

## Sepsis på IVA

---

### Bakgrund

Patienter med sepsis är ibland svåra att upptäcka, och får därför inte alltid optimal vård. Vi har väl beprövade rutiner inom sjukhusen för att omhänderta exempelvis hjärtinfarktspatienter och traumafall, men inte lika väldefinierade rutiner för vården kring en sepsispatient. Detta trots att dessa patienter är lika ”akuta” fall som ett traumafall, och trots att dödligheten i sepsis är långt högre än för dessa båda sammanlagt.

Septisk chock är ett *medicinskt katastroftillstånd* med hög mortalitet, 30-50%. En septisk patient behöver snabbt och effektivt omhändertagande, och det finns god vetenskap som visar på kraftig mortalitetsreduktion av tidigt omhändertagande, med antibiotika, balanserad väsketillförsel och stabilisering. Rätt balans mellan vätska och vasoaktiva läkemedel kan bara uppnås med god monitorering.

En patient som stabiliseras snabbt har ej monitorerats ”i onödan”, utan tvärtom sannolikt fått optimal vård!

Särskilt bör man vara uppmärksam på i övrigt friska och unga patienter, samt immunsupprimerade, som kan se förvånansvärt opåverkade ut men som snabbt och katastrofalt kan försämrans.

### Syfte

Att skapa välfungerande rutiner kring omhändertagandet av sepsispatienter.

### Vilka berörs

All personal på IVA.

## Definition

2016 presenterades en ny definition av sepsis-syndrom av Europeiska Intensivvårdssällskapet (ESICM) och dess amerikanska motsvarighet (SCCM).

Sepsis definieras nu som **organsvikt orsakad av ett stort systemiskt infektionssvar**. Organsvikt definieras som en akut ökning av SOFA med 2 eller fler poäng. Se SOFA-tabell nedan.

Variabel	SOFA-poäng			
	1	2	3	4
• Andning: PaO <sub>2</sub> /FI <sub>O</sub> <sub>2</sub> , kPa	≤53,3	≤39,9	≤26,6 med andningsstöd	≤13,3 med andningsstöd
• Koagulation: trombocyter, × 10 <sup>9</sup> /l	<150	<100	<50	<20
• Lever: bilirubin, μmol/l	20-32	33-101	102-204	>204
• Kardiovaskulärt: hypotension	MAP <70 mm Hg	Dopamin ≤5 <sup>1</sup> eller dobutamin <sup>2</sup>	Dopamin 5,1-15 <sup>1</sup> eller adrenalin ≤0,1 <sup>1</sup> eller noradrenalin ≤0,1 <sup>1</sup>	Dopamin >15 <sup>1</sup> eller adrenalin >0,1 <sup>1</sup> eller noradrenalin >0,1 <sup>1</sup>
• Centrala nervsystemet: GCS-poäng	13-14	10-12	6-9	<6
• Njure: kreatinin, μmol/l diures, ml/dygn	110-170 och ≥500	171-299 och ≥500	300-440 eller <500	>440 eller <200

Septisk chock definieras nu som vasopressorbehov för att upprätthålla MAP > 65 mmHg och laktat > 2, i frånvaro av hypovolemi. Dessa patienter har en sjukhusmortalitet på över 40%.

Vad som anses vara ”tillräcklig” vätskeresuscitering debatteras, men i den stora majoriteten av studier används 30 ml/kg som initial resuscitering. Trenden är dock att man alltmer anser att 20 ml/kg är ”tillräckligt”.

I samband med de nya definitionerna lanserades också quick-SOFA, ”qSOFA”, som ett sätt att hos icke-intensivvårdade patienter med misstänkt infektion upptäcka de med högre risk för IVA-vård och/eller ökad mortalitet. 2 poäng el mer återspeglade i detta material en sjukhusmortalitet kring 10%, vilket är högre än vid ST-höjningsinfarkt.

Konsensusgruppen i Sverige meddelade 2018 att de inte rekommenderar användning av qSOFA för tidig identifiering av sepsis, eftersom de flesta sjukhus i Sverige idag redan tillämpar andra triagesystem. I NU -sjukvården används RETTS och NEWS som triagemetod.

### qSOFA :

- GCS <15
- Systoliskt blodtryck <100 mmHg
- Andningsfrekvens >22/min

## Checklista

Patient med sepsis eller septisk chock skall ha ett snabbt omhändertagande. Det är av stor vikt att monitorering och behandling startas omgående. När en patient läggs på IVA så är tiden för defensivmedicin ute!

Följande skall göras:

- Kontrollera respirator
- Förbered CVK, steril uppdukning
- Förbered för artärnål
- Blanda Noradrenalin, 80 µg/ml
- Ta fram luftvägsvagnen, dra upp läkemedel efter ordination
- Syrgasmask 15 liter/min
- Koppla upp patienten, EKG, NIB, PoX
- Två grova infarter, provtagning intagningsstatus IVA, blododling
- NIV/Intubation. Glidescope.
- Artärnål
- Temp-KAD, timdiures.
- CVK- 4 lumen, tag ScvO2
- PiCCO vid behov.

Skall förberedas

## 6-timmarsmål

- Odlingar – svalg, NPH, sputum, blododling, urin, sår
- Vätskeresuscitering : Kristalloid 20 (-30) ml/kg som initial resuscitering. Albumin 20 % 25-50 ml/h, vid behov. FFP vid koagulopati.
- Antibiotika inom 1 timma från diagnos
- Laktat i sjunkande
- Vid kvarstående hypotension (MAP < 65mmHg) trots vätskeresuscitering – Inf Noradrenalin samt monitorering med PiCCO.
- EVLWI < 10
- ScvO2 > 65 %
- Timdiures > 0,5ml/kg/h

## Behandling

### Vätskebehandling

Vid septisk chock föreligger ofta en vasoplegi. Ibland blandas denna bild med en absolut eller relativ hypovolemi. Anamnes viktigt – intag? Feber? Kräkningar? Diuresmängd? Tillförd vätska skadar dels glykokalyx men verkar även direkt vasodilaterande, varför vätskebehandlingsbehovet nogsamt skall bedömas.

En kraftigt positiv vätskebalans är kopplad till interstitiellt ödem i alla organ, med påföljande multiorgansvikt och ökad mortalitet.

Initial resuscitering motsvarande 20 – (30) ml/kg Ringer-Acetat – **INKLUSIVE VAD SOM ÄR GIVET INNAN IVA!!!!**

Albumin används om man anser kolloid behövas.

I de fall där respirationen utgör ett betydande problem finns god evidens av att försöka hålla lungorna ”torra”, och därför bör man vara ytterst försiktig med ALL kristalloid vätska. Dessa patienter skall hållas ”crispy dry”.

**GLÖM INTE** att räkna med vätskan i pågående infusioner (oftast blandat i Glukos 5%) samt övriga läkemedel (Ex.vis blandas Abboticin med 250 ml NaCl)

Det är viktigt att monitorera kontinuerligt!

PiCCO, ScvO<sub>2</sub> och UKG är huvudmetoderna för att monitorera och bedöma hemodynamik samt hjärtfunktion. PiCCO skall alltid användas vid behov av vasoaktiva och inotropa läkemedel.

Observera att ”fluid responsiveness” INTE är samma sak som ”fluid needer”.

### Vasoaktiva läkemedel och inotropi

Noradrenalin för att reglera SVRI och hålla MAP > 60-70 mmHg.

Dopamin har ingen plats, då det visat sig ge ökad frekvens av arytmier.

Vid Cardiac Index < 2,5 l/min/m<sup>2</sup> och/eller ScvO<sub>2</sub> < 65 % överväg tillägg av milrinon (Corotrop®). **OBS – MONITORERING!!**

### Respiratorbehandling

Patienter med sepsis/septisk chock har nästan alltid sviktande lungfunktion med försämrat gasutbyte och ökat andningsarbete. Detta tillsammans med perifer maldistribution av blodflödet och ökad metabolism, kan leda till syrgasbrist i vävnader trots en hyperdynamisk cirkulation. Det är ofta indikation för invasiv respiratorbehandling. Andningsarbetet i sig utgör en stor del av syrgasbehovet!

**Vid en PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>-kvot < 13 kPa och/eller andningsfrekvens > 35/min, skall invasiv respiratorbehandling startas upp omgående.**

Om patienten har en PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>-kvot < 25 kPa, är noninvasivt ventilationsstöd (NIV) sannolikt ej en framgångsrik metod, och man bör därmed ofta utvärdera behandlingen.

**NIV är kontraindicerat vid primärt sänkt reaktionsgrad och/eller behov av sedering för att NIV skall accepteras.** Om NIV används bör indikationen omvärderas kontinuerligt, framför allt om pat har en primär lunginfektion som orsak till sin sepsis.

Vid behandling med NIV skall PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>-kvoten förbättras och andningsarbetet minskas markant. Om patienten efter 60 minuters behandling med NIV ej förbättrats påtagligt, skall man övergå till invasiv respiratorbehandling.

### **Lungprotektiva inställningar:**

Tidalvolym 6 ml/kg

Topptryck < 30 cm H<sub>2</sub>O

Tillåt vid behov förhöjt pCO<sub>2</sub>, ”permissive hypercapnia”, om pH < 7,2.

PEEP > 8 cmH<sub>2</sub>O, ofta 10-16 cm H<sub>2</sub>O

30-45° höjd huvudända

### **Antibiotika**

Odlingar först! Därefter inleds iv antibiotikabehandling så fort som möjligt, senast inom 1h. Det finns evidens för att antibiotikabehandlingen skall startas så snart som möjligt efter debut av septisk chock.

Vid sepsis/septisk chock skall infektionsbakjouren kontaktas för antibiotikaordination.

### **Blodprodukter**

- Erytrocytkoncentrat ges vid låga Hb-värden, inte som kolloid. Hb bör vara > 100 g/l för att ge bra syrgastransport. Ev. högre vid ischemisk hjärtsjukdom.
- Färskfrusen Plasma bör ges vid koagulopati.
- Trombocyter kan ges vid låga TPK-värden (<50\*10<sup>9</sup> /l ) inför ingrepp eller vid blödning. Vid TPK < 10\*10<sup>9</sup> ges trombocyter.

### **CRRT**

**Akut njursvikt hos patienter med septisk chock utgör indikation för att starta CRRT snarast, även nattetid.** Vid diures < 200ml/ 4 h skall CRRT övervägas. Tidig start ger ofta stabilare hemodynamik med mindre behov av vasoaktiva läkemedel och förbättrar möjligheten att styra vätskebalansen på ett optimalt sätt. CRRT tolereras bättre än intermittent hemodialys. Se separat PM för dosering och start av CRRT.

### **”Source control”**

Viktigt att söka efter infektionsfokus. Dels för att kunna ge rätt antibiotika, dels för att åtgärda exempelvis bukabscess, pleuraempyem el liknande.

### **Metabol kontroll**

Enteral nutrition skall startas så fort patienten stabiliserats efter den initiala resusciteringsfasen. Ingen indikation för tidig start av TPN eller Glukostillförsel intravenöst om ej hypoglykemi föreligger. Viktigt med god glukoskontroll med hjälp av insulin. Målvärde för B-Glukos är 5 – 10 mmol/l.

## ÖVRIGA BEHANDLINGSMÖJLIGHETER (se bilaga för mer detaljerad info)

### **Steroider**

Kan övervägas vid septisk chock som inte svarar på vätsketillförsel och Noradrenalin  $> 0,4 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ . Hydrokortison (Solu-Cortef®)  $50 \text{ mg} \times 4$  i 4 dagar, därefter nedtrappning.

### **Tiamin**

Tiaminbrist är vanligt hos sepsispatienter. Det leder till minskad inflöde av Pyruvat in i citronsyracykeln, och därmed laktatproduktion istället. Dosering  $200 \text{ mg} \times 2$  i 4 dagar.

### **Ascorbinsyra (C-vitamin)**

C-vitaminbrist är vanligt hos sepsispatienter. C-vitamin fungerar bla som "scavenger" för fria syreradikaler, samt är en co-faktor i flera enzym. Dosering  $1,5 \text{ g} \times 4$  i 4 dagar.

### **Vasopressin**

Vasopressin-nivåerna i blodet är mycket höga första 6 - 24 h vid ett sepsisinsjuknande, för att därefter sjunka till närmast omätbara nivåer. Vasopressin kan minska behovet av Noradrenalin hos en behandlingsrefraktär patient. Kan övervägas då Noradrenalinbehovet är  $> 0,6-1,0 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ . Startdos  $0,04 \text{ E}/\text{min}$ .

### **Metylenblått**

Metylenblått (Methyltjonin) blockerar effekterna av NO i kärlväggen genom att hämma Guanylatecyklas, och kan därmed vara adjuvans vid vasoplegi orsakad av överproduktion av NO. Övervägs vid Noradrenalinbehov  $> 0,6 - 1,0 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ .

### **ECMO**

Kan vara indicerad vid kritiskt sviktande lungfunktion trots optimal respiratorbehandling, t.ex. vid behov av  $\text{FiO}_2 1,0$  och extremt höga tryck, ev. med barotrauma, för att uppnå adekvat oxygenering. Viktigt med tidig kontakt med ECMO-centrum på Karolinska, 08-51778050 (ECMO-jouren), för att diskutera behandlingsstrategi och indikation för ECMO.

## **BILAGA 1 – fördjupad info. ang adjuvant behandling**

### **ADJUVANT BEHANDLING**

#### **Vasopressin**

Vasopressin är ett endogent hormon, ansvarigt för reglering av osmolalitet och kontroll av blodvolym. Vasopressin binder till V1, V2, V3 och OTR (Oxytocin-type receptors).

V1 – receptorer ( kärlväggar, splanchnicus, njurar, hjärta, trombocyter) skapar vasokonstriktion. I lungcirkulationen däremot frisätts NO och ger en vasodilatation.

V2 – receptorer finns i njurtubuli, och medverkar i osmolalitets-kontroll. På endotelcellerna orsakar aktivering av V2 en frisättning av VWF och FVIII.

V3 – receptorer finns i hypofysen och är involverad i kontrollen av ACTH.

OTR-receptorer finns i endotelceller i kärl, och ger en ökning av NO.

En ökad plasmaosmolalitet är det starkaste stimuli för Vasopressin-frisättning, men även plasmavolym och blodtryck är regulatorer.

Terlipressin (Glypressin) är en sk “Pro-drug” till vasopressin med längre eliminering, men samma effekt. Desmopressin är en syntetisk analog, men med 10 ggr så hög antidiuretisk effect och 1500 ggr mindre vasokonstriktionseffekt jmf med Vasopressin.

Patienter med septisk shock har en relativ brist på Vasopressin 6 (-24) timmar efter hypotensiondebut. Detta har lett till användandet av vasopressin som adjuvant behandling. Studier har visat ett minskat behov av vasopressor, en tendens till minskad frekvens av njursvikt, men ingen skillnad i mortalitet.

#### **Metyltionit (Metylenblått)**

Metylenblått hämmar enzymet guanylatcyklas.

Vasoplegi som ibland ses vid sepsis, brännskador, metforminintoxikation etc, är associerat med “överproduktion” av NO. NO är en potent vasodilatator via cGMP som bildas m.h.a guanylatcyklas.

NO har också i studier avseende brännskador visat korrelation med ökad kärlpermeabilitet.

Metylenblått har använts vid Metformin-inducerad laktacidosis, brännskador, samt vid hjärtkirurgi – vid vasoplegi. På senare år har även rapporter om användning vid Sepsis med vasoplegi publicerats.

#### **Steroider**

Vid tillstånd med stor stress – trauma, postop, sepsis... - föreligger ofta en relativ binjurebarkssvikt, med följande steroidbrist. En brist på steroid leder till övervikt på pro-inflammatoriska NF-kappa B i inflammationskaskaden, samt påverkar iNOS som leder till ökad Apoptos av neuroendokrina celler och minskar känsligheten för ACTH OCH steroider.

Mekanismen bakom steroidernas exakta kardiovaskulära roll är inte helt klarlagd. I in vitro- studier har man dock kunnat påvisa att steroid-tillförsel ökar kärlens “responsiveness” för katekolaminer. Man har även visat positiva effekter på mikrocirkulationen.

De senaste studierna avseende kortikosteroider och sepsis har visat något olika resultat. I subgruppen patienter med septisk chock med ökande och stort (> 0,4 µg/kg/min) vasopressorbehov så verkar studier tyda på viss minskad IVA-tid, kortare tid för reversering av chock och fler dagar av organ-sviktsfria dagar. I en studie även minskad 90-dagarsmortalitet. I alla studier var hyperglykemi vanligare i steroidgruppen.

Vad gäller andra “bif effekter” såsom muskelsvaghet, GI-blödning, superinfektioner, hjärtinfarkt – har studier hittills inte kunnat påvisa någon skillnad mellan steroider och Placebo.

### **Tiamin**

Tiamin (Vitamin B1) är en avgörande co-faktor för pyruvat-dehydrogenas, alpha-ketoglutarat dehydrogenas och transketolas. Dessa tre enzymkomplex är avgörande för en fungerande citronsyracykel.

Tiaminbrist är vanligt (30-70%) hos IVA-patienter.

Tiaminbrist leder till att pyruvat ej kan användas i citronsyracykeln och därmed bildas istället laktat av glukos. Det ger en minskad mängd energi och bidrar i sin tur till en ytterligare försämrad mitokondriefunktion och apoptos. Apoptos förekommer då i alla organ, men är mer uppenbart i exempelvis njurar där energibehovet är större.

Mitokondriedysfunktion är en faktor vid utvecklande av septisk chock, där dock den exakta mekanismen ej är klarlagd.

Tiaminbrist leder klassiskt till “dry” eller “wet” Beri-Beri, samt Wernicke-Korsakoffs syndrom.

Vetenskaplig evidens för att använda Tiamin vid septisk chock är motstridig och stora studier saknas. Det finns studier som visar på minskat behov av CRRT och även mortalitetsreduktion. Biverkningar är ej beskrivna.

### **Vitamin C (Ascorbinsyra)**

Vitamin C är ett vattenlösligt vitamin som behövs för många processer.

Det fungerar som anti-oxidant och “scavenger” för fria syreradikaler, förebygger bildandet av nya radikaler genom att hämma NADPH-oxidas.

En minskning av syreradikaler minskar apoptos.

Det leder till minskad endotelpermeabilitet och förbättrad mikrocirkulation, visat i in-vitro studier.

Vitamin C påverkar makrofagfunktionen med minskad produktion av inflammatoriska mediatorer.

I höga koncentrationer har Vitamin C också en direkt bakteriostatisk effekt.

Vitamin C är också essentiell vid produktionen av endogena katekolaminer, eftersom den utgör en co-faktor för dopamin β-hydroxylas. Detta enzym omvandlar dopamin till noradrenalin, som sedan omvandlas till adrenalin.



Vitamin C är också co-faktor för enzymet PAM som ansvarar för endogen produktion av vasopressin.

Vitamin C behöver ges intravenöst i höga doser (3-8 g/dygn) för att snabbt normaliseras, då upptaget från tarmen är begränsat.

Vid brännskador kan Vit C minska behovet av resusciteringsvätska, minska ödembildning samt reducera graden av respiratorisk insufficiens.

### **HAT (Hydrocortison, Askorbinsyra, Tiamin)**

Kombinationsbehandling med kortison, Vitamin C och tiamin har föreslagits som tilläggsbehandling vid septisk chock. Efter en studie publicerad 2017 har detta rönt stor uppmärksamhet och resulterat i oräkneliga debattartiklar. Det finns i nuläget tre stycken små kliniska studier publicerade, men ett stort antal stora, randomiserade multicenterstudier pågår.

“HAT-therapy” innebär :

1. Hydrokortison 50 mg x 4 i 4 dagar, därefter nedtrappning
2. Vitamin C 1,5 g x 4 i 4 dagar
3. Tiamin 200 mg x 2 i 4 dagar

## BILAGA 2 - referenser

Ref:

1. Singer et al; **"The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3)"**, JAMA 2016;315(8):801-810
2. Shankar-Hari et al; **"Developing a new definition and assessing new clinical criteria for septic shock"** JAMA 2016;315(8):775-787
3. Seymour et al; **"Assessment of clinical criteria for sepsis"** JAMA 2016;315(8);762-774
- "Sepsis – nya definitioner och kriterier föreslås"**, LT, vol 113
4. Marik, **"Early management of severe sepsis"** CHEST 2014;145(6):1407-1418
5. Ince et al, **"The endothelium in sepsis"** Shock 2016 March; 45(3) 259-270
6. Lee et al, **"Sepsis and Endothelial Permeability"** NEJM August 12 2010 363;7
7. Johansson et al, **"Shock induced endotheliopathy (SHINE) in acute critical illness – a unifying pathophysiologic mechanism"** Critical Care (2017) 21:25
8. Weinbaum et al, **"The structure and Function of the Endothelial Glycocalyx layer"** Annu. Rev.Biomed Eng. 2007.9:121-67
9. Correa et al, **"Mitochondrial Function in Sepsis"** Critical Care Horizons 2015; 1: 31-41
10. Arulkumaran et al, **"Mitochondrial function in sepsis"** Shock. 2016 March; 45(3): 271-281
11. Brown et al; **"Fluid management in Sepsis"** Journal of Intensive Care Medicine 2019, Vol 34(5) 364-373
12. Hjortrup et al; **"Restricting volumes of resuscitation fluid in adults with septic shock after initial management: the CLASSIC randomized, parallel-group, multicenter feasibility trial"** Intensive Care Med (2016) 42:1695-1705
13. ProCESS ; **"A randomized trial of protocol-based care for septic shock"**, NEJM 2014;370:1683-93
14. Vincent et al; **"Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study"**, Crit Care Med 2006 Vol 34, No 2
15. Mouncey et al ProMISE; **"Trial of Early, Goal-directed resuscitation for septic shock"** NEJM 2015;372:1301-11
16. Rivers et al; **"Early goal-directed therapy in the treatment of septic shock"**, NEJM 2001 vol 345, No 19
17. ARISE ; **"Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock"** NEJM 2014;371:1496-506
18. Malbrain et al; **" Principles of fluid management and stewardship in septic shock: it is time to consider the four D's and the four phases of fluid therapy"** Ann. Intensive Care (2018) 8:66
19. Brown et al; **"Fluid management in sepsis"**, Journal of Intensive Care Medicine 2019, Vol 34(5) 364-373
20. Zanotti-cavazzoni ; **"Cardiac dysfunction in severe sepsis and septic shock"** Curr Opin Crit Care 2009 15:392-397
21. Delaney et al; **"The role of albumin as a resuscitation fluid for patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis"** Crit Care Med 2011 Vol 39, No 2
22. Zarbock et al; **"Effect of early vs delayed initiation of renal replacement therapy on mortality in critically ill patients with acute kidney injury"**, JAMA 2016;315(20);2190-2199
23. Russel et al ; **"Vasopressin versus Norepinephrine Infusion in patients with septic shock"** NEJM 2009; 358: 877-87

- 24 . Sharman et al, **“Vasopressin and its role in critical care”** CEACCP, Vol 8 Number 4 2008
- 25 . Gordon et al, **“Effect of Early Vasopressin vs Norepinephrine on Kidney failure in Patients With septic Shock”** JAMA. 2016;316(5):509-518
- 26 . Homes et al, **“Physiology of Vasopressin Relevant to management of septic shock”** CHEST 2001; 120:989-1002
- 27 . Annane et al, **“Hydrocortisone plus Fludrocortisone for Adults with Septic Shock”** NEJM 2018;378:809-18
- 28 . Annane, **“Corticosteroids for severe sepsis : an evidence-based guide for physicians”** Annals of Intensive Care 2011, 1:7
- 29 . Rochweg et al, **“Corticosteroids in Sepsis: An Updated Systematic Review and Meta- analysis”** CCMjournal September 2018, Vol 46, Number 9
- 30 . Lamontage et al, **“Corticosteroids therapy for sepsis: a clinical practice guideline”** BMJ 2018;362:k3284
- 31 . Sprung et al, **“Steroid therapy for septic shock”** Crit Care Nurs Clin N Am 23 (2011) 171-180
- 32 . Sprung et al, **“Corticoid therapy for patients in septic shock: some progress in a difficult decision”** Crit Care Med 2011 Vol. 39, No 3
- 33 . Venkatesh et al, **“Adjunctive Glucocorticoid Therapy in Patients with Septic Shock”** NEJM 2018;378:797-808
- 34 . Sprung et al, **“Hydrocortisone Therapy for Patients with Septic Shock”** NEJM 2008;358:111-24
- 35 . Marik et al, **“Steroids for sepsis: yes, no or maybe”** J Thorac Dis 2018;10(Suppl 9):S1070-S1073
- 36 . Farina Junior et al, **“Guanylat cyclase inhibition by methylene blue as an option in the treatment after a severe burn. A medical hypothesis”** Med Sci Monit, 2012; 18(5):HY13-17
- 37 . Kwok et al, **“Use of Methylene Blue in sepsis: A systematic review”** J Intensive care Med. 2006;21:359-363
- 38 . Jang et al, **“Methylene Blue for Distibutive Shock: A Potential new use of an old Antidote”** J. Med. Toxicol. (2013) 9:242-249
- 39 . Abd-Alhameed et al, **“Methylene blue: Role in early management of septic shock patients?”** Ain-Shams Journal of Anesthesiology 2014, 07:327-335
- 40 . Nara Aline Costa et al, **“Serum thiamine concentration and oxidative stress as predictors of mortality in patients with septic shock”** Journal of Critical Care 29 (2014) 249-252
- 41 . Donnino et al, **“Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of thiamine as a metabolic resuscitator in septic shock”** : a pilot study” Crit Care Med. 2016 February; 44(2): 360-367
- 42 . Moskowitz et al, **“Thiamine as a renal protective agent in septic shock”** Ann Am Thorac Soc Vol 14, No 5, pp 737-741, May 2017
- 43 . Woolum et al, **“Effect of thiamine administration on lactate clearance and mortality in patients with septic shock”** Crit Care Med 2018; 46: 1747-1752
- 44 . Manzanares et al; **“Thiamine supplementation in the critically ill”** Curr Opin Clin Nutr Metabol Care 2011 14:610-617
- 45 . Fowler et al, **“Phase I safety trial of intravenous ascorbic acid in patients with severe sepsis”** Journal of Translational Medicine 2014, 12;32

- 46 . Marik et al, **“Hydrocortisone, Vitamin C, and Thiamine for the Treatment of Severe Sepsis and septic Shock”** CHEST 2017; 151(6) : 1229-1238
- 47 . Zabet et al, **“Effect of high-dose Ascorbic acid on vasopressor´s requirement in septic shock”** J Res Pharm Pract 2016;5:94-100
- 48 . Kim et al, **“Combined vitamin C, hydrocortisone, and thiamine therapy for patients with severe pneumonia who were admitted to the intensive care unit: Propensity score-based analysis of a before-after cohort study”** Journal of Critical Care 47 (2018) 211-218
- 49 . Wilson, **“Mechanism of action of vitamin C in sepsis: Ascorbate modulates redox signaling in endothelium”** Biofactors 2009;35(1): 5-13
- 50 . Nabzdyk et al, **“Vitamin C in the critically ill – indications and controversies”** World J Crit Care Med 2018 October 16; 7(5): 52-61
- 51 . Tanaka et al, **“Reduction of Resuscitation Fluid Volumes in Severely Burned Patients Using Ascorbic Acid Administration”** Arch Surg 2000; 135: 326-331
- 52 . Kuhn et al, **“Vitamin C in Sepsis”** Curr Opin Anaesthesiol. 2018 February;31(1):55-60
- 53 . Wang et al, **“Effects of different ascorbic acid doses on the mortality of critically ill patients: a meta-analysis”** Ann.Intensive Care (2019) 9:58
- 54 . Carr et al, **“Ascorbate-dependent vasopressor synthesis: a rationale for vitamin C administration in severe sepsis and septic shock?”** Critical Care (2015) 19:418
- 55 . Spoelstra-de Man et al, **“Making sense of early high-dose intravenous vitamin C in ischemia/reperfusion injury”** Critical Care (2018) 22:70
- 56 . Moskowitz et al, **“Ascorbic acid, corticosteroids, and thiamine in sepsis: a review of the biologic rationale and the present state of clinical evaluation”** Critical Care (2018) 22:283
- 57 . Marik, **“Hydrocortisone, Ascorbic Acid and Thiamine (HAT Therapy) for the treatment of Sepsis. Focus on Ascorbic Acid”** Nutrients 2018, 10, 1762