**アジアの集中治療における敗血症の疫学研究**

**（The MOSAICS II study）**

Asian Critical Care Clinical Trials Group

**目次**

**Page**

1. 研究プロトコール 3 to 19
2. Appendix 1:症例集積シート 21 to 25
3. Appendix 2: ICU情報に関する集積シート 26 to 28
4. Appendix 3: Data の公開に関して 29 to 39

研究プロトコール

1. **抄録**

敗血症の最新の定義であるSepsis-3は、​​欧米の高所得国のデータベースを利用して提唱されている。しかし、世界のその他の多くの地域における敗血症の疫学についてはほとんど知られていない。

本研究の主目的は、アジアの集中治療室（ICU）における患者入室理由を元に、Sepsis-3ガイドラインで定義された敗血症の有病率を検討し、その要因と予後を調査することである。副次的な目的は、１）Surviving Sepsis Campaign guidelinesで推奨されている治療が施行されるまでの時間を調査すること、２）アジアにおける敗血症の疫学と治療方法を、地域、および高・中・低所得国で比較すること、３）特殊感染に伴う敗血症における疫学とその管理を調査することである。

各国の代表者は、それぞれの国や地域のICUにおける実情を最大限反映することを目的に、偏りのないよう本研究への参加を募集する。本研究には、脳神経外科、冠動脈治療および心臓血管外科に特化したICUを除いたすべての成人ICUが参加可能である。2018-2019年の各季節の一日（計4日）においてICUに滞在した患者のうち、入室時に敗血症を認めた患者のすべてを対象とする。収集患者情報には、患者背景：合併症：入室経路：重症度スコア：感染部位：細菌：寄生虫、ウイルス、真菌および人獣共通感染症の診断のための培養、血清学的、分子的および組織学的試験：生命維持療法：感染治療：血液培養・抗生物質投与・乳酸塩測定・輸液蘇生開始までの時間;病院およびICUにおける滞在期間との死亡率があります。ICUに関する収集データには、研究期間におけるICU入室患者総数（敗血症のない人を含む）、ICUのタイプや規模などが含まれる。

世界最大の大陸における本研究の結果は、高所得国、低所得国さらには中所得国の敗血症の疫学を明らかにし、その治療や最終的な予後を改善するためのプログラム確立につながる可能性がある。

1. **背景**

敗血症の最新の定義であるSepsis-3の診断には、​​感染に対して生じる宿主反応の調節不全によって生じる臓器不全（ベースラインからSOFAスコア 2以上の上昇）を必要とする（1）。 この定義は、アメリカのデータベースを利用して提唱され、アメリカのデータベースおよびドイツの１施設研究で検証されてきた（2）。全身性炎症反応症候群（SIRS）などの他の確立された定義と比較して、SOFAスコアは死亡率のより良い予測因子であることが示された。さらに、qSOFAスコアは、感染患者の不良予後の予測のための新たな手段として提唱された。しかし、これら世界のアメリカやドイツ以外のその他の国にも一般化できるかどうかは不明である。

Fleischmannらは、InFACT（International Forum of Acute Care Trialists）を代表して、敗血症の世界的発生率および死亡率を推定するためのSystematic reviewを実施した。敗血症の疫学データは、低所得国および中所得国では存在しなかったため、実際には世界の13％の国々の情報しかこのSystematic reviewに含まれなかった（3）。しかし、2015年に施行されたGlobal Burden of Disease Studyでは、低所得国では、コレラやサルモネラ感染症などの下痢症、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染症、マラリアやデング熱などが死因の大半を占めており、これらの特徴は高所得国では顕著ではなかった（4）。したがって、高所得国と低・中所得国では、敗血症の認識および定義に、大きな隔たりがあるといえる（5）。例を挙げるとExtended Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC II)では、75か国の1265ICUから参加した患者の51％で、2007年におけるある研究日に感染が生じているとされた（6）。しかし、寄生虫感染は定義されたすべての感染症（アフリカでは0％、アジアでは0.6％）の0.7％しか占めておらず、コレラ、サルモネラ感染症、ウイルス感染症については特に言及されていなかった。

アジアは世界最大の大陸であり、世界人口の約60％が住んでいる。アジアでは世界の敗血症症例の少なくとも半分を占めていると推定されています（7）。アジアは高、中、低所得国が混在しており、これらの国の敗血症の原因および予後は、大きく変わることと考えられる（8）。

敗血症の管理はまた、アジアの中で異なると考えられる。MOSAICS（The Management Of Severe sepsis in Asia’s Intensive Care unitS ）studyでは、Surviving Sepsis Campaign guidelineの蘇生Bundleの準拠率は、低所得、中所得、高所得国でわずか2.3％、6.9％、10.0％であった （ヨーロッパと北アメリカでは19％）（9）。一方、敗血症の管理は過去10年間に改善されてきた。現在、Surviving Sepsis Campaign guidelineはCVPや中心静脈血酸素飽和度を用いたEGDT(10)よりも、血液の培養、早期の抗生物質、乳酸の測定、適切な輸液蘇生といった3時間Bundleに重点を置いている（11-15）。

世界中の多く地域、国々おける敗血症の疫学情報が不足している中で、敗血症の定義や治療が大きく変化した今、Sepsis-3に関する再検証を行う必要がある。ACCCT（The Asian Critical Care Clinical Trials）グループは、アジアでの多国籍および多施設研究の実績があり、本研究を施行するうえで十分な態勢を整えている。

1. **研究の目的**

**研究の主目的**

アジアにおけるICU入室理由を元にSepsis-3ガイドラインで定義された敗血症の罹患率、その要因および予後を調査すること。

研究の副次的目的

1. Sepsis Campaign guidelineで推奨される血液の培養、早期の抗生物質、乳酸の測定、適切な輸液蘇生に関し、治療開始までの時間を評価する。
2. 世界銀行分類に従って定義された高、中、低所得国および各地域における敗血症の有病率、原因、予後およびその管理を比較する。
3. マラリア、デング熱、結核、コレラ、およびサルモネラ感染の結果としての敗血症の有病率および転帰、ならびに培養陰性敗血症を特異的に調査する。
4. **参加いただくICU**

本研究におけるICUとは、人工呼吸の施行、血管作用薬の使用および腎代替療法の施行などの臓器のサポートを行うことが可能であり、院内でICUと認識されている部署を指します（16）。

**Inclusion criteria**

1. 成人ICU

**Exclusion criteria**

1. 小児ICU
2. 脳神経外科患者に特化したICU.
3. 冠動脈疾患や心臓術後患者に特化したICU
4. **対象患者**

**Inclusion criteria**

1. データ収集日の00:00から23:59まで参加ICUに敗血症を合併して入室したすべての成人患者。搬送元は、救急部、同じ病院の病棟、他の病院からの転送のいずれでも良い。
2. データ収集日以前に敗血症を合併してICU入室し、データ収集当日にICUに滞在しているすべての成人患者。

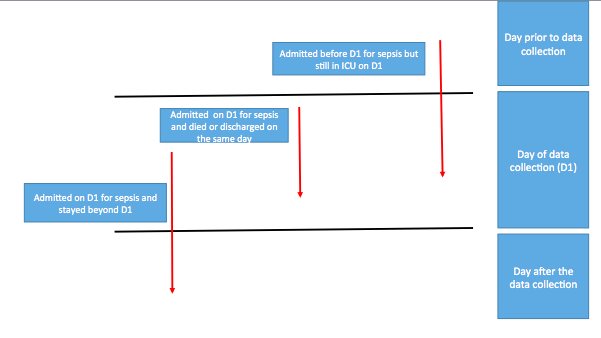


図1：研究に参加する被験者のイラスト

敗血症の定義は、ベースライン2点以上のSOFAスコアの増加に基づいて行う。先行する臓器機能障害のない患者では、ベースラインSOFAスコアはゼロであると仮定する（1）。

**Exclusion criteria**

1. 20歳未満の患者。
2. 脳神経外科患者;脳神経外科治療後にICU入室した患者、あるいは脳神経外科治療保留中の患者
3. 循環系患者；心臓手術後にICU入院した患者、急性心筋梗塞によりICU入室しショックまたは呼吸不全のない患者、不整脈の治療目的でICU入室した患者

6.研究の実施

本研究は、各季節における異なる日（計4日）において患者登録を行う多施設横断的観察研究である。実際に施行される日は研究開始前に決定される。本研究は1年（2018-2019）にわたって行われる予定である。

研究実施日には、オンラインの症例報告書を介して参加ICUのすべての研究患者のデータ収集が開始される。フォームの詳細は、次のセクションで説明する。最初に、敗血症でICU入室した全ての患者における患者情報を収集する。また、血液培養、抗生物質、乳酸塩測定、および輸液蘇生の開始時間に関する情報を集積する。引き続き、参加施設は、調査の開始前にICUのタイプや規模を登録する別のオンラインアンケートを入力する。

患者の管理は、治療医師に完全に委ねられている。また、本研究の実施は、特別な検査の実施は必要なく、通常治療によって得られる情報のみを集積することで可能ある。

7.データ収集

データ集積には、Web上の標準化された情報集積サイトを用います。オンラインアクセスが利用できない国や地域の場合、ハードコピーフォームが使用されます。情報集積シートは見るだけでどんな情報を入力すべきかわかるように作成されている。その詳細は、付録1に付帯した。情報は、ICU入室時の結果に基づいて収集する。ICUへの入室期間は、患者がICU内のベッドに物理的に入っている時間として定義する。各患者において情報収集する変数は、以下の如くである。

a 入院日およびICU入室日時。

b 年齢、性別。

c 合併症；合併症の定義については、以下の表1を参照のこと。

|  |  |
| --- | --- |
| 合併症 | **定義** |
| 心血管系 | 虚血性心疾患（IHD）、心不全 |
| 慢性肺疾患 | 慢性閉塞性肺疾患（COPD）、喘息、気管支拡張症、結核後関連肺疾患、間質性肺疾患、ICU入院前に結核または非結核菌（NTM）の治療を受けている患者  原発性または続発性肺悪性腫瘍を除く |
| 慢性中枢神経疾患 | 脳卒中、神経筋疾患、てんかん、運動障害  脳腫瘍を除く |
| 慢性腎疾患 | 3か月以上の腎障害(eGFR< 60mL/min/1.73m2)  腎細胞癌を除く |
| 消化管潰瘍 | 胃および十二指腸潰瘍 |
| 慢性肝疾患 | 6ヶ月以上にわたる肝疾患  肝細胞癌を除く |
| 糖尿病 | 糖尿病（型は問わない） |
| HIV感染 | 血清学的HIV陽性  後天性免疫不全症候群（AIDS）の有無は問わない |
| 膠原病 | 種々の結合組織疾患の基準を満たし、適切な臨床症状の存在および特定の自己抗体の高力価が存在する場合。（例；全身性エリテマトーデス（SLE）、関節リウマチ（RA）、痛風、全身性硬化症、強皮症） |
| 免疫抑制 | 長期ステロイドまたは他の免疫抑制剤（血液学的状態または他の悪性腫瘍を有する患者を除く） |
| 血液悪性疾患 | 白血病、リンパ腫、多発性骨髄腫を含む |
| 固形癌 | 乳癌、大腸癌、肺癌、前立腺癌、皮膚癌、脳悪性腫瘍、腎細胞癌、肝細胞癌など |

表 1: 合併症の定義

d ICU入室の種類；非手術後、定期術後、緊急術後

e 入室元；救急部、手術室、一般病棟、他のICUまたはHCU、転院

f 患者重症度；SOFA、qSOFA、全身性炎症反応症候群（SIRS）および APACHEIIスコア（17）

g 集積を要する情報

i)バイタルサイン（ICU入院時）

•平均血圧または動脈圧（MAP）、収縮期血圧（SBP）、心拍数（HR）

•呼吸数（RR）

•温度（摂氏）

•グラスゴー昏睡尺度（GCS）

ii)血液検査；ICU入室24時間以内に測定されたもののうち、ICU入室後

最初に測定された結果を集積する。ICU入院24時間以内の検査結果が

ない場合は、 ICU入室前4時間以内に検査され、ICU入場時に最も直前

に測定されたものを集積する。

・白血球数(x109/L)、血小板数(x109/L)、ヘモグロビン(g/dL)、ヘマトクリ

ット(％)

・ナトリウム(mmol/L)、カリウム(mmol/L)、クレアチニン(mmol/L)

・ビリルビン（umol/L）

・pH、PaO2(mmHg)

・FiO2の対応する値については、表2を参照する。

下表は、EPIC II試験から転用されている（6,18）。

|  |  |
| --- | --- |
| **酸素流量** | **FiO2** |
| 鼻カニュラ | |
| 0 L/min | 21 |
| 1 L/min | 24 |
| 2 L/min | 28 |
| 3 L/min | 32 |
| 4 L/min | 36 |
| 5 L/min | 40 |
| 6 L/min | 44 |
| マスク | |
| 5 L/min | 40 |
| 6 L/min | 50 |
| 7-8 L/min | 60 |
| ベンチュリ―マスク | 設定されたFiO2 |
| リザーバーマスク | |
| 6 L/min | 60 |
| 7 L/min | 70 |
| 8 L/min | 80 |
| 9 L/min | 90 |
| 10 L/min | 95 |
| 15 L/min (non-rebreather mask) | 100 |
| High flow nasal cannula, NIPPV、人工呼吸 | 流量やPEEPは考慮せず設定されたFiO2を使用 |

表2: 各酸素投与法におけるFiO2 （5）

h 感染源(19-20);選択肢には、呼吸器、尿路、腹部、神経、骨や関節、皮膚または表皮、血管内カテーテル、感染性心内膜炎、菌血症または全身が含まれる。各感染に関する簡単な説明を下記に示すが、実際にはこれらの例のみに限定されない。

i)肺炎;胸部レントゲン写真の浸潤影を有し、発熱または低体温、白

血球増加症または白血球減少症および化膿性喀痰分泌物をなどの症

状を呈する。培養陽性に関する定義を表3に示す。

ii)腹腔内感染;腹腔内膿瘍、腹膜炎、胆道感染症、膵臓感染症、腸

炎および大腸炎が含まれるが、これらに限定されない。

iii)尿路感染症; 放射線学的特徴あるいは尿培養陽性であり、発熱

、急性発症、頻度、排尿障害、膿尿などの典型的な症状を有する。培養陽性に関する定義を表3に示す。

iv）軟部組織および皮膚感染；手術部位感染、敗血症性関節炎、蜂巣炎および壊死性筋膜炎が含まれる。

v)カテーテル関連血流感染;挿入された血管内カテーテルやデバイス

によって生じたと考えられる菌血症として定義される。

培養陽性に関する定義を表3に示す。

vi）全身感染;デング熱やマラリアなどの感染症のように、感染の明

確な原発部位がない感染を指す。

培養陽性は、以下のいずれかから病原体が認められたことと定義される。培養されたものが、ICU入室を要する感染の真の原因であることを確かにするために、ICU入室2日前あるいは2日後までに採取された培養の結果のみを集積する。ただし、ICU入室2日以上前に単離された微生物であっても、それが患者状態を悪化させICU入室に至った原因であると担当医師によって判断された場合にはその情報を集積する。培地に関しては表3を参照し、病原体のリストについては表4を参照する（16,20）。

|  |  |
| --- | --- |
| **培地** | **培養陽性の定義** |
| 血液 | * 微生物が培養される。 * Coagulase-negative staphylococci, *Bacillus* species, *Corynebacterium* species, micrococci and *Propionibacterium* speciesは、コンタミの可能性が高いため、臨床医が有意な結果であると判断するか、2つ以上の血液培養が陽性になったときのみ陽性とする。 * 血液培養で培養された微生物がいずれの感染源とも関連がない場合には原発的菌血症と定義する * カテーテル関連菌血症の診断には、複数の血液培養を要する（21-22） |
| 喀痰,  気管内吸引物,  bronchoalveolar lavage (BAL) | * 微生物が培養される。 * グラム染色検査上、上皮細胞の数が少ない条件で中程度から重度の細菌の増殖(< 10 HPF) * カンジダは免疫抑制患者で頻繁にコンタミする（23）。担当医師がカンジダ肺炎であると診断した時のみ情報収取する。 |
| 胸腔 | * 微生物が培養される。 * 膿 |
| 尿 | * 105 (cfu)/mL の微生物が培養される。 * 尿道カテーテル挿入患者では、103 cfu/mLの微生物が培養される。 |
| 便 | * 微生物が培養される。 |
| 胆汁  腹水 | * 微生物が培養される。 |
| 膿瘍内容物 | * 微生物が培養される。 |
| 脳せき髄液 | * 微生物が培養される。 |
| 関節液 | * 微生物が培養される。 |
| 軟部組織、創部、皮膚、手術創 | * 微生物が培養される。 |

表３:培養陽性の定義

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **グラム陽性** | **グラム陰性** | **真菌** |
| Methicillin-sensitive Staphylococcus aureus | Klebsiella pneumoniae | Candida albicans |
| Methicillin-resistant Staphylococcus aureus | Escherichia coli | Candida non-albicans |
| Streptococcus pneumoniae | Pseudomonas aeruginosa | Aspergillus species |
| Other Streptococcus species | Acinetobacter baumannii | Others |
| Enterococcus | Bulkholderia pseudomallei |  |
| Others | Enterobacter cloacae |  |
|  | Haemophilus influenza |  |
|  | Salmonella species |  |
|  | Citrobacter species |  |
|  | Stenotrophomonas maltophilia |  |
|  | Proteus species |  |
|  | Bacteroides fragilis |  |
|  | Others |  |

*表 4:* 培養から検出される可能性のある微生物

ｊ　細菌：寄生虫、ウイルス、真菌および人獣共通感染症の診断のための培養、血清学的、分子的および組織学的試験その他の細菌：寄生虫、ウイルス、真菌および人獣共通感染。表５に詳細を示す（５，２４）

|  |  |
| --- | --- |
| 病原菌 | **検査結果** |
| 細菌 | |
| 破傷風 | なし。臨床的診断（25） |
| 結核 | 任意の培地からの陽性培養、組織学的診断（26）,PCR検査 |
| 非結核性マイコバクテリア | 任意の培地からの陽性培養、組織学的診断 |
| 真菌（真菌の培養物を除く） | |
| アスペルギルス症 | BALガラクトマンナン> 1.0 (27-28) |
| 芽球菌 | 抗原検査 (血清) |
| ヒストプラスマ症 | 抗原検査 (血清あるいは尿) |
| クリプトコッカス | 抗原検査 (血清) |
| 寄生虫 | |
| マラリア | 薄層厚層血液塗抹、迅速診断テスト(血清)(29) |
| ウイルス | |
| 麻疹 | 血清学的検査 (IgMの存在), PCR tests |
| チクングニヤ熱 | 血清学的検査・髄液検査 (IgMの存在), , PCR test (30) |
| デング熱 | 血清抗原、血清学的検査 (IgMの存在), PCR tests |
| インフルエンザ | PCR検査、BALからの免疫蛍光アッセイ、気管内吸引液、鼻咽頭スワブ、鼻スワブ、喉スワブ（32） |
| インフルエンザ以外の他の呼吸器系ウイルス | PCR検査、BALからの免疫蛍光アッセイ、気管内吸引液、鼻咽頭スワブ、鼻スワブ、喉スワブ（33） |
| 狂犬病 | PCR tests(34) |
| 人獣共通感染症 | |
| レプトスピラ症 | 血清学的検査 (IgMの存在) |
| Q熱 | 血清学的検査 (IgMの存在) |
| リケッチア | 血清あるいはEscharの血清学的検査 (IgMの存在)(35-36) |

Table 5: 細菌：寄生虫、ウイルス、真菌および人獣共通感染症の診断のためのその他の検査

k. 臨床的に長期にわたり強く感染症が疑われる場合は、臨床的診

断も可能である。

1. 培養、血清学、分子、組織学的検査が実施され、陰性であっても臨床的に強く疑われる場合。
2. 特定の培養、血清学的検査、分子検査、または組織学的検査は、ICUで利用不可能であり、臨床的に強く疑われる場合。
3. ICUでの治療

i 昇圧剤/強心薬の使用。

ii 侵襲的機械的換気（MV）；侵襲的なMVは、喉頭マスク(laryngeal mask)、気管内、気管支内または気管切開チューブを通じて行われる。侵襲的MVは、マスク/フード非侵襲的換気（NIV）の使用を含まない。 人工呼吸時間は、侵襲的機械換気の開始時から抜管あるいは気管切開マスクに到達（48時間以上機械的換気に戻らなくてもよい）するまでの時間の内、いずれか早い方までの時間である。

iii 非侵襲的換気（NIV）；NIVは、CPAPまたは非侵襲性陽圧換気（NIPPV）の使用を指す。 NIVの開始時間は、NIVを開始してからNIVの中断が成功するまで（48時間以上NIVに戻す必要はない）あるいは挿管されMVを行うまでのいずれか早いほうまでの時間である。この時間には、抜管後のNIVの使用は含まない。

iv 高流量鼻カニューレ（HFNC）； HFNCの継続時間は、HFNCの開始時からHFNCの中断が成功するまで（HFNCに48時間以上戻す必要はない）、あるいはNIVまたはその後の挿管に切り替える（いずれか早い方のどちらか早い方）までの時間である。この時間には、抜管後のHFNCの使用は含まない。

v　腎代替療法（RRT）；間欠的血液透析（IHD）、腹膜透析（PD）、持続的低効率透析（SLED）または持続的腎代替療法（CRRT）を含む。

vi。輸血；患者への血液製剤の輸血を指す。輸血製剤には、赤血球、血小板および新鮮凍結血漿が含まれる。

vii。感染巣のコントロール；感染巣の管理が最初に実施されたタイミングを収集する。

・外科的介入を必要としない手順；感染した血管内カテーテルあるいはその他の挿入物の除去、腹水ドレナージ、胸水ドレナージ、肝膿瘍の経皮ドレナージ

•外科的介入；例,感染した壊死組織の切除

m. ICU治療中に判断された治療制限（ICU治療前あるいは後に判断

されたものは含まない）。

1. DNR（No-not resuscitate）（37）；心肺停止の場合に心肺蘇生（CPR）を行わない指示を指す。対象患者の心肺停止の有無にかかわらず、DNRの指示がICU治療中で指示された際にはこれを記録する。
2. 生命維持療法の中止（withdrawal）。臨床的に必要と考えられる昇圧薬/強心薬、侵襲的機械的換気、腎代替療法、抗生物質、経腸/非経口栄養、輸液あるいは血液製剤の使用中止を意味する（38-39）。昇圧薬/強心薬を使用していない患者で新たに昇圧薬/強心薬を開始しないことは生命維持療法の保留（Withholding）に含む(37)。
3. 生命維持療法の保留（Withholding）；臨床的に必要と考えられても、上述の生命維持治療の開始または拡大を行わないとする指示を指す(37)。
4. DNRは、生命維持治療の中止および保留とは別のものとして扱い収集する。また生命維持治療の中止および保留が同時に選択されることはありません。例；中止(withdrawal)が選択された患者では保留（withholding）が同時に選択されることはない。
5. **Surviving Sepsis Campaign bundle**

a。付録1に示されているオンラインの症例報告書には、Surviving Sepsis Campaign guidelineの 3時間バンドルに関する情報も収集します（11）。これには、抗生物質投与前の血液培養、抗生剤投与、乳酸値測定、輸液蘇生が含まれます。基準時は敗血症の発症時とします。この基準時間は以下の如くに、敗血症が診断された場所によっての病院内の患者の位置に従って決定される。

i. 救急部に敗血症治療のために移送されてきた患者は、救急部受け入れ時にトリアージを行った時間を基準時とする。

ii.病棟または他の非救急部門で敗血症を発症した患者の場合、敗血症の診断がなされた時間を基準時としてカルテから収集する。例えば、医師のカルテ記事、看護師が医師と敗血症に関する連絡をしたというカルテ記事、あるいは敗血症治療に関してICUへ援助要請した時間などである。

iii.カルテ記事を検索して明確な基準時が分からない場合、基準時をICUへの入室時とする。

iv。まれに、患者が救急部で敗血症を呈していないが、観察されている間、または病床移動を待っている間に救急部で憎悪し、敗血症を発症する場合がある。この際には、敗血症の診断がなされた時間を基準時としてカルテから収集する。例えば、医師のカルテ記事、看護師が医師と敗血症に関する連絡をしたというカルテ記事、あるいは敗血症治療に関してICUへ援助要請した時間などである。

b. 3時間治療バンドルに含まれる治療がなされるまでの時間を収集します。例えば、基準時の1時間前にすでにその治療がなされた場合、基準時を入力する。

i. 血液培養物採取時間。

ii 抗生物質投与開始時間。

iii 乳酸塩測定時間。

iv 基準時から最初の3時間以内に投与された輸液量（mLで記録）。

ｃ. “輸液投与の必要性”は、以下によって評価される

i. 基準時から3時間の間に低血圧（SBP <90mmHgまたはMAP <65mmHg）のエピソードが存在する。

1. **予後の追跡Follow up and outcomes**

**全ての患者の予後は、以下のいずれが生じるまで追跡する。**

1. 当該病院からの退院.
2. 入院中の死亡 (ICU内死亡あるいは病棟での死亡を問わない)

収集する予後

1. 全ての要因による病院死亡
2. 全ての要因によるICU死亡
3. ICU滞在期間
4. 入院期間

**１０．個々のICUに関する情報収取**

1. データ収集日にICU内に滞在した患者の総数を収集する。これには敗血症の有無を問わない。データ収集の選択された日に、0:00から23:59時間までの間に、ICU内にいた患者の総数として定義される。
2. 含まれる患者

•研究日以前からICU入室しており、研究日にICUに滞在している患者

•研究日にICUに入室し、当日に死亡あるいは退室した患者

•研究日にICUに入室しそれ以降もICUに滞在している患者

* 1. 除外される患者（第4項に記載されている内容と同様）

・脳神経外科患者;脳神経外科治療後にICU入室した患者、あるいは脳神経外科治療保留中の患者

・循環系患者；心臓手術後にICU入院した患者、急性心筋梗塞によりICU入室しショックまたは呼吸不全のない患者、不整脈の治療目的でICU入室した患者

（脳神経外科系、冠動脈系、および胸部外科系ICUが本研究から除外されているため、一貫性を保つため、これらの患者を除外する）。

b.各参加ICUの担当者は、ICUのタイプなどの情報に関する情報を入する。詳細は、付録2を参照のこと。

i. closed ICU;患者治療が集中治療医とICUチームによって行われているICU。ICUチームの医師だけが指示を出すことが可能。

ii. Intensivist; 集中治療認定試験に合格した医師または認定集中治療フェローシップで訓練を完了した人、または単一の臓器治療ではなく全身管理が可能な医師のいずれかであり、施設内において集中治療医として認められている医師を指す

1. 地方の病院は非大都市圏に存在し、国の医療制度で定義されている都市に住んでいない患者に対応する病院を指す。

11.統計解析

a. 本研究は、横断的な時点有病率観察研究である。

b. カテゴリ変数は頻度とパーセンテージとして示す。連続変数は、平均値、標準偏差および信頼区間、あるいは中央値および四分位範囲として適宜示す。比較のために、スチューデントt検定、マンホイットニーU検定およびカイ二乗検定が使用される。すべての検査は両側検定を用い、p<0.05を統計学的有意差ありとする。

c. データ収集日におけるICU内の全患者数に占める敗血症患者の割合によって敗血症の発症率を計算する。敗血症の原因、予後、および敗血症治療までの時間が収集される。低・中所得と高所得の国と地域を比較する。

d.敗血症の病院死亡率に関する独立した予測因子を特定するために、個々のバンドル目標の達成,患者情報、各ICUの情報、および世界銀行所得分類のすべての変数を含む多変数ロジスティック回帰分析を施行する。最初の回帰モデルは、すべての患者を対象とし、治療バンドルの各項目の達成（乳酸測定、血液培養、抗生物質）と死亡との関係を検討する。また、低血圧症あるいは高乳酸血症を有する輸液蘇生を要する患者のサブグループを対象に、輸液投与量を主眼とした別の回帰モデルを施行する。共変量は、必要に応じて、目標達成、目標未達成、目標なしに分類されます。Hosmer-Lemeshowの適合度試験を用いて、多線形性を検討しモデルの適合度を評価する。

e。敗血症を有する全ての患者の死亡を予測するために、受容体作動特性（ROC）曲線を構築し、ROC曲線下の対応する面積（AUROC）を計算してSOFA、qSOFAおよびSIRSの性能を確認する。 SOFA> 2、qSOFA> 2、およびSIRS> 2の診断性能（感度、特異性、陽性および陰性の予測値）を検討する。

f.付録3は、最終的に論文に使用する予定の表を示している。

**１２．研究統括**

運営委員会

各国少なくとも1人名の代表者から構成されます。各国の代表者は、それぞれの国や地域のICUに研究に参加するよう呼びかけます。各国や地域を代表する情報を集積するために、様々な方法を最大限に活用し、参加施設を募る。可能であれば、各国の集中治療学会から提供されたICU、ICU代表者、ICU医師のリストを使用する。これらのリストが不完全であるか利用できない場合、地域的および個人的関係を利用したな参加募集を行う。

ICU代表

各ICUに施設代表者を定める。ICUの長であってもそうでなくても良い。施設代表者は以下の役割を担う。

a.施設の基準に従って、倫理申請を行う。

b.本研究のための患者のスクリーニングおよび登録を行う。

c.オンラインの症例報告書に沿ってデータ収集と登録を行う。

d.運営委員会と連絡を行う。運営委員会は、情報が集積されているか、一貫したルールで収集されているか確認し、誤りや欠落データを修正するために各ICU代表と連絡をとる。

データ管理

a. データは、オンライン症例報告書を用いて保護される。

b。運営委員会、各施設の研究者、研究コーディネータのみが、ユーザー名とパスワードを付与され、オンラインフォームにアクセスすることが可能となる。

c。オンラインフォームでは、患者氏名、カルテ番号、社会番号など個人情報に関するものは収集しません。各患者は、本研究のために特別に作成された匿名番号で識別されます。 ICU代表者だけが、匿名患者番号を使用してこれらの患者を識別するリストを有する。このリストは個々の施設で保存され、オンラインでは共有されない。

d。オンラインのオンライン症例報告書を介して取り込まれたすべてのデータは、パスワードで保護されたコンピュータに保存されます。

e。これらのデータは10年間保存され、その後削除されます。

**質疑**

質疑がある際には Dr Andrew Li ([andrew\_yunkai\_li@nuhs.edu.sg](mailto:andrew_yunkai_li@nuhs.edu.sg))に連絡する。

**References**

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016;315:801-810.
2. Seymour CW, Liu V, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, et al. Assessment of clinical criteria for sepsis: For the Third International Consensus Definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA 2*016;315:762-774.
3. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK, Hartog CS, Tsaganos T, Schlattmann P, et al. Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis. Current estimates and limitations. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;193:259-272.
4. GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016;388:1459-1544.
5. Schultz MJ, Dunser MW, Dondorp AM, Adhikari NKJ, Iyer S, Kwizera A, et al. Current challenges in the managmeent of sepsis in ICUs in resource-poor settings and suggestions for the future. *Intensive Care Med* 2017;43:612-624.
6. Vincent JL, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA* 2009;302:2323-2329.
7. Adhikari NK, Fowler RA, Bhagwanjee S, Rubenfeld GD. Critical care and the global burden of critical illness in adults. *Lancet* 2010;376:1339-1346.
8. Thwaites CL, Lundeg G, Dondorp AM, sepsis in resource-limited settings-expert consensus recommendations group of the European Society of Intensive Care Medicine, the Mahidol-Oxford Research Unit in Bangkok, Thailand. Recommendations for infection management in patients with sepsis and septic shock in resource-limited settings. *Intensive Care Med* 2016;42:2040-2042.
9. Rhodes A, Phillips G, Beale R, Cecconi M, Chiche JD, De Backer D, et al. The surviving sepsis campaign bundles and outcome: results from the international multicentre prevalence study on sepsis (the IMPreSS study). *Intensive Care Med* 2015;41:1620-1628.
10. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001;345:1368-1377.
11. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive Care Med* 2017;43:304-377*.*
12. ProCESS investigators, Yealy DM, Kellum JA, Huang DT, Barnato AE, Weissfeld LA, Pike F, et al. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med* 2014;370:1683-1693.
13. 11. ARISE investigators, ANZICS clinical trial group, Peake SL, Delaney A, Bailey M, Bellomo $, et al. Goal-directed resuscitation for patients with septic shock. *N Engl J Med* 2014;371:1496-1506.
14. 12. Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, Harrison DA, Sadique MZ, Grieve RD, et al. Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock. *N Engl J Med* 2015;372:1301-1311.
15. 13. The PRISM investigators. Early, goal-directed therapy for septic shock – a patient-level meta-analysis. *N Engl J Med* 2-017;376:2223-2234.
16. Arabi Y, Phua J, Koh Y, Du B, Faruq MO, Nishimura M, et al. Structure, organization, and delivery of critical care in Asian ICUs. *Crit Care Med* 2016;44:e940-e948.
17. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985;13:818-829.
18. Beasley R, Chien J, Douglas, J, Eastlake L, Farah C, King G, et al. Thoracic society of Australia and New Zealand oxygen guidelines for acute oxygen use in adults: ‘swimming between the flags’. *Respirology* 2015;20:1182-1191.
19. Freund Y, Lemachatti N, Krastinova E, Van Laer M, Claessens YE, Avondo A, et al. Prognostic accuracy of sepsis-3 criteria for in-hospital mortality among patients with suspected infection presenting to the emergency department. *JAMA* 2017;317:301-308.
20. Phua J, Wang JN, See KC, Tay CK, Kiong T, Lim HF, et al. Characteristics and outcomes of culture-negative versus culture-positive severe sepsis. *Crit Care* 2013;17:R202
21. Mermel LA, Allon M, Bouze E, Craven DE, Flynn P, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravasular catheter-related infection: 2009 updated by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009;49:1-45.
22. Ling ML, Apisarnthanarak A, Jaggi N, Harrington G, Morikane K, Thu LTA, et al. APSIC guide for prevention of central line associated blood stream infections (CLABSI). *Antimicrob Resist Infect Control* 2016;5:16.
23. Kauffman CA. Fungal infections. *Proc Am Thorac Soc*  2006;3:35-40.
24. Prasad N, Murdoch DR, Reyburn H, Crump JA. Etiology of severe febrile illness in low- and middle-income countries: a systematic review. *PLOS* 2015;10:e0127962.
25. Thwaites CL. Tetanus. *Current Anaesthesia & Critical Care* 2005;16:50-57.
26. Lewinsohn DM, Leonard MK, LoBue PA, Cohn DL, Daley CL, Desmond E, et al. Official American thoracic society/Infecious diseases society of America/Centers for disease control and prevention clinical practice guidelines: diagnosis of tuberculosis in adults and children. *Clin Infect Di7.*2016;00:1-33.
27. Meersseman W, Lagrou K, Maertens J, Wilmer A, Hermans G, Vanderschueren S, et al. Galactomannan in bronchoalveolar lavage fluid. A tool for diagnosis Aspergillosis in ICU patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:27-34.
28. 26. Patterson TF, Thomspon III GR, Dening DW, Fishman JA, Hadley S, Herbrecht R, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of Aspergillosis: 2016 updated by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2016 ;63:e1-e60.
29. WHO Guidelines for the treatment of malaria 2015.
30. Economopoulou A, Dominguez M, Helynck B, Sissoko D, Wichman O, Quenel P, et al. Atypical Chikungunya virus infections: clinical manifestations, mortality and risk factors for severe disease during the 2005-2006 outbreak on Reunion. *Epidemiol Infect* 2009;137:534-541.
31. WHO Dengue guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control 2009.
32. Harper SA, Bradley JS, Englund JA, File TM, Gravenstein S, Hayden FG, et al. Seasonal influenza in adults and children – diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management: clinical practice guidelines of the infectious diseases society of America. *CID* 2009;48:1003-1032.
33. Nichols WG, Peck Campbell AJ, Boeckh M. Respiratory viruses other than influenza virus: impact and therapeutic advances. *Clin Microbiol Rev* 2008;21:274-290.
34. WHO expert consultation on rabies. First Report. WHO technical report series2004;931:1-121.
35. Diagnosis and management of tickborne rickettsial diseases: Rocky Mountain spotted fever and other spotted fever group Rickettsioses, Ehrlichioses, and Anaplasmosis – United States. *MMWR* 2016;65:1-44.
36. Rahi M, Gupte MD, Bhargava A, Varghese GM, Arora R. DHR-ICMR guidelines for diagnosis & management of Rickettsial diseases in India. *Indian J Med Res* 2015;141:417-422.
37. Mark NM, Rayner SG, Lee NJ, Curtis JR. Global variability in withholding and withdrawalof life-sustaining treatment in the intensive care unit: a systematic review. *Intensive Care Med*  2015;41:1572-1585.
38. Phua J, Joynt GM, Nishimura M, Deng Y, Myatra SN, Chan YH, et al. Withholding and withdrawal of life-sustaining treatment in intensive care units in Asia. *JAMA Intern Med* 2015;175:363-371.
39. Laurtrette A, Garrouste-Orgeas M, Bertrand PM, Goldgran-Toledano D, Jamali S, Laurent V, et al. Respective impact of no escalation of treatment, withholding and withdrawal of life-sustaining treatment on ICU patients’ prognosis: a multicentre study of the Outcomerea Research Group. *Intensive Care Med* 2015;41:1763-1772.

**Appendix 1**

**ONLINE CASE REPORT FORM**

1. Patient index number \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_
2. Admission date to hospital (DDMMYY) \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_
3. Admission date to ICU (DDMMYY) \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_
4. Age \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_
5. Gender \_(drop down list)\_
6. Comorbidities (tick appropriate boxes)

|  |  |
| --- | --- |
| Cardiovascular disease | Yes/No |
| Chronic lung disease | Yes/No |
| Chronic neurological disease | Yes/No |
| Chronic kidney disease | Yes/No |
| Peptic ulcer disease | Yes/No |
| Chronic liver disease | Yes/No |
| DM | Yes/No |
| HIV | Yes/No |
| Connective tissue disease | Yes/No |
| Immunosuppression | Yes/No |
| Haematological conditions | Yes/No |
| Malignancy | Yes/No |

1. Type of admission \_(drop down list)\_
2. Source of admission \_(drop down list)\_
3. Vital signs (upon admission to ICU)

Mean blood or arterial pressure (mmHg) \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Systolic blood pressure (mmHg) \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Heart rate (beats per min) \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Temperature (degree Celsius) \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Respiratory rate (breaths per min) \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Glasgow Coma Scale \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

1. Blood investigations

Total white cell count (x109/L) \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Platelets (x109/L) \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Haemoglobin (g/dl) \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Haematocrit (%) \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Sodium (mmol/l) \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Potassium (mmol/l) \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Creatinine (mmol/l) \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Bilirubin (mmol/l) \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

pH \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

PaO2 (mmHg)\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

FiO2 (mmHg) \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

PaO2/FiO2 ratio \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

1. Severity of illness scores

qSOFA at time of ICU admission \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

SOFA at time of ICU admission \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

SIRS at time of ICU admission \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

APACHE II (over first 24 hours of ICU admission) \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

1. Site of infection (multiple choices)
2. Positive cultures (multiple choices)
3. Positive serologies, molecular, or histological tests (multiple choices)
4. Clinical diagnosis made and persisted with due to strong clinical suspicion even though cultures, serologies, molecular, and/or histological tests were performed and negative \_(drop down list)\_
5. Clinical diagnosis made and persisted with due to strong clinical suspicion because cultures, serologies, molecular, and/or histological tests are not available in the ICU \_(drop down list)\_
6. Time zero (DDMMYY HHMM) \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_
7. Blood culture

Was blood culture performed between 1 hour before time zero to anytime after time zero \_(drop down list)\_

If yes, time of blood culture (DDMMYY HHMM)

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

1. Lactate measurement

Was lactate measured between 1 hour before time zero to anytime after time zero

\_(drop down list)\_

If yes, time of lactate measurement (DDMMYY HHMM) \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

1. Antibiotic administration

Was antibiotic administered between 1 hour before time zero to anytime after time zero

\_ (drop down list)\_

If yes, time of antibiotic administration (DDMMYY HHMM) \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

1. Fluid bolus

Was there any episode of hypotension (SBP < 90 mmHg or mean blood pressure or MAP < 65 mmHg) between time zero and 3 hours after time zero?

\_(drop down list)\_

Was any lactate measurement > 2 mmol/L between time zero and 3 hours after time zero?

\_(drop down list)\_

If yes to any of the above, amount of fluid bolus administered within 3 hours of time zero (mLs)

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

1. Resources used in ICU (anytime in the current ICU stay; tick the appropriate boxes)

Vasopressors/inotropes \_(drop down list)\_

Mechanical ventilation (MV), performed through a laryngeal mask, an endotracheal, endobronchial or tracheostomy tube \_(drop down list)\_

Duration of MV, defined as from the time of starting invasive MV until the patient has been successfully extubated or breathing on a tracheostomy mask for ≥ 48 hours, whichever comes first (days)

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Noninvasive ventilation (NIV) using NIPPV or CPAP

(excludes NIV used peri-intubation and extubation)

\_(drop down list)\_

Duration of NIV, defined as from the time of starting NIV until the patient has been successfully weaned off for > 24 hours or required subsequent intubation, whichever comes first (days)

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

High-flow nasal cannula (HFNC) \_(drop down list)\_

(excludes HFNC used peri-intubation and extubation)

Duration of HFNC, defined as from the time of starting HFNC until patient has been successfully weaned off for > 24 hours or required subsequent intubation, whichever comes first (days)

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Renal replacement therapy (IHD, PD, SLED or CRRT) \_(drop down list)\_

Transfusion of packed red blood cells

\_(drop down list)\_

Transfusion of platelets \_(drop down list)\_

Transfusion of fresh frozen plasma \_(drop down list)\_

Non-surgical source control measure implemented

e.g. removal of infected intravascular or other catheters,

insertion of ascitic drains, pleural drains, percutaneous drains,

and others \_(drop down list)\_

Surgical source control measure implemented

e.g. debridement of infected necrotic tissue

\_(drop down list)\_

Time of first source control measure, if any (DDMMYY HHMM)

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

1. Limitation of life-sustaining treatments

Do-not-resuscitate (DNR) order \_(drop down list)\_

Withdrawal of life-sustaining treatments \_(drop down list)\_

Withholding of life-sustaining treatments \_(drop down list)\_

1. Outcome (only 1 choice allowed) \_(drop down list)\_

1. Discharge date from current ICU stay or death date in current ICU stay (DDMMYY) \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_
2. Discharge date from current hospital stay or death date in current hospital stay (DDMMYY) \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

**APPENDIX 2**

**ICU Questionnaire**

1. Name of person entering data: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

2. Country: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_(drop down list)

3. Hospital: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_(drop down list)

4. ICU: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_(drop down list)

5. Type of hospital:

Rural

Urban

6. University or university-affiliated hospital \_\_\_\_\_\_(Drop down list)

7. Number of beds in hospital: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_(numerical)

8. Type of ICU: Tick one: (only 1 choice allowed)

Medical

Surgical

Mixed medical and surgical

Others (excluding paediatric, coronary and neurosurgical ICUs)

9. Number of beds in ICU: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_(numerical)

10. Nurse to ICU patient ratio (tick one): (only 1 choice allowed, choose the ratio most frequently seen in your ICU)

* 1 or more nurses : 1 patient
* 1 nurse : 2 patients
* 1 nurse : 3 patients
* 1 nurse : 4 or more patients

11. Nature of ICU (tick one): (only 1 choice allowed)

* Closed ICU = All patients are cared for by 1 team of intensivists in collaboration with a primary service. Only intensivists have admitting privileges to the ICU.
* Open ICU = Any physician can admit patients to the ICU. The primary service (not intensivists) takes main responsibility for care of patients. If an ICU functions as an open ICU some of the time, and as a closed ICU some of the time, please tick “Open ICU”. Skip question 12 and go to question 13.

1. Only for closed ICUs: Intensivist to ICU patient ratio (tick one): (only 1 choice allowed, choose the ratio most frequently seen in your ICU)

* 1 intensivist : 5 or fewer patients
* 1 intensivist : 6 to 8 patients
* 1 intensivist : 9 to 11 patients
* 1 intensivist : 12 to 14 patients
* 1 intensivist : 15 or more patients

1. Is the ICU part of an accredited intensive care fellowship programme?

* Yes
* No

14. Capabilities

* Able to perform routine blood, urine, stool, CSF, synovial, fluid cultures
* Able to process AFB smear and cultures
* Able to perform PCR testing for tuberculosis
* Able to perform serology or PCR testing for dengue
* Able to perform serology or PCR testing for influenza
* Able to test for galactomannan
* Able to perform blood film identification for malaria

15. Possible additional practices in the general ward outside of the ICU and outside of any high dependency or intermediate care ward or dialysis unit

* Able to support patients on noninvasive ventilation in the general ward
* Able to support patients on invasive mechanical ventilation in the general ward
* Able to support patients on vasopressor/inotrope infusions in the general ward
* Able to support patients on dialysis/renal replacement therapy in the general ward

**APPENDIX 3**

**DATA PRESENTATION**

Table 1: Baseline characteristics

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Characteristics | Overall results | Low-income countries | Middle-income countries | High-income countries | p value |
| Demographics | | | | | |
| Age, median (IQR), years |  |  |  |  |  |
| Gender, male (%) |  |  |  |  |  |
| Comorbidities | | | | | |
| Cardiovascular disease |  |  |  |  |  |
| Chronic lung disease |  |  |  |  |  |
| Chronic neurological disease |  |  |  |  |  |
| Chronic kidney disease |  |  |  |  |  |
| Chronic liver disease |  |  |  |  |  |
| DM |  |  |  |  |  |
| HIV |  |  |  |  |  |
| Immunosuppression |  |  |  |  |  |
| Haematological conditions |  |  |  |  |  |
| Solid malignant tumours |  |  |  |  |  |
| Type of admission | | | | | |
| Medical |  |  |  |  |  |
| Elective surgical |  |  |  |  |  |
| Unscheduled surgical |  |  |  |  |  |
| Source of admission | | | | | |
| Emergency department (ED) |  |  |  |  |  |
| Operating room |  |  |  |  |  |
| General wards |  |  |  |  |  |
| Inter-hospital transfer |  |  |  |  |  |
| Site of infection | | | | | |
| Respiratory |  |  |  |  |  |
| Urinary tract |  |  |  |  |  |
| Abdomen |  |  |  |  |  |
| Neurological |  |  |  |  |  |
| Bones and joints |  |  |  |  |  |
| Soft tissue and skin |  |  |  |  |  |
| Intravascular catheter |  |  |  |  |  |
| Infective endocarditis |  |  |  |  |  |
| Primary bacteraemia |  |  |  |  |  |
| Systemic |  |  |  |  |  |
| Unknown |  |  |  |  |  |
| Others |  |  |  |  |  |
| Organ dysfunction, N (%), as per SOFA definition | | | | | |
| Respiratory |  |  |  |  |  |
| Cardiovascular |  |  |  |  |  |
| Renal |  |  |  |  |  |
| Neurologic |  |  |  |  |  |
| Coagulation |  |  |  |  |  |
| Hepatic |  |  |  |  |  |
| Severity, median (IQR) | | | | | |
| APACHE II |  |  |  |  |  |
| SIRS |  |  |  |  |  |
| SOFA |  |  |  |  |  |
| qSOFA |  |  |  |  |  |

Table 2: Pathogens

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Characteristics | Overall results | Low-income countries | Middle-income countries | High-income countries | p value |
| Gram positive bacteria | | | | | |
| Methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* |  |  |  |  |  |
| Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* |  |  |  |  |  |
| *Streptococcus pneumonia* |  |  |  |  |  |
| Other *Streptococcus* species |  |  |  |  |  |
| *Enterococcus* |  |  |  |  |  |
| *Clostridium tetani* |  |  |  |  |  |
| Others |  |  |  |  |  |
| Gram negative bacteria | | | | | |
| *Klebsiella pneumonia* |  |  |  |  |  |
| *Escherichia coli* |  |  |  |  |  |
| *Pseudomonas aeruginosa* |  |  |  |  |  |
| *Acinetobacter baumannii* |  |  |  |  |  |
| *Bulkholderia pseudomallei* |  |  |  |  |  |
| *Enterobacter cloacae* |  |  |  |  |  |
| *Haemophilus influenza* |  |  |  |  |  |
| *Salmonella* species |  |  |  |  |  |
| *Citrobacter* species |  |  |  |  |  |
| *Stenotrophomonas maltophilia* |  |  |  |  |  |
| *Proteus* species |  |  |  |  |  |
| *Bacteroides fragilis* |  |  |  |  |  |
| *Leptospira* species |  |  |  |  |  |
| *Coxiella burnetti* |  |  |  |  |  |
| *Rickettsia* species |  |  |  |  |  |
| Gram indeterminate bacteria | | | | | |
| *Mycobacterium tuberculosis* |  |  |  |  |  |
| Non-tuberculous mycobacteria |  |  |  |  |  |
| Fungi | | | | | |
| *Candida albicans* |  |  |  |  |  |
| *Candida* non-*albicans* |  |  |  |  |  |
| Aspergillus |  |  |  |  |  |
| Blastomycocis |  |  |  |  |  |
| Histoplasmosis |  |  |  |  |  |
| Cryptococcus |  |  |  |  |  |
| Parasites | | | | | |
| Malaria |  |  |  |  |  |
| Viruses | | | | | |
| Rabies |  |  |  |  |  |
| Measles |  |  |  |  |  |
| Chikungunya |  |  |  |  |  |
| Dengue |  |  |  |  |  |
| Influenza |  |  |  |  |  |

Data presented will include all positive cultures, histological, serological, and molecular tests, as well as clinical diagnoses (either due to strong clinical suspicion despite negative tests or non-availability of specific tests). Footnotes will enumerate number of patients for which clinical diagnoses alone were made.

Table 3: Time to management according to Surviving Sepsis Campaign’s 3-hour bundle in sepsis

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Survivors | | | Non-survivors | | | p  value |
| Low-income countries | Middle-income countries | High-income countries | Low-income countries | Middle-income countries | High-income countries |
| Compliance | | | | | | | |
| Full bundle within 3 hours |  |  |  |  |  |  |  |
| Blood cultures within 1 hour |  |  |  |  |  |  |  |
| Antibiotics within 1 hour |  |  |  |  |  |  |  |
| Lactate measurement within 3 hours |  |  |  |  |  |  |  |
| Fluid resuscitation (30mL/kg) within 3 hours |  |  |  |  |  |  |  |
| Time to management, median minutes (IQR) | | | | | | | |
| Blood cultures |  |  |  |  |  |  |  |
| Antibiotics |  |  |  |  |  |  |  |
| Lactate measurement |  |  |  |  |  |  |  |
| Fluid resuscitation |  |  |  |  |  |  |  |

Table 4: Outcomes

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Characteristics | Overall results | Low-income countries | Middle-income countries | High-income countries | p value |
| Mortality, N (%) | | | | | |
| Hospital |  |  |  |  |  |
| ICU |  |  |  |  |  |
| Length of stay, median days (IQR) | | | | | |
| Hospital |  |  |  |  |  |
| ICU |  |  |  |  |  |

Table 5: Variables independently associated with hospital mortality

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Variable | Adjusted odds ratio (95% CI) | p value |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |

Table 6: Diagnostic performance for the prediction of hospital mortality

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Prediction of death | SIRS | SOFA | qSOFA |
| Sensitivity, % (95% CI) |  |  |  |
| Specificity, % (95% CI) |  |  |  |
| Predictive value, % (95% CI) | | | |
| Negative |  |  |  |
| Positive |  |  |  |
| Likelihood ratio (95% CI) | | | |
| Negative |  |  |  |
| Positive |  |  |  |
| AUROC, (95% CI) |  |  |  |

Supplementary table 1: Distribution of participating ICUs

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Participating sites | Number of hospitals | Number of ICUs | Number of patients with sepsis | Number of patients with infection | Total number of ICU patients | Total number of patients in hospital |
| Low-income countries |  |  |  |  |  |  |
| Middle-income countries |  |  |  |  |  |  |
| High-income countries |  |  |  |  |  |  |

Supplementary table 2: ICU characteristics

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Characteristics | All | Low-income countries | Middle-income countries | High-income countries | p value |
| All ICUs |  |  |  |  |  |
| Type of ICU, N (%) | | | | | |
| Open |  |  |  |  |  |
| Closed |  |  |  |  |  |
| Urban |  |  |  |  |  |
| Rural |  |  |  |  |  |
| University |  |  |  |  |  |
| ICU specialty, N (%) | | | | | |
| Medical |  |  |  |  |  |
| Surgical |  |  |  |  |  |
| Mixed |  |  |  |  |  |
| ICU resources | | | | | |
| ICU beds, N (%) | | | | | |
| 1-6 |  |  |  |  |  |
| 7-10 |  |  |  |  |  |
| 11-20 |  |  |  |  |  |
| >20 |  |  |  |  |  |
| Nurse to patient ratio, N (%) | | | | | |
| >1:1 |  |  |  |  |  |
| 1:2 |  |  |  |  |  |
| 1:3 |  |  |  |  |  |
| 1:>4 |  |  |  |  |  |
| Intensivist to patient ratio, N (%) | | | | | |
| 1:<5 |  |  |  |  |  |
| 1:6-10 |  |  |  |  |  |
| 1:>11 |  |  |  |  |  |
| Training programme in ICU, N (%) | | | | | |
| Yes |  |  |  |  |  |
| No |  |  |  |  |  |

Supplementary table 3: Treatments

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Treatment | All | Low-income countries | Middle-income countries | High-income countries | p value |
| Vasopressors/inotropes |  |  |  |  |  |
| Mechanical ventilation |  |  |  |  |  |
| Duration, median (IQR) |  |  |  |  |  |
| NIV |  |  |  |  |  |
| Duration, median (IQR) |  |  |  |  |  |
| High flow nasal cannula |  |  |  |  |  |
| Duration, median (IQR) |  |  |  |  |  |
| Vasopressors/inotropes |  |  |  |  |  |
| Renal replacement therapy |  |  |  |  |  |
| Red blood cell transfusion |  |  |  |  |  |
| Platelet transfusion |  |  |  |  |  |
| Fresh frozen plasma transfusion |  |  |  |  |  |
| Surgical source control |  |  |  |  |  |
| Non-surgical source control |  |  |  |  |  |