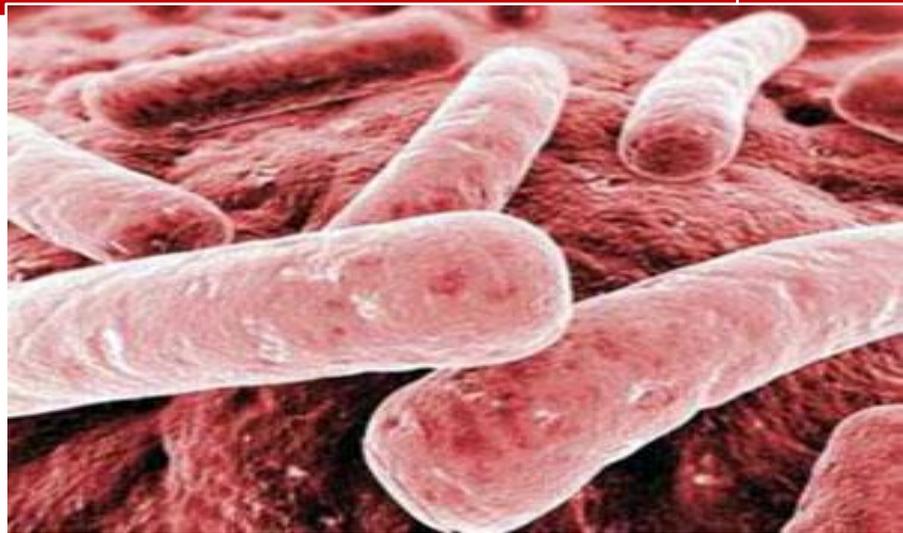


**Gestione del rischio clinico**



REGIONE AUTONOMA  
FRIULI VENEZIA GIULIA

# Linee Guida Regionali per la Gestione della Sepsis di origine sconosciuta associata alle pratiche assistenziali



Direzione centrale salute,  
integrazione socio  
sanitaria, politiche sociali e  
famiglia

Edizione Gennaio 2016

**REDAZIONE, COORDINAMENTO, VERIFICA, APPROVAZIONE, DISTRIBUZIONE**

|                        |  |
|------------------------|--|
| REDAZIONE              | <p>Matteo Bassetti (AOU UD "Santa Maria della Misericordia")<br/>                 Federica Bigotto (AAS 2 "Bassa Friulana - Isontina")<br/>                 Paola Bortolotti (AAS 5 "Friuli Occidentale")<br/>                 Camilla Camerini (Casa di Cura "Salus")<br/>                 Alessandro Camporese (AAS 5 "Friuli Occidentale")<br/>                 Luigi Canciani (AAS 3 "Alto Friuli - Collinare - Medio Friuli")<br/>                 Barbara Cadeo (AOU UD "Santa Maria della Misericordia")<br/>                 Giovanni Cattani (AOU UD "Santa Maria della Misericordia")<br/>                 Maria Luisa Chierego (AAS 5 "Friuli Occidentale")<br/>                 Roberto Cocconi (AOU UD "Santa Maria della Misericordia")<br/>                 Rita De Rosa (AAS 5 "Friuli Occidentale")<br/>                 Paolo Della Loggia (AAS 2 "Bassa Friulana - Isontina")<br/>                 Silvia Grazioli (AAS 5 "Friuli Occidentale")<br/>                 Francesca Lucchese (AOU UD "Santa Maria della Misericordia")<br/>                 Roberto Luzzati (AOU TS "Ospedali Riuniti")<br/>                 Ferdinando Martellotta (IRCCS "CRO")<br/>                 Massimo Maschio (IRCCS "Burlo G.")<br/>                 Francesco Mazza (AAS 5 "Friuli Occidentale")<br/>                 Camilla Negri (AAS 2 "Bassa Friulana - Isontina")<br/>                 Alberto Pagotto (AAS 3 "Alto Friuli - Collinare - Medio Friuli")<br/>                 Federico Pea (AOU UD "Santa Maria della Misericordia")<br/>                 Maria Pigoli (AAS 5 "Friuli Occidentale")<br/>                 Elisa Pontoni (AAS 5 "Friuli Occidentale")<br/>                 Ingrid Reffo (AAS 5 "Friuli Occidentale")<br/>                 Isabella Schiavon (AOU UD "Santa Maria della Misericordia")<br/>                 Ornella Schioppa (IRCCS "CRO")<br/>                 Federico Silvestri (AAS 2 "Bassa Friulana - Isontina")<br/>                 Eleonora Spina (AOU TS "Ospedali Riuniti")<br/>                 Ariella Tommasini (AOU TS "Ospedali Riuniti")<br/>                 Laura Ukovich (Casa di Cura "Sanatorio Triestino")<br/>                 Renato Visentini (AAS 4 "Friuli Centrale")</p> |
| COORDINAMENTO          | <p>Luca Arnoldo (AOU UD "Santa Maria della Misericordia")<br/>                 Silvio Brusafarro (AOU UD "Santa Maria della Misericordia")<br/>                 Giovanni Cattani (Dipartimento di Scienze Mediche e Biologiche - Università degli Studi di Udine)<br/>                 Barbara Lavia (Regione F.V.G. - Direzione centrale salute, integrazione socio-sanitaria, politiche sociali e famiglia)</p>  |
| VERIFICA               | <p>Matteo Bassetti - coordinamento - (AOU UD "Santa Maria della Misericordia")<br/>                 Barbara Cadeo (AOU UD "Santa Maria della Misericordia")<br/>                 Luigi Canciani (AAS 3 "Alto Friuli - Collinare - Medio Friuli")<br/>                 Roberto Luzzati (AOU TS "Ospedali Riuniti")<br/>                 Federico Pea (AOU UD "Santa Maria della Misericordia")<br/>                 Federico Silvestri (AAS 2 "Bassa Friulana - Isontina")</p>  |
| APPROVAZIONE           | <p>Lucia Amarilli (Casa di Cura "San Giorgio")<br/>                 Cristina Barazzutti (AAS 5 "Friuli Occidentale")<br/>                 Silvio Brusafarro (AOU UD "Santa Maria della Misericordia")<br/>                 Raffaele Collazzo (IRCCS "CRO")<br/>                 Eleonora Croci (IRCCS "Burlo G.")<br/>                 Cinzia Decorti (IRCCS "Burlo G.")<br/>                 Simonetta Degano (AAS 4 "Friuli Centrale")<br/>                 Giuliano Franca (Casa di Cura "Salus")<br/>                 Luisella Giglio (IRCCS "Burlo G.")<br/>                 Claudia Giuliani (AAS 2 "Bassa Friulana - Isontina")<br/>                 Salvatore Guarneri (Casa di Cura "Sanatorio Triestino")<br/>                 Daniela Monteverdi (AOU TS "Ospedali Riuniti")<br/>                 Maria Peresson (AAS 1 "Triestina")<br/>                 Romina Perossa (AAS 2 "Bassa Friulana - Isontina")<br/>                 Lucio Petronio (Casa di Cura "Pineta del Carso")<br/>                 Claudio Rieppi (Casa di Cura "Città di Udine")<br/>                 Paola Zuliani (AAS 3 "Alto Friuli - Collinare - Medio Friuli")</p>  |
| LISTA DI DISTRIBUZIONE | Direzioni Generali degli Enti Del Servizio Sanitario Regionale   |
| DISPONIBILE ON-LINE    | Sito web Regione Friuli Venezia Giulia - Rischio clinico   |

# Indice

|   |         |
|---|---------|
| Definizione                                       | pag. 4  |
| Diagnosi eziologica                               | pag. 6  |
| Raccomandazioni utili per la gestione delle sepsi | pag. 7  |
| Terapia   | pag. 8  |
| Tabelle e figure                                  | pag. 9  |
| Bibliografia                                      | pag. 13 |

| STATO DELLE REVISIONI |                 |   |   |   |   |   |
|-----------------------|-----------------|---|---|---|---|---|
| NUMERO                | 0               | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| DATA                  | 25 Gennaio 2016 |   |   |   |   |   |

## Definizioni

Si definisce **sepsi** (dal greco *σήψις*, putrefazione) una condizione sistemica espressione della risposta dell'organismo (sotto forma di SIRS, Sindrome da Risposta Infiammatoria Sistemica) all'invasione di tessuti, fluidi o cavità corporee normalmente sterili da parte di microrganismi patogeni o potenzialmente patogeni. In un continuum patogenetico e clinico, si distinguono i seguenti quadri, di crescente gravità:

- **SIRS** (sindrome da risposta infiammatoria sistemica) definita come presenza di almeno due parametri tra:
  - febbre ( $T^{\circ} > 38^{\circ}$ ) o ipotermia ( $T^{\circ} < 36^{\circ} C$ );
  - frequenza cardiaca  $> 90$  battiti /minuto;
  - frequenza respiratoria  $> 20$  atti/ minuto o iperventilazione con  $PaCO_2 < 32$  mmHg;
  - WBC  $> 12.000 /mm^3$  o  $< 4.000 /mm^3$  o  $> 10\%$  forme immature (Neutrofili abanda).
- **SEPSI: SIRS** sostenuta da una noxa infettiva.
- **SEPSI GRAVE:** sepsi (almeno due criteri di SIRS) associata a segni di ipoperfusione e/o danno d'organo.  
Si definisce **MOF** (multi organfailure) la presenza di segni clinici e bio-umorali di disfunzione a carico di più organi (cuore, polmone, rene, SNC, fegato) in paziente con sepsi grave.
- **SHOCK SETTICO:** sepsi grave con ipotensione non responsiva a riempimento volemico (almeno  $20-40$  ml/kg  $1^{\wedge}h$ ).

La mortalità va dal 10% nelle sepsi fino al 60% nello shock settico.

**SEPSI DI ORIGINE SCONOSCIUTA:** condizione che soddisfa i criteri suesposti della sepsi in assenza di evidenza clinica e/o strumentale del sito di infezione responsabile del quadro sistemico.

**SEPSI CORRELATA ALLE PRATICHE ASSISTENZIALI:** condizione che soddisfa i criteri suesposti di sepsi e che occorre in pazienti ospedalizzati dopo almeno 48 -72 ore dal ricovero (nosocomiali) o che insorge in pazienti con almeno uno tra i seguenti criteri:

- presenza di un dispositivo medico temporaneo o permanente che pone in comunicazione organi/strutture/spazi/cavità dell'organismo con l'ambiente esterno (es. catetere centrale, catetere urinario, ecc.);
- ricovero ospedaliero per almeno 48 ore negli ultimi 30 giorni;
- intervento chirurgico eseguito nei 30 giorni precedenti la comparsa della sepsi;
- residenza/ricovero in lungo-degenza (LTCF) o in altre strutture residenziali (RSA, ricoveri per anziani);
- procedura invasiva (diagnostica o terapeutica) o incisione cutanea occorse entro le 48 ore precedenti;
- trattamento antibiotico della durata di almeno 5 giorni negli ultimi 30 giorni;

- accessi abituali e frequenti (>2 /settimana) presso strutture sanitarie;
- neutropenia (< 1000/mm<sup>3</sup>) conseguente a trattamento citoreducente.

Si riportano di seguito i criteri diagnostici di sepsi secondo Levy et al:

### 1. Parametri generali:

- febbre ( temperatura interna , > 38,3 °C);
- ipotermia ( temperatura interna , < 36 °C ;
- frequenza cardiaca ( > 90 battiti al minuto o >2 SD sopra del limite superiore del range di normalità per l'età);
- tachipnea;
- stato mentale alterato;
- edema significativo o bilancio idrico positivo (> 20 ml / kg di peso corporeo nel corso di un periodo di 24 ore);
- iperglicemia ( glicemia > 140 mg / dl [6,7 mmol/L] ) in assenza di diabete.

### 2. Parametri infiammatori:

- leucocitosi ( conta dei globuli bianchi , > 12.000 / mm<sup>3</sup>);
- leucopenia ( conta dei globuli bianchi , < 4000/mm<sup>3</sup>);
- formula leucocitaria normale ma con > 10% di forme immature;
- proteina C - reattiva ( > 2 SD sopra del limite superiore del range di normalità);
- procalcitonina plasmatica ( > 2 SD sopra del limite superiore del range di normalità).

### 3. Parametri emodinamici:

- ipotensione arteriosa (pressione sistolica < 90 mm Hg, pressione arteriosa media < 70 mmHg o diminuzione della pressione sistolica > 40 mmHg negli adulti o > 2 DS al di sotto del limite inferiore del range di normalità per l'età);
- elevata saturazione di ossigeno venoso misto (> 70 %);
- indice cardiaco elevata (> 3,5 litri / min / metro quadrato di superficie corporea).

### 4. Parametri di disfunzione d'organo:

- ipossia arteriosa (rapporto tra la pressione parziale dell'ossigeno arterioso alla frazione di ossigeno inspirato Pao<sub>2</sub> /Fio<sub>2</sub>< 300);
- oligo-anuria (diuresi < 0,5 ml / kg / ora per almeno 2 ore nonostante riempimento volemico);
- aumento del livello di creatinina > 0,5 mg / dl ( > 44,2 mmol/litro);
- anomalie della coagulazione (INR > 1.5; tempo parziale di tromboplastina > 60 sec);
- ileo paralitico;
- piastrinopenia (conta piastrinica < 100.000/mm<sup>3</sup>);
- iperbilirubinemia (bilirubina totale plasma, > 4 mg/dl [70 mmol/L]).

## 5. Parametri da ipoperfusione

- aumento dei lattati plasmatici (lattati , > 1 mmol/L);
- diminuzione del tempo di *refilling* capillare.

## Diagnosi eziologica

- Eseguire almeno due set di emocolture al brivido o al picco febbrile e/o se paziente ipotermico.
- In presenza di linee venose centrali (catetere venoso centrale, caterere venoso per dialisi, infuse a port- IAP- PICC o Midline) eseguire un set di emocolture da ogni via del catetere e un set da vaso periferico.
- Nel sospetto di sepsi CVC relata, richiedere timing differenziale di crescita.
- Al fine di individuare il focus primario d'infezione, si rimanda alle raccomandazioni delle sezioni diagnostiche dei documenti specifici per organo e apparato.

Rimane valido quanto segue per la fase pre-analitica:

- i campioni per esame microbiologico (sangue, urine, secrezioni, ecc.) dovrebbero essere raccolti prima dell'inizio della terapia antimicrobica;
- i campioni biologici dovrebbero essere trasportati immediatamente al laboratorio di microbiologia;
- nel caso in cui i campioni non possano essere processati immediatamente, materiali quali pus e/o secrezioni profonde e/o liquor possono essere inoculati in flaconi di emocolture (da mantenere a temperatura ambiente); pus e secrezioni profonde possono essere prelevati/trasportati anche in provette con terreno liquido, previa raccolta del materiale con sonda floccata.

## Raccomandazioni utili per la gestione delle sepsi

- Occorre sempre sospendere la terapia antibiotica appena non vi sia più evidenza di infezione.
- Rivalutare il regime antibiotico dopo 72 ore dall'inizio di una terapia antibiotica empirico-ragionata.
- È fortemente raccomandata una rapida de-escalation, quando possibile, non appena disponibile l'esito degli esami colturali e il profilo di chemio sensibilità dell'isolato.
- È consigliato implementare il passaggio dalla terapia antibiotica parenterale a quella orale compatibilmente con le condizioni cliniche del paziente e il tipo di regime antibiotico.

Requisiti per il passaggio a terapia per via orale:

- terapia infusiva in atto da almeno 72 ore;
  - stabilità clinica definita come:
    - $T^{\circ} < 37.8^{\circ}\text{C}$ ;
    - $\text{FC} < 100 \text{ bpm}$ ;
    - Frequenza respiratoria  $< 24$  atti/minuto;
    - $\text{SaO}_2 > 90\%$  o  $\text{paO}_2 > 60 \text{ mmHg}$  in aria ambiente;
    - Riduzione della leucocitosi;
    - Integrità del sensorio.
  - capacità di assumere la terapia per os e assenza di condizioni di potenziale malassorbimento e/o terapie concomitanti che interferiscano con l'assorbimento dell'antibiotico.
- Non è indicata la ripetizione degli esami colturali in corso di terapia e/o al termine della stessa a meno di peggioramento clinico e/o mancata risposta alla terapia.
  - Nel caso sepsi a partenza da focolai infettivi coinvolgenti organi e spazi (es. ascessi) o corpi estranei (es. infezioni correlate a materiale protesico) è indicato un adeguato *source control*.

# Terapia

La tabella 1 riporta i regimi di terapia antibiotica empirico-ragionati iniziali per le sepsi correlate alle pratiche assistenziali ad origine sconosciuta.

I foci di partenza più frequentemente associati alle sepsi correlate alle pratiche assistenziali sono le vie respiratorie (40%), seguite dagli organi addominali (16%), le vie urinarie (25%) e cute e tessuti molli (infezioni del sito chirurgico- 5-10%).

Per il trattamento delle sepsi a partenza da infezioni delle vie urinarie, del tratto respiratorio e di cute e tessuti molli si rimanda alle linee guida regionali dedicate (disponibili sul sito della Regione Friuli Venezia Giulia).

I dosaggi si riferiscono alla normofunzione renale. Ove possibile, si consiglia di ottimizzare la terapia mediante monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche (TDM).

In caso di alterazioni della funzionalità renale seguire le raccomandazioni posologiche riportate in tabella 2.

Per il trattamento di infezioni causate da microrganismi multiresistenti (MDR) si veda la tabella 3.

**I regimi di terapia antibiotica iniziale (secondo criterio empirico ragionato) suggeriti devono essere calati nella realtà epidemiologica locale in base agli specifici pattern di resistenza antibiotica.**

## Tabelle e figure

Tabella 1. Raccomandazioni per la terapia antibiotica delle sepsi di origine sconosciuta.

| Sepsi di origine sconosciuta   |   |   | Durata    |
|--|---|---|-----------|
| Correlate alle pratiche assistenziali e nosocomiali<br>CON coinvolgimento polmonare  | <b>Gram negativi</b><br><i>Enterobacteriaceae</i><br><i>P. aeruginosa</i><br><br><b>Gram positivi</b><br><i>S. aureus</i> (anche MR)<br>Stafilococchi<br>coagulasi negativi | <b>PIPERACILLINA/TAZOBACTAM*</b> 6/0,75 g in 2 ore, poi 16/2g IC<br>o<br><b>MEROPENEM*</b> 1g in 2 ore seguito da 1g ogni 6 ore (tempo di infusione di 6 ore)<br>+<br><b>LINEZOLID*</b> 600 mg ogni 12 ore per os o ev<br>o<br><b>VANCOMICINA</b> 15 mg/Kg in 2 ore prima dose e poi secondo nomogramma (fig.2) in IC (con TDM)                           | 10 giorni |
| Correlate alle pratiche assistenziali e nosocomiali<br>SENZA coinvolgimento polmonare  |   | <b>PIPERACILLINA/TAZOBACTAM*</b> 6/0,75 g in 2 ore, poi 16/2g IC<br>o<br><b>MEROPENEM*</b> 1g in 2 ore seguito da 1g ogni 6 ore (tempo di infusione di 6 ore)<br>+<br><b>DAPTOMICINA*</b> 8-10 mg/kg/die ev (da infondersi in meno di 30 minuti)<br>o<br><b>VANCOMICINA</b> 15 mg/Kg in 2 ore prima dose e poi secondo nomogramma (fig.2) in IC (con TDM) | 10 giorni |
| <p>In caso di allergia ai beta lattamici:<br/> <b>CIPROFLOXACINA</b> 400 mg ogni 8 ore ev (750 mg ogni 12 ore per os) o <b>LEVOFLOXACINA*</b> 500 mg ogni 12 ore ev (o per os) +<br/> <b>AMIKACINA*</b> 15 mg/kg/die in monosomministrazione + <b>DAPTOMICINA</b> 8-10* mg/Kg/die evo <b>LINEZOLID*</b> 600 mg ogni 12 ore per os o ev o <b>VANCOMICINA</b> 15 mg/Kg in 2 ore prima dose e poi secondo nomogramma (fig.2) in IC (con TDM).<br/> <b>Se elevata prevalenza di resistenza i chinolonici:</b><br/> <b>MEROPENEM* 1g in 2 ore seguito da 1g ogni 6 ore</b> (con tempo di infusione di 6 ore) (il rischio di cross reazione allergica con carbapenemici è del 3%)<br/> <b>+AMIKACINA*</b> 15 mg/kg/die in monosomministrazione + <b>DAPTOMICINA*</b> 8-10 mg/Kg/die evo <b>LINEZOLID*</b> 600 mg ogni 12 ore per os o ev o <b>VANCOMICINA</b> 15 mg/Kg in 2 ore prima dose e poi secondo nomogramma (fig.2) in IC (con TDM).<br/>           *Ove possibile, si consiglia di ottimizzare la terapia mediante monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche (TDM).</p> |   |   |           |

Nei pazienti che presentano fattori di rischio \*\* per infezione invasiva da *Candida* spp, associare:

**CASPOFUNGINA** 70 mg 1° dose poi 50 mg/die

o

**ANIDULAFUNGINA** 200 mg 1° dose, poi 100 mg/die

o

**MICAFUNGINA** 100 mg/die

Fino a stabilizzazione clinica, poi **FLUCONAZOLO** 400-600mg ogni 24 ore.

**Durata di trattamento:** in assenza di localizzazione d'organo 14 giorni dopo la prima emocoltura negativa.

\*\*Fattori di rischio per infezioni invasive da *Candida* spp: colonizzazione multi sito; chirurgia addominale; trattamento antibiotico di lunga durata; presenza di accesso venoso centrale/midline/picc; paziente immunodepresso; nutrizione parenterale totale.

**Tabella 2. Modifiche posologiche da apportare in presenza d'insufficienza renale**

| Antibiotico               | Funzione renale                                    |  |
|---------------------------|--|--|
|                           | Moderatamente compromessa<br>(CLCr 30-50 mL/min)   | Gravemente compromessa<br>(CLCr < 30 mL/min)         |
| Daptomicina*              | 8-10 mg/kg ogni 24 ore                             | 8-10 mg/kg ogni 48 ore                               |
| Meropenem*                | LD 1g poi vedi nomogramma (Fig.1)                  | LD 1g poi vedi nomogramma (Fig.1)                    |
| Piperacillina/Tazobactam* | LD 6/0,75 g seguita da 8/1 g in infusione continua | LD 6/0,75 g seguita da 4/0,5 g in infusione continua |

\*eseguire monitoraggio della concentrazioni plasmatiche (TDM); LD = dose da carico

**Fattori di rischio per infezione da *S. aureus* meticillino resistente (HA-MRSA):**

- pregressa infezione nota da MRSA;
- precedenti trattamenti antibiotici;
- età avanzata;
- ulcere croniche;
- comorbidità, in particolare:
  - insufficienza renale cronica;
  - diabete;
  - malattie del sistema vascolare periferico;
  - malattie cardiovascolari;
  - immunospressione/immunodepressione;
- contatto con le strutture sanitarie incluse lungo degenze, centri di emodialisi, ambulatori, assistenza domiciliare;
- ricovero in terapia intensiva;
- procedure diagnostiche-terapeutiche invasive;
- uso sostanze stupefacenti ev.

**Fattori di rischio per infezione da *S.aureus* meticillino resistente(CA-MRSA)**

- bambini di età < 2 anni;
- atleti (principalmente sport da combattimento);
- tossicodipendenti;
- omosessuali;
- militari;
- carcerati, ospiti di case di riposo o ricoveri;
- veterinari, possessori di animali domestici e allevatori di suini;
- storia di colonizzazione e/o recente infezione sostenuta da CA-MRSA;

**Fattori di rischio per germi MDR:**

- ricovero ospedaliero per almeno 48 ore negli ultimi 30 giorni;
- residenza/ricovero in lungo-degenza (LTCF) o in altre strutture residenziali (RSA, ricoveri per anziani);
- trattamento antibiotico della durata di almeno 5 giorni negli ultimi 30 giorni;
- accessi abituali e frequenti (> 2 /settimana) presso strutture sanitarie.

**Fattori di rischio per infezioni invasive da *Candida* spp:**

- colonizzazione multi sito;
- chirurgia addominale;
- trattamento antibiotico di lunga durata;
- presenza di accesso venoso centrale/midline/picc;
- paziente immunodepresso;
- nutrizione parenterale totale.

### Tabella 3. Terapia mirata e durata di trattamento per patogeni MDR

MRSA: se non interessamento polmonare: daptomicina; se interessamento polmonare: linezolid (7-14 giorni)

MRSE: daptomicina (7 giorni)

Enterobatteri ESBL +: meropenem o ertapenem

Enterobatteri carbapenemasi produttori (colistina sensibili): tigeciclina HD (200 mg LD poi 100 q12) + colistina + meropenem HD (almeno 6g/die) (14 giorni)

*P. aeruginosa*: piperacillina/tazobactam + amikacina (14 giorni)

Acinetobacterbaumannii: colistina + rifampicina o tigeciclina + colistina (14 giorni)

VRE: daptomicina o linezolid +/- gentamicina (7-10 giorni)

Figura 1. Nomogramma da utilizzare per la scelta della posologia di meropenem in infusione continua (dopo dose da carico) in relazione alla funzione renale del paziente ( $CL_{Cr}$ ) per ottenere concentrazioni di stato-stazionario ( $C_{ss}$ ) di 8, 12 e 16 mg/L.

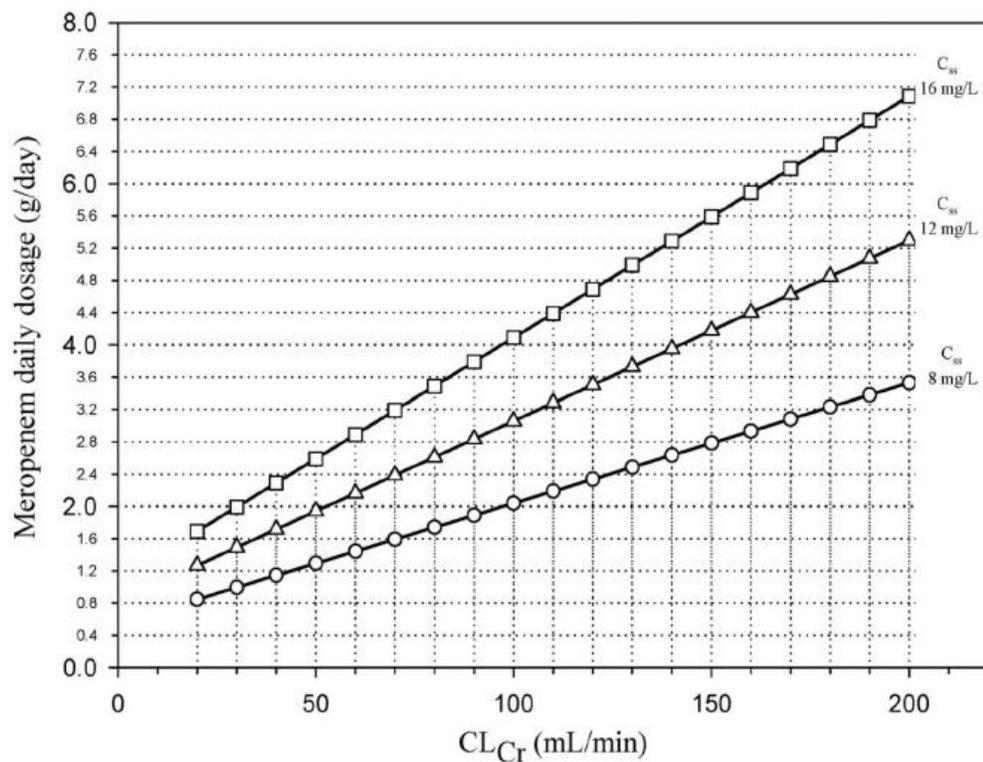
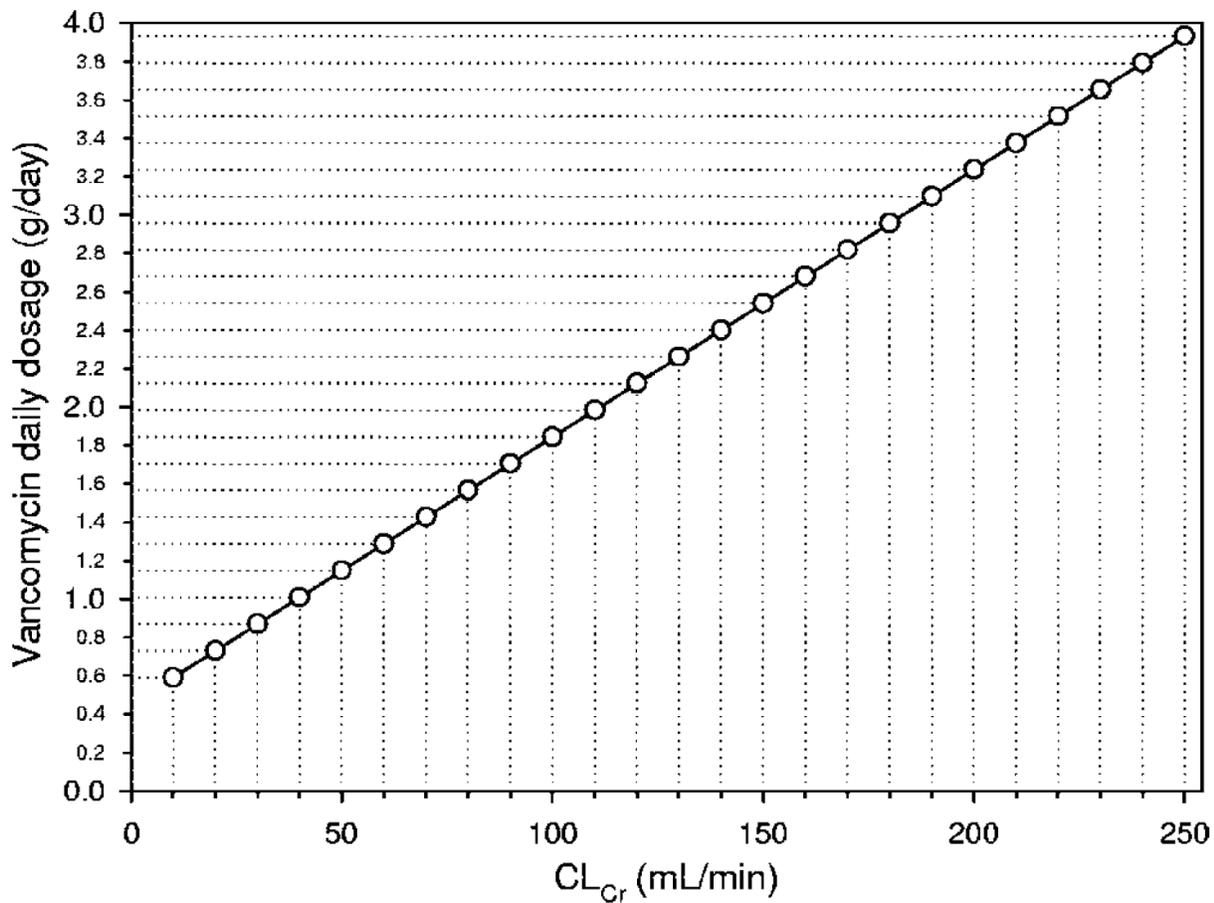


Fig. 2 - Nomogramma da utilizzare per la scelta della posologia di vancomicina in infusione continua (dopo dose da carico) in relazione alla funzione renale del paziente (CLCr) per ottenere concentrazioni di stato-stazionario (C<sub>ss</sub>) di 20 mg/L.



## Bibliografia

- Pea F, Viale P, Cojutti P, Furlanut M. Dosing nomograms for attaining optimum concentrations of meropenem by continuous infusion in critically ill patients with severe gram-negative infections: a pharmacokinetics/pharmacodynamics-based approach. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56(12):6343-48.
- [www.health.gov.ie/patient-safety/ncec](http://www.health.gov.ie/patient-safety/ncec).
- [www.hse.ie/sepsis](http://www.hse.ie/sepsis).
- Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. SCCM/ESICM/ACCP/ATS/ SIS: 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003;31:1250-56.
- Graffunder EM, Preston KE, Evans AM, Venezia RA. Risk factors associated with extended-spectrum beta-lactamase-producing organisms at a tertiary care hospital. *J Antimicrob Chemother* 2005;56(1):139-45.
- Tumbarello M, Treccarichi EM, Bassetti M, De Rosa FG; Spanu T, Di Meco E, et al. Identifying patients harboring extended-spectrum-beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae on hospital admission: derivation and validation of a scoring system. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55(7):3485-90.
- Graffunder EM, Venezia RA. Risk factors associated with nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection including previous use of antimicrobials. *J Antimicrob Chemother* 2002;49(6):999-1005.
- Salgado CM, Farr BM. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a meta-analysis of prevalence and risk factors. *Clin Infect Dis* 2003;36 (2):131-39.
- Tumbarello M, Viale P, Viscoli C, Treccarichi EM, Tumietto F, Marchese A, et al. Predictors of mortality in bloodstream infections caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*: importance of combination therapy. *Clin Infect Dis*. 2012;55(7):943-50.
- Cornely OA, Bassetti M., Calandra T, Garbino J, Kullberg BJ, Lortholary O, et al for the ESCMID Fungal Infection StudyGroup (EFISG) ESCMID\* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: non-neutropenic adult patients. *Clin Microbiol Infect* 2012;18 (7):19-37.
- Dellinger RP, Mitchell M, Levy MD, Rhodes A. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock. *Crit Care Med* 2013;41:580-637.