

KÜSIMUS

Kas kasutada kõigil sepsise või septilise šokiga patsientidel empiirilisel adekvaatset antimikroobset ravi haiguse äratundmisest 1 tunni jooksul või hiljem, et saada parem ravitulemus?

SIHTRÜHM:	et saada parem ravitulemus
SEKKUMINE:	kõigil sepsise või septilise šokiga patsientidel empiirilisel adekvaatset antimikroobset ravi haiguse äratundmisest 1 tunni jooksul
VÕRDLUS:	hiljem,
PEAMISED TULEMUSNÄITAJAD:	Suremus (28p või 30p või haiglasuremus); Suremus (90p); Suremus (1a); Suremus (30p või haiglasuremus); Suremus (28p); Suremus (30p); Suremus (haiglasuremus); Suremus (7, 14, 28p);
KONTEKST:	4. Kas kõigil sepsise või septilise šokiga patsientidele tuleb alustada empiirilisel adekvaatset antimikroobset ravi 1 tunni jooksul või hiljem haiguse äratundmisest, et saada parem ravitulemus?
VAATENURK:	
TAUST:	
HUVIDE KONFLIKT:	

HINNANG

Probleem

Kas probleem on prioriteetne?

JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAALUTLUSED
☐ Ei ☐ Pigem ei ☐ Pigem jah ☒ jah ☐ Varieerub ☐ Ei oska öelda	Töörühm esitas kliinilise küsimuse nr 4: Kas kõigil sepsise või septilise šokiga patsientidele tuleb alustada empiirilisel adekvaatset antimikroobset ravi 1 tunni jooksul või hiljem haiguse äratundmisest, et saada parem ravitulemus? Sepsis on suure suremusega seisund, mille puhul on oluline selle kiire äratundmine ja õigeaegne ravi alustamine. Töörühma eesmärgiks on välja selgitada, kui kiiresti tuleb alustada empiirilisel adekvaatset antimikroobset ravi sepsise või septilise šokiga patsientidel ning kas ravi alustamise kiiruses on neil kahel patsientide grupil erisusi. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021 ehk SSC2021 (5) juhend eristab antimikroobse ravi alustamise kiiruses sepsisega patsiente septilise šokiga patsientidest. Töörühma hinnangul on lisandunud uut tõendusmaterjali, mis võib algse Eesti juhendi soovitus muuta. <i>Tulemusnäitajad: suremuse vähenemine</i> Antimikroobse ravi varajase alustamise madalale tõenduspõhisusele on juhtunud tähelepanu Euroopa Erakorralise Meditsiini Selts (6). (7) narratiivne ülevaade toob välja antimikroobse ravi alustamise ja sellega seotud seni tehtud uuringute kitsaskohad: - Seni avaldatud uuringud on heterogeensed: keskendutakse erinevatele patsientide rühmadele (erakorralise meditsiini osakonna ehk EMO vs intensiivravi osakonna ehk IRO patsiendid), hõlmatakse erinevas seisundis patsiente (sepsis, raske sepsis, septiline šokk), defineeritakse erinevalt antimikroobse ravi algusaega (aeg EMO-sse saabumisest, aeg sepsise diagnoosimisest, aeg hüpotoonia tekkest jm). - Liiga kiire antimikroobse ravi alustamine võib klinitsisti edasist tegevust suunata liiga kitsas või lausa vales suunas, mistõttu kahe silma vahele võivad jääda muud sepsisega kliiniliselt sarnased mitteinfektsioossed seisundid (kopsuarteri trombemboolia, hüpervoleemia, mürgistused, ravimkõrvaltoimed, pahaloolumisus, verejooks jm).	

	• Otsitakse lineaarset seost (nn "iga tund loeb") olukorras, kus seos antimikroobse ravi alustamise ja suremuse vahel ei pruugi olla lineaarne • Statistilistes arvutustes ei võeta arvesse süstemaatilisi nihkeid (nt raskemas üldseisundis patsiendile manustab klinitsist sageli antibiootikum kiiremini) • Uuritud kohortide suurused on väga erinevad • Patsiendid jõuavad EMOsse erineva haiguse kestusega • Sepsise definitsioon on ajas muutunud Käesoleva juhendi jaoks vaadati läbi üks ravijuhend: SSC2021 (5) SSC2021 juhend soovitab: • Kinnitunud või tõenäolise sepsise või septilise šoki korral täiskasvanud patsientidel alustada antimikroobse raviga kohe, ideaalselt 1h jooksul pärast seisundi tuvastamist (<i>septiline šokk: tugev soovitus, madal tõendatuse aste</i>) (<i>sepsis: tugev soovitus, väga madal tõendatuse aste</i>) • Võimaliku sepsise korral ilma septilise šokita on vajalik täiendav diagnostika järgneva 3h jooksul, eristamaks infektsioosseid ja mitteinfektsioosseid põhjuseid, mis võivad sepsist jälgendada. Kui 3h möödudes kahtlus sepsisele püsib, alustada antimikroobse raviga. (<i>nõrk soovitus, väga madal tõendatuse aste</i>) SSC2021 juhend tugineb oma analüüsis enda koostatud meta-analüüsile ning ebaselgetel põhjustel metaanalüüsist välja jäetud kolmele vaatlusuuringule (8, 9, 10), ühele sekkumisuuringule (11), ühele metaanalüüsile (12) ning ühele narratiivsele ülevaatele (7). SSC2021 poolt tehtud metaanalüüsi kandsime GRADE tabelisse. SSC2021 juhise metaanalüüsist välja jäetud uuringuid eraldi GRADE tabelisse ei lisanud, kuna need sisaldasid uuemas eraldiseisvas (13) metaanalüüsis või käsitlesid haiglaeelse ravi etappi (11). Täiendava tõendusmaterjali otsingu tulemusena kandsime GRADE tabelisse ühe metaanalüüsi (13), ühe klaster juhuslikustatud kontrollitud uuringu (1) ning sirveotsingust veel 3 vaatlusuuringut (2, 3, 4).	
--	---	--

Soovitud mõju

Kui suur on eeldatav soovitud mõju?

JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAALUTLUSED
☐ Tühine ☐ Väike ☒ keskmine ☐ Suur ☐ Varieerub ☐ Ei oska öelda	Kaasatud uuringutes ei hinnatud soovitud mõju kohta käivaid tulemusnäitajaid.	

Soovimatu mõju

Kui suur on eeldatav soovimatu mõju?

JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAALUTLUSED
☒ Suur ☐ keskmine ☐ Väike ☐ Tühine ☐ Varieerub ☐ Ei oska öelda	7p suremust uuris 1 prospektiivne kohortuuring (3) sepsisega (n = 482) ja septilise šokiga (n=203) EMO patsiendi seas. Ei sepsises ega septilises šokis patsientide seas ei mõjutanud AB-ravi alustamise kiirus 7p suremust (HR>1=suurem risk surra, HR<1=väiksem risk surra): • Sepsis: AB-ravi alustamine esimese 1h jooksul ei mõjutanud statistiliselt oluliselt 7p suremust, HR 0,716 (95% CI 0,381-1,342, p 0,297) • Sepsis: AB-ravi alustamine esimese 3h jooksul ei mõjutanud statistiliselt oluliselt 7p suremust, HR 1,317 (95% CI 0,823-2,108, p 0,251)	

- Septiline šokk: AB-ravi alustamine esimese 1h jooksul ei mõjutanud statistiliselt oluliselt 7p suremust, HR 0,598 (95% CI 0,257-1,391, p 0,233)
- Septiline šokk: AB-ravi alustamine esimese 3h jooksul ei mõjutanud statistiliselt oluliselt 7p suremust, HR 1,536 (95% CI 0,778-3,032, p 0,216)

14p suremust uuris 1 prospektiivne kohortuuring (3) sepsisega (n = 482) ja septilise šokiga (n=203) EMO patsiendi seas. Ei sepsises ega septilises šokis patsientide seas ei mõjutanud AB-ravi alustamise kiirus 14p suremust (HR>1=suurem risk surra, HR<1=väiksem risk surra):

- Sepsis: AB-ravi alustamine esimese 1h jooksul ei mõjutanud statistiliselt oluliselt 14p suremust, HR 0,822 (95% CI 0,524-1,288, p 0,392)
- Sepsis: AB-ravi alustamine esimese 3h jooksul ei mõjutanud statistiliselt oluliselt 14p suremust, HR 1,196 (95% CI 0,844-1,695, p 0,314)
- Septiline šokk: AB-ravi alustamine esimese 1h jooksul ei mõjutanud statistiliselt oluliselt 14p suremust, HR 0,709 (95% CI 0,377-1,333, p 0,286)
- Septiline šokk: AB-ravi alustamine esimese 3h jooksul ei mõjutanud statistiliselt oluliselt 14p suremust, HR 1,187 (95% CI 0,715-1,971, p 0,507)

28p või 30p suremust uuriti mitmes artiklis, mille tulemused olid heterogeensed:

- (3) prospektiivne kohortuuring sepsisega (n = 482) EMO patsiendi seas ei leidnud seost 1h jooksul AB-ravi alustamise ja suremuse vahel HR 0,960 (95% CI 0,676-1,363, p 0,820). Septilise šoki subgrupi (n=203) analüüsis samuti seost ei leitud HR 0,758 (95% CI 0,461-1,247, p 0,276). Seosed puudusid ka 3h gruppides (sepsis, septiline šokk).
- (4) leidis Norras 24 EMOs läbi viidud jälgimisuuringus (n=1559), et varajase (0-1h) AB-ravi korral on suremus suur (13,6%), hilisema (2-3h) ravi alustamisega suremus väheneb (5,9%) ja veel hilisema (≥4h) tõuseb taas (10,5%). (NB! kohandamata andmed!)
- (1) leidis Saksamaa 40 haigla EMOs läbi viidud klaster juhuslikustatud kontrollitud uuringus (n= 4792), et iga tund AB-ravi hiline mist tõstab suremust CI 1,019 (1,01-1,028, p ≤ 0,001) (lineaarregressioon). Tugevaim seos AB-ravi alustamise kiiruse ja suremuse vahel leiti alates 6h.

90p suremust hindas (10) oma retrospektiivses kohortuuringus, kus näitas, et sepsisega patsientide seas (n=10811) iga tund AB-ravi hiline mist tõstab suremust aOR 1,09 (95% CI 1,04-1,15 p < 0,001), kuid tund-tunnilt võrdluses hakkas suremus statistiliselt oluliselt suurenema alles siis, kui AB-ravi alustati ≥3h hiljem (1h vs ≥3h, aOR 1,47, 95% CI 1,07-2,01, p 0,019).

1a suremust hindas (10) oma retrospektiivses kohortuuringus, kus näitas, et sepsisega patsientide seas (n=10811) iga tund AB-ravi hiline mist tõstab suremust aOR 1,10 (95% CI 1,05-1,14 p < 0,001), kuid tund-tunnilt võrdluses hakkas suremus statistiliselt oluliselt suurenema alles siis, kui AB-ravi alustati ≥3h hiljem (1h vs ≥3h, aOR 1,40, 95% CI 1,06-1,85, p 0,018).

Haiglasuremust uuris prospektiivses kohortuuringus (2). Kolmes Colombia haigla EMOSse pöördusid patsiendid (n=2454) sepsise või septilise šokiga:

- Sepsisega patsientide seas ei olnud vahet, kas AB-ravi alustati vara või hilja (≤1h vs >1h: aOR 1,03 (95% CI 0,63-1,70))
- Septilise šokiga patsientide seas ei olnud vahet, kas AB-ravi alustati vara või hilja (≤1h vs >1h: aOR 0,75 (0,26-2,14))

Kombineeritud suremust (haiglasuremus + 28...30p suremus) hinnati kahes metaanalüüsis:

- (5) poolt tehtud metaanalüüsis hinnati raske sepsise või septilise šokiga patsientidel varajase (≤1h) vs hilise (>1h) AB-ravi mõju suremusele (28p, haiglasuremus) kokku 8 vaatlusuuringus (n=11024). Varane AB-ravi oli seotud väiksema suremusega OR 1,67 (95% CI 1,12-2,49), kuid uuringud olid väga heterogeensed (I² = 94%). Septilise šoki subgrupi analüüsis ei tulnud seos statistiliselt oluline OR 0,78-4,33. Uuringus jääb ebaselgeks, mille alusel on üksikuuringud metaanalüüsi kaasatud ja miks osa uuringuid on jäetud analüüsist

	välja. (13) 15 vaatlusuuringul põhinevas metaanalüüsis hinnati AB-ravi alustamise kiiruse mõju sepsise, raske sepsise või septilise šokiga patsientidel (n = 106845). Iga tund AB-ravi hilinemist oli seotud suurema suremusega OR 1,07, 95% CI 1,06–1,08 P<0,0001, kuid uuringud olid heterogeensed I2=82,8%. Ainult septilise šokiga patsientide subgrupi (6 uuringut, n=5277) analüüs näitas samuti seose olemasolu OR 1,08 (1,04–1,12) p=<0,0001, kuid uuringud olid heterogeensed I2=75,3%.	
Tõendatuse kindlus Kui kindel võib kokkuvõttes olla sekkumise mõju tõendatuses?		
JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAAJUTLUSED
● Väga madal ○ madal ○ keskmine ○ väga ○ kaasatud uuringud puuduvad	Kasutatud tõendusmaterjali tõendatuse aste on madalast kuni väga madalani. Kokkuvõttes on tõendatuse aste sekretariaadi hinnangul väga madal.	
Väärtushinnangud Kas see, kuivõrd inimesed (inimeste erinevad alarühmad) peamisi tulemusi väärtustavad, varieerub või kui ebakindlad me nende hinnangutes oleme?		
JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAAJUTLUSED
○ oluline ebakindlus või varieeruvus ○ võimalik oluline ebakindlus või varieeruvus ○ oluline ebakindlus või varieeruvus tõenäoliselt puudub ● oluline ebakindlus või varieeruvus puudub	Väärtushinnangute kohta käivat tõendusmaterjali sekretariaat eraldi ei otsinud.	
Mõjude tasakaal Kas sekkumise soovitud ja soovimatu mõju vahetõrd viitab sekkumise või võrdlus(tegevuse) ülekaalule?		
JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAAJUTLUSED
○ soosib võrdlust ○ pigem soosib võrdlust ○ ei soosi sekkumist ega võrdlust ○ pigem soosib sekkumist ● soosib sekkumist ○ Varieerub ○ Ei oska öelda		

Vajaminevad ressursid

Kui suur on ressursivajadus (kulud)?

JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAALUTLUSED
☐ suur kulu ☐ keskmine kulu ☒ mitteamvestatav kulu ja sääst ☐ keskmine sääst ☐ suur sääst ☐ Varieerub ☐ Ei oska öelda	Ressursside kohta käivat tõendusmaterjali sekretariaat eraldi ei otsinud.	

Vajaminevate ressursside tõendatuse kindlus

Milline on ressursivajaduse (kulude) tõendatusse aste?

JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAALUTLUSED
☐ Väga madal ☐ madal ☐ keskmine ☐ väga ☒ kaasatud uuringud puuduvad		

Kulutõhusus

Kas sekkumise kulutõhusus soosib sekkumist või võrdlust?

JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAALUTLUSED
☐ soosib võrdlust ☐ pigem soosib võrdlust ☐ ei soosi sekkumist ega võrdlust ☐ pigem soosib sekkumist ☐ soosib sekkumist ☐ Varieerub ☒ kaasatud uuringud puuduvad	Kulutõhususe kohta käivat tõendusmaterjali sekretariaat eraldi ei otsinud.	

Võrdsed võimalused

Kuivõrd sekkumine mõjutab tervisevõimaluste võrdsust?

JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAALUTLUSED
-----------	---------------------------	-------------------------

☐ vähendab võrdsust ☐ tõenäoliselt vähendab võrdsust ☐ tõenäoliselt ei mõjuta võrdsust ☐ tõenäoliselt suurendab võrdsust ☐ suurendab võrdsust ☐ Varieerub ☒ Ei oska öelda	Võrdsete võimaluste kohta käivat tõendusmaterjali sekretariaat eraldi ei otsinud.	
---	---	--

Vastuvõetavus

Kas sekkumine on huvitatud osapooltele vastuvõetav?

JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAALUTLUSED
☐ Ei ☐ Pigem ei ☐ Pigem jah ☒ jah ☐ Varieerub ☐ Ei oska öelda	Vastuvõetavuse kohta käivat tõendusmaterjali sekretariaat eraldi ei otsinud.	

Teostatavus

Kas sekkumine on teostatav?

JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAALUTLUSED
☐ Ei ☐ Pigem ei ☐ Pigem jah ☒ jah ☐ Varieerub ☐ Ei oska öelda	Teostatavuse kohta käivat tõendusmaterjali sekretariaat eraldi ei otsinud.	

OTSUSTE KOKKUVÕTE

	JUDGEMENT						
PROBLEEM	Ei	Pigem ei	Pigem jah	jah		Varieerub	Ei oska öelda
SOOVITUD MÕJU	Tühine	Väike	keskmise	Suur		Varieerub	Ei oska öelda
SOOVIMATU MÕJU	Suur	keskmise	Väike	Tühine		Varieerub	Ei oska öelda
TÕENDATUSE KINDLUS	Väga madal	madal	keskmise	väga			kaasatud uuringud puuduvad
VÄÄRTUSHINNANGUD	oluline ebakindlus või varieeruvus	võimalik oluline ebakindlus või varieeruvus	oluline ebakindlus või varieeruvus tõenäoliselt puudub	oluline ebakindlus või varieeruvus puudub			

MÕJUDE TASAKAAL	soosib võrdlust	pigem soosib võrdlust	ei soosi sekkumist ega võrdlust	pigem soosib sekkumist	soosib sekkumist	Varieerub	Ei oska öelda
VAJAMINEVAD RESSURSID	suur kulu	keskmine kulu	mittearvestatav kulu ja sääst	keskmine sääst	suur sääst	Varieerub	Ei oska öelda
VAJAMINEVATE RESSURSSIDE TÕENDATUSE KINDLUS	Väga madal	madal	keskmine	väga			kaasatud uuringud puuduvad
KULUTÕHUSUS	soosib võrdlust	pigem soosib võrdlust	ei soosi sekkumist ega võrdlust	pigem soosib sekkumist	soosib sekkumist	Varieerub	kaasatud uuringud puuduvad
VÕRDESED VÕIMALUSED	vähendab võrdsust	tõenäoliselt vähendab võrdsust	tõenäoliselt ei mõjuta võrdsust	tõenäoliselt suurendab võrdsust	suurendab võrdsust	Varieerub	Ei oska öelda
VASTUVÕETAVUS	Ei	Pigem ei	Pigem jah	jah		Varieerub	Ei oska öelda
TEOSTATAVUS	Ei	Pigem ei	Pigem jah	jah		Varieerub	Ei oska öelda

SOOVITUSE LIIK

Tugev soovitus mitte teha ☐	Nõrk soovitus sekkumise vastu ☐	Nõrk soovitus kas sekkumise või alternatiivi poolt ☐	Nõrk soovitus sekkumise poolt ☐	Tugev soovitus teha ☒
--	--	---	--	---

JÄRELDUSED

Soovitus

6. Sepsise, sh septilise šoki äratundmisel alustage empiirilist antimikroobset ravi ühe tunni jooksul.
Tugev positiivne soovitus, madal tõendatuse aste

Põhjendus

Kaalutlused alamrühmade osas

Rakenduskaalutlused

Jälgimine ja hindamine

Edasiste/täpsustavate uuringute vajadus

VIIDETE KOKKUVÕTE

1. Rüdgel, Hendrik, Thomas-Rüdgel, Daniel O., Reinhart, Konrad, Bach, Friedhelm, Gerlach, Herwig, Lindner, Matthias, Marshall, John C., Simon, Philipp, Weiss, Manfred, Bloos, Frank, Schwarzkopf, Daniel, Marx, Gernot, Schindler, Achim, Schürholz, Tobias, Schlegel-Höfner, Heike, Lehmann, Gunther, Sander, Annett, Frieze, Steffen, Scholz, Christian, Fischer, Pia, Fuchs, Christina, Becher, Lutz, Salewsky, Norbert, Schreiber, Torsten, Goldmann, Anton, Keh, Didier, Schmid, Katrin, Menning, Winfried, Steuckart, Renate, Barz, Robert, Dey, Karin, Fahrenholz, Meike, Müller, Martin, Gerlach, Herwig, Toussaint, Susanne, Brederlau, Jörg, Bach, Friedhelm, Buschmann, Dirk, Gummelt, Ingo, Hoeschen, J., Klaproth, Marion, Vedder, Ina, Bachmann-Holdau, Ulrike, Eiche, Jürgen, Hauschild, Rolf, Lange, Martina, Herrmann-Karbaum, Davia, Lubasch, Annette, Rücker, Marcus, Icke, Christian, Lucht, Alexander, Meier-Hellmann, Andreas, Wagner, Jan, Arnold, Olaf, Kästner, Steffen, Clausen, Tobias, Sternkopf, Michael, Voswinckel, Robert, Benndorf, T., Eiserloh, Christel, Kuhnle, Gerhard, Koch, Mathias, Gerber, Manuela, Gründling, Matthias, Guderian, Liane, Kuhn, Sven-Olaf, Scheer, Christian, Scheiber, Gerd, Matthäus-Krämer, Claudia, Poidinger, Bernhard, D'Aria, Stefanie, Lemke, Thees, Michaelsen, Birgit, Schädler, Dirk, Schulz-Ruhtenberg, Nina, Weiler, Norbert, Anetseder, Martin, Textor, Zoran, Kaisers, Udo, Simon, Philipp, Löbe, Matthias, Meineke, Frank, Pausch, Christine, Engel, Christoph, Braun, Georg, Jensen, Nicole, Gegenfurtner, Werner, Meinhardt, Alexander, Schmitt, Robert, Teichert, Andrea, Becker, Klaus-Dieter, Diers, Anja, Jelschen, Florian, Weyland, Andreas, Knebel, Frieder, Kupfer, Thomas, Sinz, Rüdiger, Bautz, Petra, Fischer, Annemarie, Seibel, Armin, Fleischhacker, Christoph, Häberle, Helene, Henn, Philipp, Mezger, Friederike, Rosenberger, Peter, Riessen, Reimer, Ziegler, Silvia, Barth, Eberhard, Bracht, Hendrik, Heymann, I., Hinder, A., Sens, R., Weiss, Manfred, Lascho, Christof, Micke, Henriette, Schmidt, Falk, Schilling, Stefanie, Wöbker, Gabriele, group, the, MEDUSA, study. Adverse effects of delayed antimicrobial treatment and surgical source control in adults with sepsis: results of a planned secondary analysis of a cluster-randomized controlled trial. *Critical Care*; 2022.
2. Ascuntar, Johana, Mendoza, Deibie, Jaimes, Fabián. Antimicrobials administration time in patients with suspected sepsis: is faster better? An analysis by propensity score. *Journal of Intensive Care*; 2020.
3. Seok, H., Song, J., Jeon, J.H., Choi, H.K., Choi, W.S., Moon, S., Park, D.W. Timing of antibiotics in septic patients: a prospective cohort study. *Clinical Microbiology and Infection*; 2020.
4. Husabø, Gunnar, Nilsen, Roy M., Flaatten, Hans, Solligård, Erik, Frich, Jan C., Bondevik, Gunnar T., Braut, Geir S., Walshe, Kieran, Harthug, Stig, Hovlid, Einar. Early diagnosis of sepsis in emergency departments, time to treatment, and association with mortality: An observational study. *PLOS ONE*; 2020.
5. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med*; 2021.
6. Freund, Yonathan, Khoury, Abdo, Möckel, Martin, Karamercan, Mehmet, Dodd, Christoph, Leach, Robert, Bloom, Ben, Garcia-Castrillo, Luis. European Society of Emergency Medicine position paper on the 1-hour sepsis bundle of the Surviving Sepsis Campaign: expression of concern. *European Journal of Emergency Medicine*; 2019.
7. Weinberger, Jeremy, Rhee, Chanu, Klompas, Michael. A Critical Analysis of the Literature on Time-to-Antibiotics in Suspected Sepsis. *J Infect Dis*; 2020.
8. Seymour, Christopher W., Gesten, Foster, Prescott, Hallie C., Friedrich, Marcus E., Iwashyna, Theodore J., Phillips, Gary S., Lemeshow, Stanley, Osborn, Tiffany, Terry, Kathleen M., Levy, Mitchell M.. Time to Treatment and Mortality during Mandated Emergency Care for Sepsis. *New England Journal of Medicine*; 2017.
9. Liu, Vincent X., Fielding-Singh, Vikram, Greene, John D., Baker, Jennifer M., Iwashyna, Theodore J., Bhattacharya, Jay, Escobar, Gabriel J.. The Timing of Early Antibiotics and Hospital Mortality in Sepsis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*; 2017.
10. Peltan, Ithan D., Brown, Samuel M., Bledsoe, Joseph R., Sorensen, Jeffrey, Samore, Matthew H., Allen, Todd L., Hough, Catherine L.. ED Door-to-Antibiotic Time and Long-term Mortality in Sepsis. *CHEST*; 2019.
11. Alam, Nadia, Oskam, Erick, Stassen, Patricia M, Exter, Pieter van, van de Ven, Peter M, Haak, Harm R, Holleman, Frits, Zanten, Arthur van, Leeuwen-Nguyen, Hien van, Bon, Victor, Duineveld, Bart A M, Nannan Panday, Rishi S, Kramer, Mark H H, Nanayakkara, Prabath W B, Alam, N., Nanayakkara, P.W.B., Oskam, E., Stassen, P.M., Haak, H.R., Holleman, F., Nannan Panday, R.S., Duineveld, B.A.M., van Exter, P., van de Ven, P.M., Bon, V., Goselink, J., De Kreek, A., van Grunsven, P., Biekart, M., Deddens, G.J., Weijschede, F., Rijntjes, N., Franschman, G., Janssen, J., Frenken, J., Versluis, J., Boomars, R., de Vries, G., den Boer, E., van Gent, A., Willeboer, M., Buunk, G., Timmers, G.J., Snijders, F., Posthuma, N., Stoffelen, S., Claassens, S., Ammerlaan, H., Sankatsing, S., Frenken, J., Alsmä, J., van Zanten, A., Slobbe, L., de Melo, M.M., Dees, A., Carels, G., Wabbin, M., van Leeuwen-Nguyen, T.T.H., Assink, J., van der Honing, A., Luik, P., Poortvliet, W., Schouten, W.E.M., Veenstra, J., Holkenborg, J., Cheung, T.C., van Bokhorst, J., Kors, B., Louis- Wätel, G.H., Roeleveld, T., Toorians, A., Jellema, W., Govers, A., Kaasjager, H.A.H., Dekker, D., Verhoeven, M.A.M., Kramer, M.H.H., Flietstra, T., Roest, L., Peters, E.J.G., Hekker, T.A.M., Ang, W., van der Wekken, W., Ghaem Maghami, P., Kanen, B., Wesselijs, H., Heesterma, L., Zwietering, A.N., Stoffers, J.. Prehospital antibiotics in the ambulance for sepsis: a multicentre, open label, randomised trial. *The Lancet Respiratory Medicine*; 2018.
12. Rothrock, Steven G., Cassidy, David D., Barneck, Mitchell, Schinkel, Michiel, Guetschow, Brian, Myburgh, Christiaan, Nguyen, Linh, Earwood, Ryan, Nanayakkara, Prabath W.B., Nannan Panday, Rishi S., Briscoe, Joshua G.. Outcome of Immediate Versus Early Antibiotics in Severe Sepsis and Septic Shock: A Systematic Review and Meta-analysis. *Annals of Emergency Medicine*; 2020.
13. Huang, Jiao, Yang, Jiang-tao, Liu, Jing-chen. The association between mortality and door-to-antibiotic time: a systematic review and meta-analysis. *Postgrad. Med. J.*; 2023.