apr 2005.
- Gattinoni L., Caironi P., Cressoni M., Chiumello D., Ranieri V.M., Quintel M., Russo S., Patroniti N., Cornejo R., Bugedo G. Lung recruitment in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*, 354 (17): 1775-1786, 27 Apr 2006.
- Haitzma J.J., Lachmann B. Lung protective ventilation in ARDS: the open lung maneuver. *Minerva Anesthesiol*, 72 (3): 117-132, Mar 2006. Review.
- Hoste E.A., Roosens C.D., Bracke S., Decruyenaere J.M., Benoit D.D., Vandewoude K.H., Colardyn F.A. Acute effects of upright position on gas exchange in patients with acute respiratory distress syndrome. *J Intensive Care Med*, 20 (1): 43-49, Jan-Feb 2005.
- Hough C.L., Kallet R.H., Ranieri V.M., Rubenfeld G.D., Luce J.M., Hudson L.D. Intrinsic positive end-expiratory pressure in Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Network subjects. *Crit Care Med*, 33 (3): 527-532, Mar 2005.
- Inoue Y., Tanaka H., Ogura H., Ukai I., Fujita K., Hosotsubo H., Shimazu T., Sugimoto H. A neutrophil elastase inhibitor, sivelestat, improves leukocyte deformability in patients with acute lung injury. *J Trauma*, 60 (5): 936-943, discussion 943, May 2006.
- Jaber S., Delay J.M., Matecki S., Sebbane M., Eledjam J.J., Brochard L. Volume-guaranteed pressure-support ventilation facing acute changes in ventilatory demand. *Intensive Care Med*, 31 (9): 1181-1188, Sep 2005. Epub 20 Jul 2005.
- Kahn J.M., Andersson L., Karir V., Polissar N.L., Neff M.J., Rubenfeld G.D. Low tidal volume ventilation does not increase sedation use in patients with acute lung injury. *Crit Care Med*, 33 (4): 766-771, Apr 2005.
- Kallet R.H., Campbell A.R., Dicker R.A., Katz J.A., Mackersie RC. Work of breathing during lung-protective ventilation in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a comparison between volume and pressure-regulated breathing modes. *Respir Care*, 50 (12): 1623-1631, Dec 2005.
- Kondili E., Alexopoulou C., Prinianakis G., Xirouchaki N., Georgopoulos D. Pattern of lung emptying and expiratory resistance in mechanically ventilated patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Intensive Care Med*. 30 (7): 1311-1318, Jul 2004. Epub 31 Mar 2004. Erratum in *Intensive Care Med*, 30 (11): 2140, Nov 2004.
- Kregenow D.A., Rubenfeld G.D., Hudson L.D., Swenson E.R. Hypercapnic acidosis and mortality in acute lung injury. *Crit Care Med*, 34 (1): 1-7, Jan 2006.
- MacIntyre N.R. The "best" tidal volume for managing acute lung injury/acute respiratory distress syndrome. *Respir Care Clin N Am*, 10 (3): 309-315, v, Sep 2004. Review.

- Mascia L., Grasso S., Fiore T., Bruno F., Berardino M., Ducati A. Cerebro-pulmonary interactions during the application of low levels of positive end-expiratory pressure. *Intensive Care Med*, 31 (3): 373-379, Mar 2005. Epub 25 Jan 2005.
- Mentzelopoulos S.D., Roussos C., Zakyntinos S.G. Prone position reduces lung stress and strain in severe acute respiratory distress syndrome. *Eur Respir J*, 25 (3): 534-544, Mar 2005a.
- Mentzelopoulos S.D., Roussos C., Zakyntinos S.G. Static pressure volume curves and body posture in acute respiratory failure. *Intensive Care Med*, 31 (12): 1683-1692, Dec 2005b. Epub 26 Oct 2005.
- O'Brien J.M. Jr, Welsh C.H., Fish R.H., Ancukiewicz M., Kramer A.M., National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Excess body weight is not independently associated with outcome in mechanically ventilated patients with acute lung injury. *Ann Intern Med*, 140 (5): 338-345, 2 Mar 2004.
- Oczenski W., Hormann C., Keller C., Lorenzl N., Kepka A., Schwarz S., Fitzgerald R.D. Recruitment maneuvers after a positive end-expiratory pressure trial do not induce sustained effects in early adult respiratory distress syndrome. *Anesthesiology*, 101 (3): 620-625, Sep 2004.
- Parsons P.E., Eisner M.D., Thompson B.T., Matthay M.A., Ancukiewicz M., Bernard G.R., Wheeler A.P., NHLBI Acute Respiratory Distress Syndrome Clinical Trials Network. Lower tidal volume ventilation and plasma cytokine markers of inflammation in patients with acute lung injury. *Crit Care Med*, 33 (1): 1-6; discussion 230-232, Jan 2005a.
- Parsons P.E., Matthay M.A., Ware L.B., Eisner M.D., National Heart, Lung, Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome Clinical Trials Network. Elevated plasma levels of soluble TNF receptors are associated with morbidity and mortality in patients with acute lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 288 (3): L426-L431, Mar 2005b. Epub 29 Oct 2004.
- Patroniti N., Bellani G., Maggioni E., Manfio A., Marcora B., Pesenti A. Measurement of pulmonary edema in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*, 33 (11): 2547-2554, Nov 2005.
- Petrucci N., Iacovelli W. Ventilation with lower tidal volumes versus traditional tidal volumes in adults for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*, 2): CD003844-, 2004a. Review.
- Petrucci N, Iacovelli W. Ventilation with smaller tidal volumes: a quantitative systematic review of randomized controlled trials. *Anesth Analg*, 99 (1): 193-200, Jul 2004b. Review.
- Poulton B. Advances in the management of sepsis: the randomised controlled trials behind the Surviving Sepsis Campaign recommendations. *Int J Antimicrob Agents*, 27 (2): 97-101, Feb 2006. Epub 18 Jan 2006. Review. PMID: 16417989 [PubMed - indexed for MEDLINE]

- Reis Miranda D., Gommers D., Struijs A., Dekker R., Mekel J., Feelders R., Lachmann B., Bogers A.J. Ventilation according to the open lung concept attenuates pulmonary inflammatory response in cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*, 28 (6): 889-895, Dec 2005. Epub 3 Nov 2005.
- Rizvi K., Deboisblanc B.P., Truwit J.D., Dhillon G., Arroliga A., Fuchs B.D., Guntupalli K.K., Hite D., Hayden D., NIH/NHLBI ARDS Clinical Trials Network. Effect of airway pressure display on interobserver agreement in the assessment of vascular pressures in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*, 33 (1): 98-103; discussion 243-244, Jan 2005.
- Sakr Y., Vincent J.L., Reinhart K., Groeneveld J., Michalopoulos A., Sprung C.L., Artigas A., Ranieri V.M., Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients Investigators. High tidal volume and positive fluid balance are associated with worse outcome in acute lung injury. *Chest*, 128 (5): 3098-3108, Nov 2005.
- Salari P., Mojtahedzadeh M., Najafi A., Sadraie S., Bahaadini K., Moharreri M., Hadavand N., Abdollahi M. Comparison of the effect of aminophylline and low PEEP vs. high PEEP on EGF concentration in critically ill patients with ALI/ARDS. *J Clin Pharm Ther*, 30 (2): 139-144, Apr 2005.
- Santacruz J.F., Diaz Guzman Zavala E., Arroliga A.C. Update in ARDS management: recent randomized controlled trials that changed our practice. *Cleve Clin J Med*, 73 (3): 217-219, 223-225, 229 passim, Mar 2006. Review.
- Savian C., Chan P., Paratz J. The effect of positive end-expiratory pressure level on peak expiratory flow during manual hyperinflation. *Anesth Analg*, 100 (4): 1112-1116, Apr 2005.
- Shanawani H. Lessons from the ARDS network ventilator trial design controversy. *Respir Care Clin N Am*, 10 (3): 317-328, vi, Sep 2004. Review.
- Su F., Nguyen N.D., Creteur J., Cai Y., Nagy N., Anh-Dung H., Amaral A., Bruzzi de Carvalho F., Chochrad D., Vincent J.L. Use of low tidal volume in septic shock may decrease severity of subsequent acute lung injury. *Shock*, 22 (2): 145-150, Aug 2004.
- Szakmany T., Heigl P., Molnar Z. Correlation between extravascular lung water and oxygenation in ALI/ARDS patients in septic shock: possible role in the development of atelectasis? *Anaesth Intensive Care*, 32 (2): 196-201, Apr 2004.
- Taylor R.W., Zimmerman J.L., Dellinger R.P., Straube R.C., Criner G.J., Davis K. Jr, Kelly K.M., Smith T.C., Small R.J., Inhaled Nitric Oxide in ARDS Study Group. Low-dose inhaled nitric oxide in patients with acute lung injury: a randomized controlled trial. *JAMA*, 291 (13): 1603-1609, 7 Apr 2004.
- Tugrul S., Cakar N., Akinci O., Ozcan P.E., Disci R., Esen F., Telci L., Akpir K. Time required for equilibration of arterial oxygen pressure after setting optimal positive end-expiratory pressure in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*, 33 (5): 995-1000, May 2005.

- Vargas F., Gruson D., Valentino R., Bui H.N., Salmi L.R., Gilleron V., Gbikpi-Benissan G., Guenard H., Hilbert G. Transesophageal Pulsed Doppler echocardiography of pulmonary venous flow to assess left ventricular filling pressure in ventilated patients with acute respiratory distress syndrome. *J Crit Care*, 19 (3): 187-197, Sep 2004.
- Varpula T., Valta P., Niemi R., Takkunen O., Hynynen M., Pettila V.V. Airway pressure release ventilation as a primary ventilatory mode in acute respiratory distress syndrome. *Acta Anaesthesiol Scand*, 48 (6): 722-731, Jul 2004.
- Vieira S.R., Nieszkowska A., Lu Q., Elman M., Sartorius A., Rouby J.J. Low spatial resolution computed tomography underestimates lung overinflation resulting from positive pressure ventilation. *Crit Care Med*, 33 (4): 741-749, Apr 2005.
- Villar J. The use of positive end-expiratory pressure in the management of the acute respiratory distress syndrome. *Minerva Anesthesiol*, 71 (6): 265-272, Jun 2005. Review.
- Villar J., Kacmarek R.M., Perez-Mendez L., Aguirre-Jaime A. A high positive end-expiratory pressure, low tidal volume ventilatory strategy improves outcome in persistent acute respiratory distress syndrome: a randomized, controlled trial. *Crit Care Med*, 34 (5): 1311-1318, May 2006.
- Vitali S.H., Arnold J.H. Bench-to-bedside review: Ventilator strategies to reduce lung injury. Lessons from pediatric and neonatal intensive care. *Crit Care*, 9 (2): 177-183, Apr 2005. Epub 4 Nov 2004. Review.
- Voggenreiter G., Aufmkolk M., Stiletto R.J., Baacke M.G., Waydhas C., Ose C., Bock E., Gotzen L., Obertacke U., Nast-Kolb D. Prone positioning improves oxygenation in post-traumatic lung injury. A prospective randomized trial. *J Trauma*, 59 (2): 333-341, discussion 341-343, Aug 2005.
- Wolf S., Plev D.V., Trost H.A., Lumenta C.B. Open lung ventilation in neurosurgery: an update on brain tissue oxygenation. *Acta Neurochir Suppl*, 95: 103-105, 2005.
- Wolthuis E.K., Korevaar J.C., Spronk P., Kuiper M.A., Dzoljic M., Vroom M.B., Schultz M.J. Feedback and education improve physician compliance in use of lung-protective mechanical ventilation. *Intensive Care Med*, 31 (4): 540-546, Apr 2005. Epub 25 Feb 2005.
- Young M.P., Manning H.L., Wilson D.L., Mette S.A., Riker R.R., Leiter J.C., Liu S.K., Bates J.T., Parsons P.E. Ventilation of patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: has new evidence changed clinical practice? *Crit Care Med*, 32 (6): 1260-1265, Jun 2004.
- Zeiher B.G., Artigas A., Vincent J.L., Dmitrienko A., Jackson K., Thompson B.T., Bernard G., STRIVE Study Group. Neutrophil elastase inhibition in acute lung injury: results of the STRIVE study. *Crit Care Med*, 32 (8): 1695-1702, Aug 2004.

Proteina C attivata

Strategia di ricerca PubMed

(sepsis[text] OR "septic shock"[text]) AND ("drotrecogin alfa activated"[Substance Name] OR "Protein C"[MeSH]) AND ("controlled clinical trial"[Publication Type] OR "randomized controlled trial"[Publication Type]) AND ("2004/01/01"[PDAT] : "2006/06/01"[PDAT]) AND hasabstract[text]

Risultati della ricerca PubMed

- Abraham E., Laterre P.F., Garg R., Levy H., Talwar D., Trzaskoma B.L., Francois B., Guy J.S., Bruckmann M., Rea-Neto A., Rossaint R., Perrotin D., Sablotzki A., Arkins N., Utterback B.G., Macias W.L., Administration of Drotrecogin Alfa (Activated) in Early Stage Severe Sepsis (ADDRESS) Study Group. Drotrecogin alfa (activated) for adults with severe sepsis and a low risk of death. *N Engl J Med*, 353 (13): 1332-1341, 29 Sep 2005.
- Barton P., Kalil A.C., Nadel S., Goldstein B., Okhuysen-Cawley R., Brilli R.J., Takano J.S., Martin L.D., Quint P., Yeh T.S., Dalton H.J., Gessouron M.R., Brown K.E., Betts H., Levin M., Macias W.L., Small D.S., Wyss V.L., Bates B.M., Utterback B.G., Giroir B.P. Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of drotrecogin alfa (activated) in children with severe sepsis. *Pediatrics*, 113 (1 Pt 1): 7-17, 2004. PMID: 14702440 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Bernard G.R., Margolis B.D., Shanies H.M., Ely E.W., Wheeler A.P., Levy H., Wong K., Wright T.J., Extended Evaluation of Recombinant Human Activated Protein C United States Investigators. Extended evaluation of recombinant human activated protein C United States Trial (ENHANCE US): a single-arm, phase 3B, multicenter study of drotrecogin alfa (activated) in severe sepsis. *Chest*, 125 (6): 2206-2216, 2004. PMID: 15189943 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Friedrich J.O. Drotrecogin alfa (activated) in severe sepsis. *N Engl J Med*, 354: 94-96, 2006. PMID: 16394311 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Fry D.E., Beilman G., Johnson S., Williams M.D., Rodman G., Booth F.V., Bates B.M., McCollam J.S., Lowry S.F., PROWESS Surgical Evaluation Committee. Safety of drotrecogin alfa (activated) in surgical patients with severe sepsis. *Surg Infect (Larchmt)*, 5 (3): 253-259, Fall 2004. PMID: 15684796 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Green C., Dinnes J., Takeda A., Shepherd J., Hartwell D., Cave C., Payne E., Cuthbertson B.H. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of drotrecogin alfa (activated) (Xigris) for the treatment of severe sepsis in adults: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*, 9 (11): 1-126, iii-iv, Mar 2005. PMID: 15774234 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Hoffmann J.N., Muhlbaier D., Jochum M., Inthorn D. Effect of long-term and high-dose antithrombin supplementation on coagulation and fibrinolysis in patients with severe sepsis. *Crit Care Med*, 32 (9): 1851-1859, Sep 2004. PMID: 15343012 [PubMed - indexed for MEDLINE]

- Iba T., Kidokoro A. [Activated protein C (the impact of PROWESS trial)]. *Nippon Rinsho*, 62 (12): 2296-2300, Dec 2004. Japanese. PMID: 15597799 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Kalil A.C., Coyle S.M., Um J.Y., LaRosa S.P., Turlo M.A., Calvano S.E., Sundin D.P., Nelson D.R., Lowry S.F. Effects of drotrecogin alfa (activated) in human endotoxemia. *Shock*, 21 (3): 222-229, Mar 2004. PMID: 14770034 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Kinasewitz G.T., Yan S.B., Basson B., Comp P., Russell J.A., Cariou A., Um S.L., Utterback B., Laterre P.F., Dhainaut J.F., PROWESS Sepsis Study Group. Universal changes in biomarkers of coagulation and inflammation occur in patients with severe sepsis, regardless of causative micro-organism [ISRCTN74215569]. *Crit Care*, 8 (2): R82-R90, Apr 2004. Epub 10 Feb 2004. PMID: 15025782 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- LaRosa S.P., Opal S.M., Utterback B., Yan S.C., Helterbrand J., Simpson A.J., Chaowagul W., White N.J., Fisher C.J. Jr. Decreased protein C, protein S, and antithrombin levels are predictive of poor outcome in Gram-negative sepsis caused by *Burkholderia pseudomallei*. *Int J Infect Dis*, 10 (1): 25-31, Jan 2006. Epub 11 Nov 2005. PMID: 16290015 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Levy H., Laterre P.F., Bates B., Qualy R.L. Steroid use in PROWESS severe sepsis patients treated with drotrecogin alfa (activated). *Crit Care*, 9 (5): R502-R507, 5 Oct 2005b. Epub 27 Jul 2005. PMID: 16277711 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Macias W.L., Vallet B., Bernard G.R., Vincent J.L., Laterre P.F., Nelson D.R., Derchak P.A., Dhainaut J.F. Sources of variability on the estimate of treatment effect in the PROWESS trial: implications for the design and conduct of future studies in severe sepsis. *Crit Care Med*, 32 (12): 2385-2391, 2004. PMID: 15599140 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Mamontova O.A., Protsenko D.N., Eliutin D.V., Kirienko P.N., Gel'fand B.R. [Exogenous activated protein C in severe sepsis]. *Anesteziol Reanimatol*, 3: 42-45, May-Jun 2005. Russian. PMID: 16076046 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Nick J.A., Coldren C.D., Geraci M.W., Poch K.R., Fouty B.W., O'Brien J., Gruber M., Zarini S., Murphy R.C., Kuhn K., Richter D., Kast K.R., Abraham E. Recombinant human activated protein C reduces human endotoxin-induced pulmonary inflammation via inhibition of neutrophil chemotaxis. *Blood*, 104 (13): 3878-3885, 15 Dec 2004. Epub 31 Aug 2004. Erratum in *Blood*, 105 (10): 3785, 15 May 2005. PMID: 15339848 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Oberholzer A., Souza S.M., Tschoeke S.K., Oberholzer C., Abouhamze A., Pribble J.P., Moldawer L.L. Plasma cytokine measurements augment prognostic scores as indicators of outcome in patients with severe sepsis. *Shock*, 23 (6): 488-493, Jun 2005. PMID: 15897799 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Sacristan J.A., Prieto L., Huete T., Artigas A., Badia X., Chinn C., Hudson P. [Cost-effectiveness of drotrecogin alpha [activated] in the treatment of severe sepsis in Spain]. *Gac Sanit*, 18 (1): 50-57, Jan-Feb 2004. Spanish. PMID: 14980173 [PubMed - indexed for MEDLINE]

- van der Poll T., Levi M., Nick J.A., Abraham E. Activated protein C inhibits local coagulation after intrapulmonary delivery of endotoxin in humans. *Am J Respir Crit Care Med*, 171 (10): 1125-1128, 15 May 2005. Epub 4 Mar 2005. PMID: 15750041 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Bibliografia

- Abraham E., Laterre P.F., Garg R., Levy H., Talwar D., Trzaskoma B.L., Francois B., Guy J.S., Bruckmann M., Rea-Neto A., Rossaint R., Perrotin D., Sablotzki A., Arkins N., Utterback B.G., Macias W.L., Administration of Drotrecogin Alfa (Activated) in Early Stage Severe Sepsis (ADDRESS) Study Group. Drotrecogin alfa (activated) for adults with severe sepsis and a low risk of death. *N Engl J Med*, 353 (13): 1332-1341, 29 Sep 2005.
- Agenzia Italiana del Farmaco. Monitoraggio dell'uso di Xigris nelle terapia intensive italiane. Risultati della seconda fase di raccolta dei dati. *Bollettino di Informazione sui Farmaci*, XIII (2): 70-75, 2006.
- Annane D., Sebille V., Charpentier C., Bollaert P.E., Francois B., Korach J.M., Capellier G., Cohen Y., Azoulay E., Troche G., Chaumet-Riffaut P., Bellissant E. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA. The Journal of the American Medical Association*, 288 (7): 862-871, 21 Aug 2002.
- Annane D., Bellissant E., Bollaert P.E., Briegel J., Keh D., Kupfer Y. Corticosteroids for treating severe sepsis and septic shock. *Cochrane Database Syst Rev*, 1): CD002243-, 2004.
- Annane D., Bellissant E., Cavillon J.M. Septic shock. *Lancet*, 365 (9453): 63-78, 1 Jan 2005.
- Barton P., Kalil A.C., Nadel S., Goldstein B., Okhuysen-Cawley R., Brill R.J., Takano J.S., Martin L.D., Quint P., Yeh T.S., Dalton H.J., Gessouron M.R., Brown K.E., Betts H., Levin M., Macias W.L., Small D.S., Wyss V.L., Bates B.M., Utterback B.G., Giroir B.P. Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of drotrecogin alfa (activated) in children with severe sepsis. *Pediatrics*, 113 (1 Pt 1): 7-17, 2004. PMID: 14702440 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Bernard G.R., Vincent J.L., Laterre P.F., LaRosa S.P., Dhainaut J.F., Lopez-Rodriguez A., Steingrub J.S., Garber G.E., Helterbrand J.D., Ely E.W., Fisher C.J. Jr. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med*, 344 (10): 699-709, 8 Mar 2001.
- Bernard G.R., Margolis B.D., Shanies H.M., Ely E.W., Wheeler A.P., Levy H., Wong K., Wright T.J., Extended Evaluation of Recombinant Human Activated Protein C United States Investigators. Extended evaluation of recombinant human activated protein C United States Trial (ENHANCE US): a single-arm, phase 3B, multicenter study of drotrecogin alfa (activated) in severe sepsis. *Chest*, 125 (6): 2206-2216, 2004. PMID: 15189943 [PubMed - indexed for MEDLINE]

- Brower R.G., Lanke P.N., MacIntyre N., Matthay M.A., Morris A., Ancukiewicz M., Schoenfeld D., Thompson B.T., 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*, 351 (4): 327-336, 22 Jul 2004.
- Brun-Buisson C., Meshaka P., Pinton P., Vallet B. EPISEPSIS: a reappraisal of the epidemiology and outcome of severe sepsis in French intensive care units. *Intensive Care Med*, 30 (4): 580-588, 2004.
- Cariou A., Vinsonneau C., Dhainaut J.F. Adjunctive therapies in sepsis: an evidence-based review. *Crit Care Med*, 32 (11 Suppl): S562-S570, 2004. Review. PMID: 15542965 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Coello R., Charlett A., Ward V., Wilson J., Pearson A., Sedgwick J., Borriello P. Device-related sources of bacteraemia in English hospitals. Opportunities for the prevention of hospital-acquired bacteraemia. *J Hosp Infect*, 53 (1): 46-57, 2003.
- Commissione regionale del farmaco. *Scheda di valutazione del farmaco DROTRECOGIN alfa (Xigris) e relativa scheda di monitoraggio regionale*. 2004.
- Dellinger R.P., Carlet J.M., Masur H., Gerlach H., Calandra T., Cohen J., Gea-Banacloche J., Keh D., Marshall J.C., Parker M.M., Ramsay G., Zimmerman J.L., Vincent J.L., Levy M.M. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med*, 32 (3): 858-873, 2004. Epub 3 Mar 2004. PMID: 14997291.
- Eichacker P.Q., Natanson C., Danner R.L. Surviving sepsis. Practice guidelines, marketing campaigns, and Eli Lilly. *N Engl J Med*, 355 (16): 1640-1642, 19 Oct 2006.
- EMEA. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Xigris. 1-6-2006; 24/04/2006 Xigris-H-396-S-17-PI (
- Fall P.J., Szerlip H.M. Lactic acidosis: from sour milk to septic shock. *J Intensive Care Med*, 20 (5): 255-271, 2005. Review. PMID: 16145217 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Finfer S., Bellomo R., Lipman J., French C., Dobb G., Myburgh J. Adult-population incidence of severe sepsis in Australian and New Zealand intensive care units. *Intensive Care Med*, 30 (4): 589-596, 2004.
- Flaatten H. Epidemiology of sepsis in Norway in 1999. *Crit Care*, 8 (4): R180-R184, 2004.
- Fourrier F. Recombinant human activated protein C in the treatment of severe sepsis: An evidence-based review. *Crit Care Med*, 32 (11): S534-S541, 2004.
- Friedrich J.O. Drotrecogin alfa (activated) in severe sepsis. *N Engl J Med*, 354: 94-96, 2006. PMID: 16394311 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Gao F., Melody T., Daniels D.F., Giles S., Fox S. The impact of compliance with 6-hour and 24-hour sepsis bundles on hospital mortality in patients with severe sepsis: a prospective observational study. *Crit Care*, 9 (6): R764-R770, 2005.
- Gattinoni L., Vagginelli F., Taccone P., Carlesso E., Bertoja E. Sepsis: state of the art. *Minerva Anestesiol*, 69 (6): 539-561, 2003.

- Gattinoni L., Caironi P., Cressoni M., Chiumello D., Ranieri V.M., Quintel M., Russo S., Patroniti N., Cornejo R., Bugedo G. Lung recruitment in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*, 354 (17): 1775-1786, 27 Apr 2006.
- Grilli R. (a cura di). *AGREE. Uno strumento per la valutazione della qualità delle linee guida cliniche*. Collana Dossier n. 60. Agenzia sanitaria regionale Emilia-Romagna, Area Governo clinico. Bologna, 2002.
- Hamrahan A.H., Oseni T.S., Arafah B.M. Measurements of serum free cortisol in critically ill patients. *N Engl J Med*, 350 (16): 1629-1638, 15 Apr 2004.
- Harbarth S., Sax H., Gastmeier P. The preventable proportion of nosocomial infections: an overview of published reports. *J Hosp Infect*, 54 (4): 258-266, 2003.
- Hollenberg S.M., Ahrens T.S., Annane D., Astiz M.E., Chalfin D.B., Dasta J.F., Heard S.O., Martin C., Napolitano L.M., Susla G.M., Totaro R., Vincent J.L., Zanotti-Cavazzoni S. Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients: 2004 update. *Crit Care Med*, 32 (9): 1928-1948, 2004.
- Hugonnet S., Sax H., Eggimann P., Chevrolet J.C., Pittet D. Nosocomial bloodstream infection and clinical sepsis. *Emerg Infect Dis*, 10 (1): 76-81, 2004.
- Keh D., Sprung C.L. Use of corticosteroid therapy in patients with sepsis and septic shock: an evidence-based review. *Crit Care Med*, 32 (11 Suppl): S527-S533, 2004.
- Kortgen A., Niederprum P., Bauer M. Implementation of an evidence-based "standard operating procedure" and outcome in septic shock. *Crit Care Med*, 34 (4): 943-949, Apr 2006. PMID: 16484902 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Kylat R.I., Ohlsson A. Recombinant human activated protein C for severe sepsis in neonates. *Cochrane Database Syst Rev*, 2): CD005385-, 2006.
- Macias W.L., Vallet B., Bernard G.R., Vincent J.L., Laterre P.F., Nelson D.R., Derchak P.A., Dhainaut J.F. Sources of variability on the estimate of treatment effect in the PROWESS trial: implications for the design and conduct of future studies in severe sepsis. *Crit Care Med*, 32 (12): 2385-2391, 2004. PMID: 15599140 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Malacarne P., Stella A., Giudici D., Bertolini G. Infection surveillance in intensive care units. Preliminary results of a multicenter GiViTI study in 71 Italian ICUs. *Minerva Anesthesiol*, 70 (5): 321-328, 2004.
- Martin G.S., Mannino D.M., Eaton S., Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med*, 348 (16): 1546-1554, 17 Apr 2003.
- Moran J.L., Bersten A.D., Solomon P.J. Meta-analysis of controlled trials of ventilator therapy in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: an alternative perspective. *Intensive Care Med*, 31 (2): 227-235, 2005.
- Moss M., Martin G.S. A global perspective on the epidemiology of sepsis. *Intensive Care Med*, 30 (4): 527-529, 2004.

- Paul M., Silbiger I., Grozinsky S., Soares-Weiser K., Leibovici L. Beta lactam antibiotic monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside antibiotic combination therapy for sepsis. *Cochrane Database Syst Rev*, 1): CD003344-, 25 Jan 2006. Review. PMID: 16437452
- Petrucci N., Iacovelli W. Ventilation with lower tidal volumes versus traditional tidal volumes in adults for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*, 2): CD003844-, 2004a. Review
- Rhodes A., Bennett E.D. Early goal-directed therapy: an evidence-based review. *Crit Care Med*, 32 (11 Suppl): S448-S450, Nov 2004. Review. PMID: 15542954 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Rivers E., Nguyen B., Havstad S., Ressler J., Muzzin A., Knoblich B., Peterson E., Tomlanovich M. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*, 345 (19): 1368-1377, 8 Nov 2001.
- Russell J.A. Management of sepsis. *N Engl J Med*, 355 (16): 1699-1713, 19 Oct 2006.
- Shapiro N.I., Howell M.D., Talmor D., Lahey D., Ngo L., Buras J., Wolfe R.E., Weiss J.W., Lisbon A. Implementation and outcomes of the Multiple Urgent Sepsis Therapies (MUST) protocol. *Crit Care Med*, 34 (4): 1025-1032, Apr 2006. PMID: 16484890 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Steinberg K.P., Hudson L.D., Goodman R.B., Hough C.L., Lanken P.N., Hyzy R., Thompson B.T., Ancukiewicz M., National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network. Efficacy and safety of corticosteroids for persistent acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*, 354 (16): 1671-1684, 20 Apr 2006. PMID: 16625008 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- The 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. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med*, 342 (18): 1301-1308, 4 May 2000.
- Uzzan B., Cohen R., Nicolas P., Cucherat M., Perret G.Y. Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*, 34 (7): 1996-2003, 2006.
- van den Berghe G., Wouters P., Weekers F., Verwaest C., Bruyninckx F., Schetz M., Vlasselaers D., Ferdinande P., Lauwers P., Bouillon R. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med*, 345 (19): 1359-1367, 8 Nov 2001.
- van den Berghe G., Wilmer A., Hermans G., Meersseman W., Wouters P.J., Milants I., Van Wijngaerden E., Bobbaers H., Bouillon R. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med*, 354 (5): 449-461, 2 Feb 2006.
- van Gestel A., Bakker J., Veraart C.P., van Hout B.A. Prevalence and incidence of severe sepsis in Dutch intensive care units. *Crit Care*, 8 (4): R153-R162, 2004.

- Villar J., Kacmarek R.M., Perez-Mendez L., Aguirre-Jaime A. A high positive end-expiratory pressure, low tidal volume ventilatory strategy improves outcome in persistent acute respiratory distress syndrome: a randomized, controlled trial. *Crit Care Med*, 34 (5): 1311-1318, May 2006.
- Vincent J.L., Bernard G.R., Beale R., Doig C., Putensen C., Dhainaut J.F., Artigas A., Fumagalli R., Macias W., Wright T., Wong K., Sundin D.P., Turlo M.A., Janes J. Drotrecogin alfa (activated) treatment in severe sepsis from the global open-label trial ENHANCE: further evidence for survival and safety and implications for early treatment. *Crit Care Med*, 33 (10): 2266-2277, 2005.
- Vincent J.L., Gerlach H. Fluid resuscitation in severe sepsis and septic shock: an evidence-based review. *Crit Care Med*, 32 (11 Suppl): S451-S454, 2004.
- Vriesendorp T.M., van Santen S., DeVries J.H., De Jonge E., Rosendaal F.R., Schultz M.J., Hoekstra J.B. Predisposing factors for hypoglycemia in the intensive care unit. *Crit Care Med*, 34 (1): 96-101, Jan 2006. PMID: 16374162 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- WHO. Drotrecogin alfa: not indicated for paediatric sepsis. *WHO Drug Information*, 19 (2): 112-113, 2005.

COLLANA DOSSIER

a cura dell'Agenzia sanitaria regionale

1. Centrale a carbone "Rete 2": valutazione dei rischi. Bologna, 1990. (*)
2. Igiene e medicina del lavoro: componente della assistenza sanitaria di base. Servizi di igiene e medicina del lavoro. (Traduzione di rapporti OMS). Bologna, 1990. (*)
3. Il rumore nella ceramica: prevenzione e bonifica. Bologna, 1990. (*)
4. Catalogo collettivo dei periodici per la prevenzione. I edizione - 1990. Bologna, 1990. (*)
5. Catalogo delle biblioteche SEDI - CID - CEDOC e Servizio documentazione e informazione dell'ISPESL. Bologna, 1990. (*)
6. Lavoratori immigrati e attività dei servizi di medicina preventiva e igiene del lavoro. Bologna, 1991. (*)
7. Radioattività naturale nelle abitazioni. Bologna, 1991. (*)
8. Educazione alimentare e tutela del consumatore "Seminario regionale Bologna 1-2 marzo 1990". Bologna, 1991. (*)
9. Guida alle banche dati per la prevenzione. Bologna, 1992.
10. Metodologia, strumenti e protocolli operativi del piano dipartimentale di prevenzione nel comparto rivestimenti superficiali e affini della provincia di Bologna. Bologna, 1992. (*)
11. I Coordinamenti dei Servizi per l'Educazione sanitaria (CSES): funzioni, risorse e problemi. Sintesi di un'indagine svolta nell'ambito dei programmi di ricerca sanitaria finalizzata (1989 - 1990). Bologna, 1992. (*)
12. Epi Info versione 5. Un programma di elaborazione testi, archiviazione dati e analisi statistica per praticare l'epidemiologia su personal computer. Programma (dischetto A). Manuale d'uso (dischetto B). Manuale introduttivo. Bologna, 1992. (*)
13. Catalogo collettivo dei periodici per la prevenzione in Emilia-Romagna. 2ª edizione. Bologna, 1992. (*)
14. Amianto 1986-1993. Legislazione, rassegna bibliografica, studi italiani di mortalità, proposte operative. Bologna, 1993. (*)
15. Rischi ambientali, alimentari e occupazionali, Attività di prevenzione e controllo nelle USL dell'Emilia-Romagna. 1991. Bologna, 1993. (*)
16. La valutazione della qualità nei Servizi di igiene pubblica delle USL dell'Emilia-Romagna, 1991. Bologna, 1993. (*)

(*) volumi disponibili presso l'Agenzia sanitaria regionale. Sono anche scaricabili dal sito http://asr.regione.emilia-romagna.it/wcm/asr/collana_dossier/archivio_dossier_1.htm

17. Metodi analitici per lo studio delle matrici alimentari. Bologna, 1993. (*)
18. Venti anni di cultura per la prevenzione. Bologna, 1994.
19. La valutazione della qualità nei Servizi di igiene pubblica dell'Emilia-Romagna 1992. Bologna, 1994. (*)
20. Rischi ambientali, alimentari e occupazionali, Attività di prevenzione e controllo nelle USL dell'Emilia-Romagna. 1992. Bologna, 1994. (*)
21. Atlante regionale degli infortuni sul lavoro. 1986-1991. 2 volumi. Bologna, 1994. (*)
22. Atlante degli infortuni sul lavoro del distretto di Ravenna. 1989-1992. Ravenna, 1994. (*)
23. 5a Conferenza europea sui rischi professionali. Riccione, 7-9 ottobre 1994. Bologna, 1994.
24. La valutazione della qualità nei Servizi di igiene pubblica dell'Emilia-Romagna 1993. Bologna, 1995. (*)
25. Rischi ambientali, alimentari e occupazionali, Attività di prevenzione e controllo nelle USL dell'Emilia-Romagna. 1993. Bologna, 1995. (*)
26. La valutazione della qualità nei Servizi di igiene pubblica dell'Emilia-Romagna. Sintesi del triennio 1992-1994. Dati relativi al 1994. Bologna, 1996. (*)
27. Lavoro e salute. Atti della 5a Conferenza europea sui rischi professionali. Riccione, 7-9 ottobre 1994. Bologna, 1996. (*)
28. Gli scavi in sotterraneo. Analisi dei rischi e normativa in materia di sicurezza. Ravenna, 1996. (*)
29. La radioattività ambientale nel nuovo assetto istituzionale. Convegno Nazionale AIRP. Ravenna, 1997. (*)
30. Metodi microbiologici per lo studio delle matrici alimentari. Ravenna, 1997. (*)
31. Valutazione della qualità dello screening del carcinoma della cervice uterina. Ravenna, 1997. (*)
32. Valutazione della qualità dello screening mammografico del carcinoma della mammella. Ravenna, 1997. (*)
33. Processi comunicativi negli screening del tumore del collo dell'utero e della mammella (parte generale). Proposta di linee guida. Ravenna, 1997. (*)
34. EPI INFO versione 6. Ravenna, 1997. (*)
35. Come rispondere alle 100 domande più frequenti negli screening del tumore del collo dell'utero. Vademecum per gli operatori di front-office. Ravenna, 1998.
36. Come rispondere alle 100 domande più frequenti negli screening del tumore della mammella. Vademecum per gli operatori di front-office. Ravenna, 1998. (*)
37. Centri di Produzione Pasti. Guida per l'applicazione del sistema HACCP. Ravenna, 1998. (*)
38. La comunicazione e l'educazione per la prevenzione dell'AIDS. Ravenna, 1998. (*)

39. Rapporti tecnici della Task Force D.Lgs 626/94 - 1995-1997. Ravenna, 1998. (*)
40. Progetti di educazione alla salute nelle Aziende sanitarie dell'Emilia Romagna. Catalogo 1995 - 1997. Ravenna, 1999. (*)
41. Manuale di gestione e codifica delle cause di morte, Ravenna, 2000.
42. Rapporti tecnici della Task Force D.Lgs 626/94 - 1998-1999. Ravenna, 2000. (*)
43. Comparto ceramiche: profilo dei rischi e interventi di prevenzione. Ravenna, 2000. (*)
44. L'Osservatorio per le dermatiti professionali della provincia di Bologna. Ravenna, 2000. (*)
45. SIDRIA Studi Italiani sui Disturbi Respiratori nell'Infanzia e l'Ambiente. Ravenna, 2000. (*)
46. Neoplasie. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute. Ravenna, 2000.
47. Salute mentale. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute. Ravenna, 2001.
48. Infortuni e sicurezza sul lavoro. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute. Ravenna, 2001. (*)
49. Salute Donna. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute. Ravenna, 2000.
50. Primo report semestrale sull'attività di monitoraggio sull'applicazione del D.Lgs 626/94 in Emilia-Romagna. Ravenna, 2000. (*)
51. Alimentazione. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute. Ravenna, 2001. (*)
52. Dipendenze patologiche. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute. Ravenna, 2001.
53. Anziani. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute. Ravenna, 2001. (*)
54. La comunicazione con i cittadini per la salute. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute. Ravenna, 2001. (*)
55. Infezioni ospedaliere. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute. Ravenna, 2001. (*)
56. La promozione della salute nell'infanzia e nell'età evolutiva. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute. Ravenna, 2001.
57. Esclusione sociale. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute. Ravenna, 2001.
58. Incidenti stradali. Proposta di Patto per la sicurezza stradale. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute. Ravenna, 2001.
59. Malattie respiratorie. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute. Ravenna, 2001. (*)

60. AGREE. Uno strumento per la valutazione della qualità delle linee guida cliniche. Bologna, 2002.
61. Prevalenza delle lesioni da decubito. Uno studio della Regione Emilia-Romagna. Bologna, 2002.
62. Assistenza ai pazienti con tubercolosi polmonare nati all'estero. Risultati di uno studio caso-controllo in Emilia-Romagna. Bologna, 2002.
63. Infezioni ospedaliere in ambito chirurgico. Studio multicentrico nelle strutture sanitarie dell'Emilia-Romagna. Bologna, 2002.
64. Indicazioni per l'uso appropriato della chirurgia della cataratta. Bologna, 2002. (*)
65. Percezione della qualità e del risultato delle cure. Riflessione sugli approcci, i metodi e gli strumenti. Bologna, 2002. (*)
66. Le Carte di controllo. Strumenti per il governo clinico. Bologna, 2002.
67. Catalogo dei periodici. Archivio storico 1970-2001. Bologna, 2002.
68. Thesaurus per la prevenzione. 2a edizione. Bologna, 2002. (*)
69. Materiali documentari per l'educazione alla salute. Archivio storico 1970-2000. Bologna, 2002. (*)
70. I Servizi socio-assistenziali come area di policy. Note per la programmazione sociale regionale. Bologna, 2002. (*)
71. Farmaci antimicrobici in età pediatrica. Consumi in Emilia-Romagna. Bologna, 2002. (*)
72. Linee guida per la chemiopprofilassi antibiotica in chirurgia. Indagine conoscitiva in Emilia-Romagna. Bologna, 2002. (*)
73. Liste di attesa per la chirurgia della cataratta: elaborazione di uno score clinico di priorità. Bologna, 2002. (*)
74. Diagnostica per immagini. Linee guida per la richiesta. Bologna, 2002. (*)
75. FMEA-FMECA. Analisi dei modi di errore/guasto e dei loro effetti nelle organizzazioni sanitarie. Sussidi per la gestione del rischio 1. Bologna, 2002. (*)
76. Infezioni e lesioni da decubito nelle strutture di assistenza per anziani. Studio di prevalenza in tre Aziende USL dell'Emilia-Romagna. Bologna, 2003. (*)
77. Linee guida per la gestione dei rifiuti prodotti nelle Aziende sanitarie dell'Emilia-Romagna. Bologna, 2003.
78. Fattibilità di un sistema di sorveglianza dell'antibioticoresistenza basato sui laboratori. Indagine conoscitiva in Emilia-Romagna. Bologna, 2003. (*)
79. Valutazione dell'appropriatezza delle indicazioni cliniche di utilizzo di MOC ed eco-color-Doppler e impatto sui tempi di attesa. Bologna, 2003. (*)
80. Promozione dell'attività fisica e sportiva. Bologna, 2003. (*)
81. Indicazioni all'utilizzo della tomografia ad emissione di positroni (FDG - PET) in oncologia. Bologna, 2003. (*)

82. Applicazione del DLgs 626/94 in Emilia-Romagna. Report finale sull'attività di monitoraggio. Bologna, 2003. (*)
83. Organizzazione aziendale della sicurezza e prevenzione. Guida per l'autovalutazione. Bologna, 2003.
84. I lavori di Francesca Repetto. Bologna, 2003. (*)
85. Servizi sanitari e cittadini: segnali e messaggi. Bologna, 2003. (*)
86. Il sistema di incident reporting nelle organizzazioni sanitarie. Sussidi per la gestione del rischio 2. Bologna, 2003. (*)
87. I Distretti nella Regione Emilia-Romagna. Bologna, 2003. (*)
88. Misurare la qualità: il questionario. Sussidi per l'autovalutazione e l'accreditamento. Bologna, 2003. (*)
89. Promozione della salute per i disturbi del comportamento alimentare. Bologna, 2004. (*)
90. La gestione del paziente con tubercolosi: il punto di vista dei professionisti. Bologna, 2004. (*)
91. Stent a rilascio di farmaco per gli interventi di angioplastica coronarica. Impatto clinico ed economico. Bologna, 2004. (*)
92. Educazione continua in medicina in Emilia-Romagna. Rapporto 2003. Bologna, 2004. (*)
93. Le liste di attesa dal punto di vista del cittadino. Bologna, 2004. (*)
94. Raccomandazioni per la prevenzione delle lesioni da decubito. Bologna, 2004. (*)
95. Prevenzione delle infezioni e delle lesioni da decubito. Azioni di miglioramento nelle strutture residenziali per anziani. Bologna, 2004. (*)
96. Il lavoro a tempo parziale nel Sistema sanitario dell'Emilia-Romagna. Bologna, 2004. (*)
97. Il sistema qualità per l'accreditamento istituzionale in Emilia-Romagna. Sussidi per l'autovalutazione e l'accreditamento. Bologna, 2004. (*)
98. La tubercolosi in Emilia-Romagna. 1992-2002. Bologna, 2004. (*)
99. La sorveglianza per la sicurezza alimentare in Emilia-Romagna nel 2002. Bologna, 2004. (*)
100. Dinamiche del personale infermieristico in Emilia-Romagna. Permanenza in servizio e mobilità in uscita. Bologna, 2004. (*)
101. Rapporto sulla specialistica ambulatoriale 2002 in Emilia-Romagna. Bologna, 2004. (*)
102. Antibiotici sistemici in età pediatrica. Prescrizioni in Emilia-Romagna 2000-2002. Bologna, 2004. (*)
103. Assistenza alle persone affette da disturbi dello spettro autistico. Bologna, 2004. (*)

104. Sorveglianza e controllo delle infezioni ospedaliere in terapia intensiva. Indagine conoscitiva in Emilia-Romagna. Bologna, 2004. (*)
105. SapereAscoltare. Il valore del dialogo con i cittadini. Bologna, 2005. (*)
106. La sostenibilità del lavoro di cura. Famiglie e anziani non autosufficienti in Emilia-Romagna. Sintesi del progetto. Bologna, 2005. (*)
107. Il bilancio di missione per il governo della sanità dell'Emilia-Romagna. Bologna, 2005. (*)
108. Contrastare gli effetti negativi sulla salute di disuguaglianze sociali, economiche o culturali. Premio Alessandro Martignani - III edizione. Catalogo. Bologna, 2005. (*)
109. Rischio e sicurezza in sanità. Atti del convegno Bologna, 29 novembre 2004. Sussidi per la gestione del rischio 3. Bologna, 2005. (*)
110. Domanda di cure domiciliare e donne migranti. Indagine sul fenomeno delle badanti in Emilia-Romagna. Bologna, 2005. (*)
111. Le disuguaglianze in ambito sanitario. Quadro normativo ed esperienze europee. Bologna, 2005. (*)
112. La tubercolosi in Emilia-Romagna. 2003. Bologna, 2005. (*)
113. Educazione continua in medicina in Emilia-Romagna. Rapporto 2004. Bologna, 2005. (*)
114. Le segnalazioni dei cittadini agli URP delle Aziende sanitarie. Report regionale 2004. Bologna, 2005. (*)
115. Proba Progetto Bambini e antibiotici. I determinanti della prescrizione nelle infezioni delle alte vie respiratorie. Bologna, 2005. (*)
116. Audit delle misure di controllo delle infezioni post-operatorie in Emilia-Romagna. Bologna, 2005. (*)
117. Dalla Pediatria di comunità all'Unità pediatrica di Distretto. Bologna, 2006. (*)
118. Linee guida per l'accesso alle prestazioni di eco-color doppler: impatto sulle liste di attesa. Bologna, 2006. (*)
119. Prescrizioni pediatriche di antibiotici sistemici nel 2003. Confronto in base alla tipologia di medico curante e medico prescrittore. Bologna, 2006. (*)
120. Tecnologie informatizzate per la sicurezza nell'uso dei farmaci. Sussidi per la gestione del rischio 4. Bologna, 2006. (*)
121. Tomografia computerizzata multistrato per la diagnostica della patologia coronarica. Revisione sistematica della letteratura. Bologna, 2006. (*)
122. Tecnologie per la sicurezza nell'uso del sangue. Sussidi per la gestione del rischio 5. Bologna, 2006. (*)
123. Epidemie di infezioni correlate all'assistenza sanitaria. Sorveglianza e controllo. Bologna, 2006. (*)
124. Indicazioni per l'uso appropriato della FDG-PET in oncologia. Sintesi. Bologna, 2006. (*)

125. Il clima organizzativo nelle Aziende sanitarie - ICONAS. Cittadini, Comunità e Servizio sanitario regionale. Metodi e strumenti. Bologna, 2006. (*)
126. Neuropsichiatria infantile e Pediatria. Il progetto regionale per i primi anni di vita. Bologna, 2006. (*)
127. La qualità percepita in Emilia-Romagna. Strategie, metodi e strumenti per la valutazione dei servizi. Bologna, 2006. (*)
128. La guida DISCERNere. Valutare la qualità dell'informazione in ambito sanitario. Bologna, 2006. (*)
129. Qualità in genetica per una genetica di qualità. Atti del convegno Ferrara, 15 settembre 2005. Bologna, 2006. (*)
130. La root cause analysis per l'analisi del rischio nelle strutture sanitarie. Sussidi per la gestione del rischio 6. Bologna, 2006. (*)
131. La nascita pre-termine in Emilia-Romagna. Rapporto 2004. Bologna, 2006. (*)
132. Atlante dell'appropriatezza organizzativa. I ricoveri ospedalieri in Emilia-Romagna. Bologna, 2006.
133. Reprocessing degli endoscopi. Indicazioni operative. Bologna, 2006. (*)
134. Reprocessing degli endoscopi. Eliminazione dei prodotti di scarto. Bologna, 2006. (*)
135. Sistemi di identificazione automatica. Applicazioni sanitarie. Sussidi per la gestione del rischio 7. Bologna, 2006. (*)
136. Uso degli antimicrobici negli animali da produzione. Limiti delle ricette veterinarie per attività di farmacovigilanza. Bologna, 2006. (*)
137. Il profilo assistenziale del neonato sano. Bologna, 2006. (*)
138. Sana o salva? Adesione e non adesione ai programmi di screening femminili in Emilia-Romagna. Bologna, 2006. (*)
139. La cooperazione internazionale negli Enti locali e nelle Aziende sanitarie. Premio Alessandro Martignani - IV edizione. Catalogo. Bologna, 2006. (*)
140. Sistema regionale dell'Emilia-Romagna per la sorveglianza dell'antibioticoresistenza. 2003-2005. Bologna, 2006. (*)
141. Accredimento e governo clinico. Esperienze a confronto. Atti del convegno Reggio Emilia, 15 febbraio 2006. Bologna, 2007. (*)
142. Le segnalazioni dei cittadini agli URP delle Aziende sanitarie. Report regionale 2005. Bologna, 2007. (*)
143. Progetto LaSER. Lotta alla sepsi in Emilia-Romagna. Razionale, obiettivi, metodi e strumenti. Bologna, 2007. (*)

