

Σύγκριση των κλιμάκων qSOFA, SIRS, MEWS, NEWS/NEWS2 στη διαγνωστική και προγνωστική τους αξία για τη σήψη, σε ασθενείς Επειγόντων Περιστατικών με λοίμωξη ή υποψία λοίμωξης: Οριοθετημένη Ανασκόπηση».

Δημήτριος Ξυθάλης¹, Βασιλική Καρρά², Στυλιανή Τζιαφέρη³

Comparison of qSOFA, SIRS, MEWS, NEWS/NEWS2 scales in their diagnostic and prognostic value for sepsis in ED patients with infection or suspected infection: A scoping review

Abstract at the end of the article

¹MSc-MEd, Νοσηλεύτης Επιτήρησης Λοιμώξεων Σισμανόγλειο Γενικό Νοσοκομείο Αττικής

²MSc, MHCm, PhD, Προϊσταμένη Α΄ Παθολογικού Τομέα Σισμανόγλειο Γενικό Νοσοκομείο Αττικής,

³Αναπληρώτρια Καθηγήτρια-Τμήμα Νοσηλευτικής Πανεπιστήμιο Πελοποννήσου.

Υποβλήθηκε: 28/02/2024
Επανυποβλήθηκε: 18/11/2024
Εγκρίθηκε: 22/01/2025

Υπεύθυνος αλληλογραφίας:
Δημήτριος Ξυθάλης
τηλ.: 210 6095 758, 69445 72971
e-mail: dixyth@gmail.com

Εισαγωγή: Η σήψη αποτελεί κύρια αιτία νοσηλείας, νοσηρότητας και θνητότητας και θεμελιώδη ρόλο στην έκβασή της έχει η έγκαιρη διάγνωση. Το Sepsis-3 πρότεινε τη χρήση της κλίμακας qSOFA ως προγνωστικό δείκτη στη σήψη, με τις αναθεωρημένες οδηγίες του 2021 να μη τη συνιστούν ως αυτοτελές διαγνωστικό εργαλείο έναντι των άλλων κλιμάκων. **Σκοπός:** Ο σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η σύγκριση των κλιμάκων qSOFA, SIRS, NEWS2, MEWS ως προς τη διαγνωστική και προγνωστική τους αξία για τη σήψη, μεταξύ ενήλικων ασθενών με λοίμωξη ή υποψία λοίμωξης που προσέρχονται στο ΤΕΠ

Υλικό και Μέθοδος: Έγινε οριοθετημένη ανασκόπηση δημοσιευμένων μελετών από 1/1/2016 ως 31/5/2023, που αφορούσε ενήλικες ασθενείς των ΤΕΠ με υποψία λοίμωξης και μελετώμενες εκβάσεις τη θνητότητα, την εισαγωγή στη ΜΕΘ, τη διάγνωση της σήψης και/ή του σηπτικού σοκ. Η αναζήτηση έγινε στις ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων PubMed, ScienceDirect, Scopus, EBSCO, Google Scholar.

Αποτελέσματα: Από τον αρχικό αριθμό των 2425 μελετών, μετά την αφαίρεση των διπλοεγγραφών και την ανάγνωση του τίτλου και της περίληψης 413 μελέτες ελέγχθηκαν στο πλήρες κείμενο. Παρατηρήθηκε μεγάλη ετερογένεια στο σχεδιασμό των μελετών, με χρήση κλιμάκων διαφορετικών κατωφλίων, επιλογή διαφορετικών πληθυσμών ασθενών και στιγμής μέτρησης των κλιμάκων. Οι κλίμακες συγκρίνονταν απευθείας μεταξύ τους, σε συνδυασμό με βιοδείκτες, με τροποποιημένες κλίμακες ή με εργαλεία σύγχρονης τεχνολογίας (πχ. machine learning). Την καλύτερη ευαισθησία στη θνητότητα είχε η SIRS, ακολουθούμενη από τη NEWS/NEWS2 ενώ η qSOFA υπερτερούσε στην ειδικότητα της θνητότητας ακολουθούμενη από τη NEWS/NEWS2.

Συμπεράσματα: Αν και ο σχεδιασμός των μελετών ήταν ετερογενής κα-

θιστώντας δύσκολη τη εξαγωγή αξιόπιστων συμπερασμάτων, οι έρευνες συχνότερα προτείνουν τη χρήση της κλίμακας NEWS/NEWS2 αφού συνολικά πλεονεκτεί των υπολοίπων στην προγνωστική και διαγνωστική της αξία. Το ζήτημα της δυνατότητας δημιουργίας ιδανικού εργαλείου έγκαιρης ανίχνευσης ασθενών με υποψία λοίμωξης που βρίσκονται σε κίνδυνο, παραμένει ακόμα ανοικτό.

Λέξεις-ευρητήριο: σήψη, ΤΕΠ, προγνωστική αξία, διαγνωστική αξία, κλίμακες, έκβαση, sepsis, emergency, qSOFA, outcome, screening tools, SIRS, EWS, NEWS2, MEWS.

Εισαγωγή

Η σήψη αποτελεί ένα κλινικό σύνδρομο, αποτελούμενο από φυσιολογικές, παθολογικές και βιοχημικές διαταραχές του οργανισμού, εξαιτίας της λοίμωξης¹. Είναι μια από τις κύριες αιτίες νοσηλείας, νοσηρότητας και θνητότητας, και ευθύνεται για το 10% των εισαγωγών στη ΜΕΘ (Μονάδα Εντατικής Θεραπείας) με τη νοσοκομειακή θνητότητα να υπολογίζεται στο 10% με 20%². Η πολυπλοκότητα της αιτιολογίας της σήψης και το πλήθος των αρνητικών συνεπειών της στον οργανισμό, δημιουργήσαν την ανάγκη σαφών ορισμών και αποτελεσματικών τρόπων αντιμετώπισης.

Η πρώτη προσπάθεια εννοιολογικών προσδιορισμών και τρόπων αντιμετώπισης της σήψης έγινε το 1991³, με το SEPSIS 1 όπως καθιερώθηκε να λέγεται, και αναθεωρήθηκε το 2001, με το SEPSIS 2⁴. Το 2016, δημιουργήθηκαν οι ισχύοντες μέχρι και σήμερα ορισμοί για τη σήψη μέσω του «The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock». Σύμφωνα με το Sepsis-3¹:

Σήψη ορίζεται ως «η απειλητική για τη ζωή, δυσλειτουργία οργάνων που προκαλείται από μια απορρυθμισμένη απάντηση του ξενιστή στη λοίμωξη» (a life-threatening organ dysfunction caused by a dysregulated host response to infection). Η δυσλειτουργία των οργάνων ορίζεται ως μία οξεία μεταβολή στο συνολικό SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) >2 λόγω της λοίμωξης.

Σηπτικό σοκ, ορίζεται ως σήψη με: α) εμμένουσα υπόταση, όπου απαιτούνται αγγειοσυσπαστικά ώστε να διατηρηθεί μια ΜΑΠ (Μέση Αρτηριακή Πίεση) >65 mmHg, β) επίπεδα γαλακτικού οξέος στον ορό >2 mmol/L (18 mg/dL) παρά την επαρκή αποκατάσταση του ενδαγγειακού όγκου. Με βάση αυτά τα κριτήρια, η ενδονοσοκομειακή θνητότητα του σηπτικού σοκ ξεπερνά το 40%.

Ο θεμελιώδης και καταλυτικός κανόνας για την

αντιμετώπιση της σήψης είναι η έγκαιρη διάγνωση και έναρξη της θεραπείας. Δεδομένης της έλλειψης gold standard διαγνωστικών κριτηρίων και της πολυπλοκότητας του σηπτικού συνδρόμου, τα κλινικά κριτήρια οφείλουν να είναι σαφή, ευνόητα και συνοπτικά⁵. Για τον λόγο αυτό, το 2016, το Sepsis-3¹ συνέστησε την τροποποιημένη εκδοχή του SOFA η οποία ονομάστηκε qSOFA (quickSOFA). Η κλίμακα qSOFA σχεδιάστηκε για την έγκαιρη αναγνώριση της πρώιμης δυσλειτουργίας οργάνων και απαρτίζεται από τις εξής παραμέτρους⁶:

1. Μεταβολή Επιπέδου Συνείδησης – Altered mentation (GCS <15)
2. Συστολική Αρτηριακή Πίεση (ΣΑΠ) ≤100 mmHg
3. Αναπνοές ≥ 22 /min

Σύμφωνα με το Sepsis-3¹, η παρουσία τουλάχιστον 2 από τα κριτήρια αυτά, αντιστοιχεί σε θετικό qSOFA και επιτρέπει την έγκαιρη αναγνώριση ενήλικων ασθενών με υποψία λοίμωξης που είναι πιθανό να έχουν κακή έκβαση λόγω σήψης, σε περιβάλλον εκτός ΜΕΘ. Η κλίμακα εφαρμόζεται σε ασθενείς στο ΤΕΠ (Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών), στα κλινικά τμήματα, σε περιβάλλον εκτός Νοσοκομείου και σε οποιεσδήποτε άλλες συνθήκες εκτός ΜΕΘ. Η εξασφάλιση ταχείας αναγνώρισης και θεραπείας αυξάνει τις πιθανότητες βελτίωσης της έκβασης.

Εκτός της κλίμακας qSOFA, για την έγκαιρη ανίχνευση της σήψης στο ΤΕΠ έχουν χρησιμοποιηθεί και άλλες κλίμακες, με κυριότερες τη SIRS (Systematic Inflammatory Response Syndrome), τη MEWS (Modified Early Warning Score) και τη NEWS/NEWS2 (National Early Warning Score).

Η SIRS είναι θετική όταν πληρούνται 2 από τα 4 παρακάτω κριτήρια: α) Θερμοκρασία σώματος >38 ή <36 βαθμούς Κελσίου, β) καρδιακή συχνότητα >90/λεπτό, γ) συχνότητα αναπνοών >20/λεπτό ή PaCO₂ <32mmHg, δ) αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων >12000/mm³ ή <4000/

mm ή >10% άωρες μορφές λευκών αιμοσφαιρίων. Η SIRS αρχικά είχε χρησιμοποιηθεί από το SEPSIS 1, για να περιγράψει τη συστηματική φλεγμονώδη απάντηση του οργανισμού, η οποία σε συνδυασμό με επιβεβαιωμένη λοίμωξη όριζε τη σήψη³.

Η MEWS αξιολογεί 6 παραμέτρους: τη θερμοκρασία σώματος, την καρδιακή συχνότητα, τη ΣΑΠ, τη συχνότητα των αναπνοών, τη νευρολογική εικόνα με βάση την κλίμακα AVPU (Alert Vocal Pain Uncresponsive) και την αποβολή των ούρων^{7,8}. Η τελευταία παράμετρος παραλείπεται όταν αφορά ασθενείς των ΤΕΠ. Το σκορ που μπορεί να λάβει ο ασθενής είναι από 0-17 και η κλίμακα είναι θετική όταν έχει σκορ ≥ 4 .

Η NEWS/NEWS2 αξιολογεί 7 συνολικά παραμέτρους: την αναπνευστική συχνότητα, τον κορεσμό της αιμοσφαιρίνης (SPO₂), τη χορήγηση οξυγόνου, τη ΣΑΠ, την καρδιακή συχνότητα, τη νευρολογική εικόνα με βάση την κλίμακα AVPU. Το σκορ που μπορεί να λάβει ο ασθενής είναι από 0-20 και η κλίμακα είναι θετική όταν έχει σκορ ≥ 5 ⁹. Η NEWS2 είναι βελτιωμένη έκδοση της NEWS, με τη διαφορά τους να αφορά την αξιολόγηση του SPO₂, όπου στη NEWS2 λαμβάνεται υπόψη αν ο ασθενής πάσχει από νόσημα το οποίο απαιτεί το SPO₂ να κυμαίνεται από 88-92% (πχ υπερκαπνική πνευμονική νόσος).

Τονίζεται σε αυτό το σημείο, ότι οι κλίμακες MEWS, NEWS/NEWS2 δεν δημιουργήθηκαν αποκλειστικά για ασθενείς με πιθανή ή επιβεβαιωμένη λοίμωξη όπως η qSOFA, αλλά αφορά όλους τους ασθενείς με οξεία νόσο που απαιτεί αξιολόγηση και στενή παρακολούθηση.

Το Νοέμβριο του 2021, οι αναθεωρημένες κατευθυντήριες οδηγίες για τη σήψη¹⁰, δεν συνιστούν πλέον τη χρήση της qSOFA και των υπόλοιπων κλιμάκων που αναφέρθηκαν, ως αυτοτελή διαγνωστικά εργαλεία της σήψης, αφού οι μελέτες έδειξαν χαμηλή ειδικότητα και/ή ευαισθησία αυτών. Παράλληλα όμως δεν αμφισβητείται η αξία τους ως χρήσιμων προγνωστικών δεικτών σε ασθενείς με λοίμωξη. Επιπρόσθετα, παρότι η σύσταση είναι ισχυρή, η τεκμηρίωσή της χαρακτηρίζεται ως μέτρια, αφήνοντας το θέμα ανοικτό για περαιτέρω μελέτη.

Σκοπός

Ο σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η σύγκριση των κλιμάκων qSOFA, SIRS, NEWS2, MEWS ως προς την διαγνωστική και προγνωστική τους αξία για τη σήψη, μεταξύ ενηλίκων ασθενών με λοίμωξη ή υποψία λοίμωξης που προσέρχονται στο ΤΕΠ.

Υλικό και Μέθοδος

Για την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, επιλέχθηκε η

μέθοδος της οριοθετημένης ανασκόπησης, όπως αυτή περιγράφεται από τους Arksey και O'Malley¹¹. Όπως ορίζει η συγκεκριμένη μέθοδος η ανασκόπηση ακολούθησε τα εξής στάδια:

Προσδιορισμός του ερευνητικού ερωτήματος.

Ανεύρεση της σχετικής βιβλιογραφίας.

Επιλογή των σχετικών μελετών.

Χαρτογράφηση των μελετών.

Παράθεση, περίληψη και υποβολή των αποτελεσμάτων.

Επίσης, χρησιμοποιήθηκε η λίστα ελέγχου για την πληρότητα των ανασκοπήσεων που περιλαμβάνεται στο PRISMA-ScR (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews)¹².

Η βιβλιογραφική ανασκόπηση έγινε στις εξής βάσεις δεδομένων: PubMed, ScienceDirect, Scopus, EBSCO, Google Scholar. Επίσης αναζητήθηκε σχετική βιβλιογραφία στο Εθνικό Αρχείο Διδακτορικών Διατριβών καθώς και στα ηλεκτρονικά βιβλιογραφικά αποθετήρια των ελληνικών εκπαιδευτικών ιδρυμάτων, όπου αυτά ήταν διαθέσιμα. Αναζητήθηκε και σχετική βιβλιογραφία από τις παραπομπές των άρθρων που μελετήθηκαν, εφόσον αφορούσαν το μελετώμενο θέμα.

Η επιλογή των μελετών έγινε διαδοχικά με την ανάγνωση του τίτλου, της περίληψης και του πλήρους κειμένου του κάθε άρθρου, με βάση τα κριτήρια εισόδου και αποκλεισμού.

Κριτήρια εισόδου των μελετών ήταν: η ημερομηνία δημοσίευσης (από 1/1/2016), η ηλικία των ασθενών >18 ετών, η αγγλική ή ελληνική γλώσσα, προοπτικές μελέτες σε ασθενείς των ΤΕΠ, ασθενείς με υποψία λοίμωξης, η απευθείας σύγκριση τουλάχιστον 2 από τις κλίμακες ενδιαφέροντος (qSOFA, SIRS, NEWS2, MEWS), οι εκβάσεις να αφορούν τη θνητότητα, την εισαγωγή στη ΜΕΘ, τη διάγνωση της σήψης και/ή του σηπτικού σοκ. Αν και η υποψία λοίμωξης ήταν το κύριο κριτήριο εισαγωγής των μελετών, αποφασίστηκε τελικά να περιληφθούν και μελέτες σε ήδη σηπτικούς ασθενείς, καθώς πάρα πολλές μελέτες ήταν αναδρομικές βασιζόμενες σε βάσεις δεδομένων όπου η διάγνωση (σήψη/σηπτικό σοκ) ήταν ήδη γνωστή.

Κριτήρια αποκλεισμού των μελετών ήταν όσες αφορούσαν: παιδιατρικούς ασθενείς, επιλεγμένους πληθυσμούς ασθενών με συγκεκριμένες παθήσεις (υπερήλικες, πνευμονία, καρκίνος, Covid 19), προνοσοκομειακό περιβάλλον (πχ ασθενοφόρα), κλινικά τμήματα ή ΜΕΘ αποκλειστικά, ασθενείς των ΤΕΠ γενικά και όχι ειδικά αυτούς με υποψία λοίμωξης.

Επιλέχθηκαν οι εξής λέξεις κλειδιά: σήψη, ΤΕΠ, προγνωστική αξία, διαγνωστική αξία, κλίμακες, έκβαση, sepsis, emergency, qSOFA, outcome, screening tools, SIRS, EWS, NEWS2, MEWS.

Η αναζήτηση έγινε το χρονικό διάστημα Μάρτιος 2023 - Μάιος 2023. Προκειμένου να περιοριστεί η πιθανότητα διαφυγής εργασιών, επιλέχθηκαν διάφοροι ξεχωριστοί συνδυασμοί με τις λέξεις-κλειδιά. Πιο συγκεκριμένα ακολουθήθηκαν οι εξής συνδυασμοί:

α) sepsis AND emergency AND outcome AND screening tool

β) sepsis AND qSOFA AND emergency

γ) sepsis AND EWS AND emergency

δ) sepsis AND NEWS2 AND emergency

ε) sepsis AND MEWS AND emergency

Η σχηματική απεικόνιση του διαγράμματος ροής παρουσιάζεται στο σχήμα 1.

Αποτελέσματα

Για τη χαρτογράφηση των μελετών έγινε ομαδοποίηση με βάση το τι σύγκρινε η κάθε μελέτη. Ανακτήθηκαν πολλές μελέτες που σύγκριναν τις κλίμακες ενδιαφέροντος qSOFA, SIRS, MEWS, NEWS/NEWS με βιοδείκτες^{13,14} (πχ γαλακτικό οξύ) ή/και τον συνδυασμό τους με αυτούς^{15,16}. Άλλες έρευνες σύγκριναν τις κλίμακες ενδιαφέροντος με πρωτότυπες κλίμακες διαφόρων οργανισμών (πχ PIRO)¹⁷ ή τροποποιημένες εκδοχές των κλιμάκων ενδιαφέροντος¹⁸. Επίσης γίνονταν συγκρίσεις με εργαλεία που προσφέρει η σύγχρονη ιατρική τεχνολογία (πχ machine learning)¹⁹.

Οι μελέτες που σύγκριναν απευθείας τις κλίμακες ενδιαφέροντος μεταξύ τους, ήταν αυτές που επιλέχθηκαν καθώς ήταν βασικό κριτήριο ένταξης στην παρούσα ανασκόπηση.

Σε κάποιες από αυτές εκτός των 4 τεσσάρων κλιμάκων συγκρίθηκε παράλληλα και η SOFA, αλλά κρίθηκε ότι η μεγάλη της συνάφεια με τη σήψη, βάσει του SEPSIS 3, δεν αποτελούσε λόγω αποκλεισμού των μελετών αυτών.

Όσο αφορά τον σχεδιασμό τους, ανακτήθηκαν 7 προοπτικές μελέτες²⁰⁻²⁹ και οι αναδρομικές μελέτες ήταν 15²⁷⁻⁴¹.

Όσον αφορά τη χώρα προέλευσης αυτών των μελετών, στις ΗΠΑ έγιναν 8, στην Ολλανδία 4, στην Ιαπωνία 3 και οι υπόλοιπες χώρες είχαν από 1-2 μελέτες. Η πλειοψηφία των χωρών που πραγματοποίησαν τις μελέτες διαθέτουν προηγμένα συστήματα υγείας.

Οι περισσότερες μελέτες (10) έγιναν το 2016, το οποίο εξηγείται αφού τότε καθιερώθηκε με το SEPSIS 3 η νέα κλίμακα qSOFA και το ερευνητικό ενδιαφέρον ήταν

έντονο.

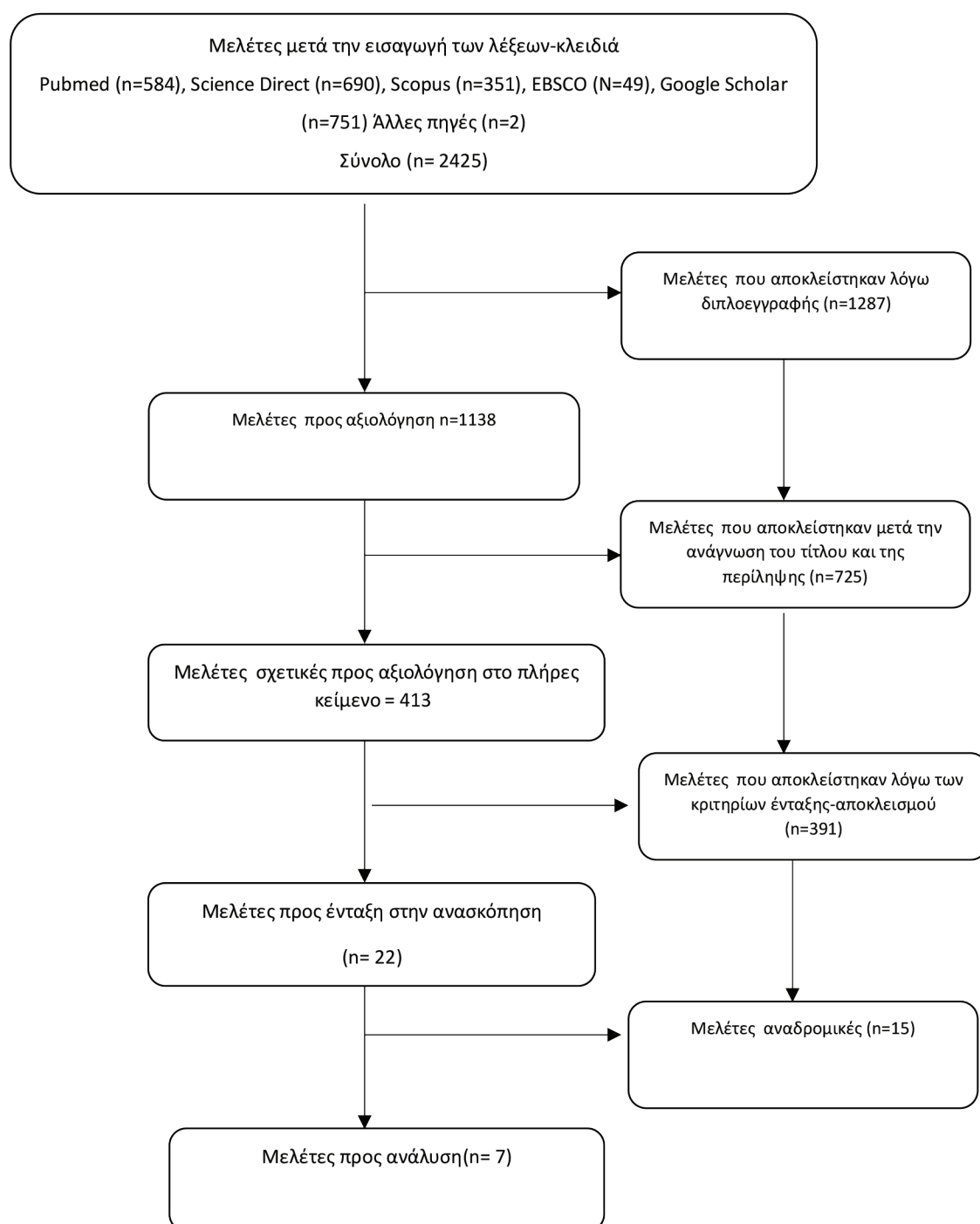
Η πλειοψηφία όπως αναφέρθηκε ήταν αναδρομικές μελέτες, με στοιχεία από τα αρχεία των ασθενών είτε αυτά ήταν χειρόγραφα είτε ηλεκτρονικά (Electronic Health Records, EHR). Οι αναδρομικές μελέτες είναι πιο εύκολες και χρησιμοποιούν μεγάλο αριθμό ασθενών αλλά έχουν μειονεκτήματα, όπως η απώλεια δεδομένων λόγω ελλιπούς καταγραφής και το ότι οι εκβάσεις είναι εκ των προτέρων γνωστές. Λόγω αυτών των μειονεκτημάτων επιλέχθηκε να ενταχθούν τελικά στην ανασκόπηση μόνο οι προοπτικές μελέτες αφού έχουν μικρότερη πιθανότητα συστηματικού σφάλματος σε σχέση με τις αναδρομικές⁴². Οι 7 προοπτικές μελέτες αναλύονται στον πίνακα 1.

Από την ανάλυση που έγινε παρατηρήθηκε μεγάλη ετερογένεια στον σχεδιασμό των μελετών. Αρχικά, αρκετές μελέτες συγκρίνοντας τις κλίμακες χρησιμοποιούσαν διαφορετικά κατώφλια^{21,22}, ενώ αλλού δεν αναφέρονταν καν αυτά τα κατώφλια^{20,23}. Επίσης, η επιλογή των ασθενών με υποψία λοίμωξης γίνονταν με διαφορετικά κριτήρια και δεν χρησιμοποιούνταν πάντα η γνώμη του ειδικού (ιατρού ή νοσηλεύτη) που εξέταζε τον ασθενή στη διαλογή. Ετερογένεια παρουσίασε και η στιγμή μέτρησης των κλιμάκων, αφού αυτή δεν γινόταν πάντα με την άφιξη του ασθενούς στο ΤΕΠ, αλλά γινόταν και αργότερα στη διάρκεια παραμονής στο ΤΕΠ. Κάποιες μελέτες έκαναν επαναλαμβανόμενες μετρήσεις και κατέγραφαν τη χειρότερη²⁶, ενώ σε άλλες δεν αναφερόταν καθόλου ή ήταν ασαφής η στιγμή της μέτρησης^{20,23-25}. Όσον αφορά τα αποτελέσματα, σε γενικές γραμμές, την καλύτερη ευαισθησία στη θνητότητα είχε η SIRS, ακολουθούμενη από τη NEWS/NEWS2 ενώ η qSOFA υπερτερούσε στην ειδικότητα της θνητότητας ακολουθούμενη από τη NEWS/NEWS2. Σχεδόν όλες οι μελέτες συστήνουν τη NEWS/NEWS2 ως καταλληλότερη κλίμακα για την έγκαιρη ανίχνευση των ασθενών με κίνδυνο για κακή έκβαση λόγω λοίμωξης. Τα συμπεράσματα αυτά είναι επισφαλής αφού όπως ήδη αναφέρθηκε υπήρχε μεγάλη ετερογένεια στο σχεδιασμό των μελετών.

Συζήτηση

Συζητώντας τα αποτελέσματα της συγκεκριμένης οριοθετημένης ανασκόπησης με τα αποτελέσματα άλλων αντίστοιχων συστηματικών μελετών, όπως του Sabir et al⁴³, παρατηρήθηκε επίσης ετερογένεια στον ορισμό της σήψης, στα κατώφλια των κλιμάκων και στις εκβάσεις. Η δυνατότητα επιλογής μιας κλίμακας δεν είναι εφικτή, αναφέρουν οι συγγραφείς της μελέτης

ΣΧΗΜΑ 1. Διάγραμμα ροής



Πίνακας 1. Προοπτικές μελέτες σύγκρισης των κλιμάκων

Συγγραφείς, Έτος, Τόπος	Κλιμακας σύγκριση/όρια	Αρ. Ασθενών/ νοσοκομείων	Ορισμός λοιμώξης	Ώρα μέτρησης κλιμάκων	Κύρια έκβαση	Ευαισθησία %	Ειδικότητα %	AUROC, PPV, NPV εκβάσεων	Συμπεράσματα/ σχόλια
Asijiet et al., 2021, Ολλανδία, Νοέμβριος 2016-Μάιος 2018	SIRS ≥2 NEWS ≥3 NEWS ≥5 qSOFA ≥2	1328/3 νοσο- κομεία	Γνώμη ειδικού (ιατρός ή νοσηλεύτης)	Άφιξη στο TEΠ	Θνητότητα 30 ημερών	Θνητότητα NEWS 41 qSOFA 22	Θνητότητα NEWS 73 qSOFA 89	AUROC Θνητότητας NEWS 0.740 qSOFA 0.689, NEWS 0.643 SIRS 0.586 PPV Θνητότητας NEWS 9.8% qSOFA 13.1% NEWS 5.6 NPV Θνητότητας NEWS 98.2% qSOFA 95.9% NEWS 95.5%	Συστήνουν το NEWS γιατί έχει την καλύτερη ισορροπία μεταξύ ευαισθησίας και ειδικότητας.
Szakmany et al., 2018, Ουαλία, 19 Οκτωβρίου 2016	SOFA >2 NEWS ≥6 qSOFA ≥2 SIRS ≥2	380/13 νοσο- κομεία	Ισχυρή υποψία λοιμώξης και NEWS ≥3 ή qSOFA ≥2	Ασαφές	Θνητότητα 30 ημερών, οργανική δυσλειτουργία ως SOFA >2	Θνητότητα qSOFA 22 NEWS 41	Θνητότητα qSOFA 85 NEWS 73	AUROC Θνητότητας SOFA 0.70 NEWS 0.59 AUROC οργανικής δυσλειτουργίας SOFA 0.950 NEWS 0.694 qSOFA 0.668 SIRS 0.508 NPV Θνητότητας SOFA 89 NEWS 73 qSOFA 57 SIRS 55	Η μελέτη ολοκληρώθηκε σε ένα 24ωρο και περιλάμβανε και κλινικά τμήματα. SOFA και NEWS ≥6 υπερτερούν των qSOFA και SIRS
Zonneveld et al., 2022, Ολλανδία, Μάρτιος 2016-Ιούλιος 2020	qSOFA NEWS SIRS Τα κατώφλια των κλιμάκων δεν προσδιορίζονται.	1750/1 νοσο- κομείο	Πυρετός ≥38 ή υποψία λοιμώξης βάσει γνώμης ειδικού	Στην άφιξη και 30' μέχρι τις 4 ώρες.	Κλινική επιδείνωση ως πολυοργανική ανεπάρκεια σε 72 ώρες	Κλινικής επιδείνωσης NEWS 0.62 qSOFA 0.60 SIRS 0.59	Θνητότητα qSOFA 85 NEWS 73 qSOFA 57 SIRS 55	AUROC κλινικής επιδείνωσης NEWS 0.62 qSOFA 0.60 SIRS 0.59	Το NEWS υπερτερεί των qSOFA και SIRS στην πρόγνωση επιδείνωσης, ειδικά 1 ώρα μετά την αρχική εκτίμηση.

Συγγραφέας, Έτος, Τόπος	Κλίμακες σύγκρισης/όρια	Αρ. Ασθενών/ νοσοκομείων	Ορισμός υποψίας λοιμώξης	Ώρα μέτρησης κλιμάκων	Κύρια έκβαση	Ευαισθησία %	Ειδικότητα %	AUROC, PPV, NPV εκβάσεων	Συμπεράσματα/ σχόλια
Freund et al., 2017, Γαλλία, Ισπανία, Βέλ- γιο, Ελβετία, Μάιος-Ιούνιος 2016 (4 μήνες)	qSOFA≥2 SIRS≥2 SOFA>2	879/30 νοσο- κομεία	Υποψία λοιμώξης βάσει γνώμης ειδικού	Η χειρότερη τιμή κατά την παραμονή στο ΤΕΠ.	Νοσοκομειακή θνητότητα στις 28 ημέρες	Θνητότητα qSOFA70 SOFA 73 SIRS 93	Θνητότητα qSOFA 79 SOFA 70 SIRS 27	AUROC θνητότητας qSOFA 0.80 SIRS 0.65 SOFA 0.77	Το qSOFA υπερτερεί στη διαγνωστική ακρίβεια που αφορά τη θνητότητα.
Verma et al., 2023, Ινδία, Ιούλιος 2021-Δε- κέμβριος 2021	NEWS2 qSOFA, Δεν δίνει τα όρια που τέθηκαν	373 σηπτικοί ασθενείς/1 νοσοκομείο	Υποψία λοιμώξης με SIRS ≥2	Δεν αναφέρεται	Θνητότητα	Θνητότητα NEWS2 83.21 qSOFA 77	Θνητότητα NEWS2 57.44 qSOFA 42	AUROC θνητότητας NEWS2 0.781 qSOFA 0.729 PPV θνητότητας NEWS2 51.42 qSOFA 42.26	Το NEWS2 υπερτερεί στην πρόγνωση θανάτου. Τα αποτελέσματα αφορούν μόνο τους ασθενείς που εμφάνισαν σήψη.
Oduncu et al., 2021, Τουρκία, Σεπτέμβριος 2018-Ιανου- άριος 2019	qSOFA≥2 SIRS≥2 MEWS≥5	463/1	Ασθενείς με ισχυρή υποψία λοιμώξης για την οποία λάμβαναν αντιβιοτικά και έγιναν καλλιέργειες	Ασαφές	Θνητότητα 30 ημερών σχετιζόμενη με τη σήψη	Θνητότητα σήψης NEWS 77.39 qSOFA 39.29 SIRS 82.14	Θνητότητα σήψης NEWS 64.64 qSOFA 91.3 SIRS 29.55	PPV θνητότητα σήψης NEWS 32.66 qSOFA 49.25 SIRS20.54 NPV θνητότητα σήψης NEWS 92.8 qSOFA 87.12 SIRS88.19 PPV Διάγνωση σήψης NEWS 83,92 qSOFA 98,51 SIRS 66,07 NPV Διάγνωση σήψης NEWS 54,55 qSOFA 44,19 SIRS 48,82	Η μοναδική μελέτη που μέτρησε ως έκβαση τη διάγνωση της σήψης. NEWS και qSOFA υπερτερούν του SIRS με το NEWS να έχει καλύτερη ευαισθησία και ειδικότητα.
Shiraishi et al., 2021, Ιαπωνία,	qSOFA≥2 SIRS≥2	1040/34 νοσοκομεία	Υποψία λοιμώξης	Ασαφές	Θνητότητα	qSOFA 0.55 SIRS 0.88	qSOFA 0.65 SIRS 0.14	PPV θνητότητας qSOFA 0.64 SIRS 0.52	qSOFA υπερτερεί του SIRS παρά τη χαμηλή ειδικότητα που εμφανίζει

που αναφέρθηκε, αλλά παρατηρούν ότι στα καθιερωμένα κατώφλια των κλιμάκων η NEWS έχει καλύτερη ευαισθησία και η qSOFA καλύτερη ειδικότητα.

Στην ανασκόπηση των Uffen et al⁴⁴, το συμπέρασμα ήταν ότι τα χρησιμοποιούμενα εργαλεία πάσχουν από χαμηλή ειδικότητα και αυτό οδηγεί το προσωπικό σε alert fatigue (κόπωση εγρήγορσης) και σε υπερβολικές και αχρείαστες παρεμβάσεις στους ασθενείς.

Σε άλλη μεγάλη ανασκόπηση 124 μελετών⁴⁵ σε ΤΕΠ και κλινικά τμήματα, το γενικό συμπέρασμα ήταν ότι κανένα εργαλείο δεν είναι ιδανικό, αλλά με βάση την αποτελεσματικότητα και την ευκολία εφαρμογής, προτείνεται το qSOFA σε συνδυασμό με το γαλακτικό οξύ (LqSOFA).

Η μελέτη των Adegbite et al⁴⁶ έγινε σε ΤΕΠ αλλά και σε κλινικά τμήματα, σε χώρες μεσαίου και χαμηλού εισοδήματος. Η πρόγνωση της θνητότητας των υπαρχόντων εργαλείων, συμπέραναν ότι κυμαίνεται από μικρή ως μέτρια. Η ευαισθησία της qSOFA φαίνεται να είναι μεγαλύτερη σε χώρες με χαμηλό-μεσαίο εισόδημα, συγκρινόμενη με τις χώρες υψηλού εισοδήματος. Συμπεραίνουν τελικά, ότι η αξιολόγηση των ασθενών πρέπει να γίνεται σε 2 στάδια: αρχικά να αξιολογούνται οι ασθενείς με το SIRS και κατόπιν να αξιολογούνται βάσει των υπόλοιπων κλιμάκων για τις περαιτέρω αποφάσεις αντιμετώπισης των ασθενών.

Η συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση των Zhang et al⁴⁷ που αφορούσε ασθενείς εκτός της ΜΕΘ, συμπέρανε ότι η NEWS αν και έχει καλή προγνωστική ακρίβεια στη θνητότητα των ασθενών εκτός ΜΕΘ, υπολείπεται σε ευαισθησία και ειδικότητα της qSOFA και θα πρέπει να χρησιμοποιείται περισσότερο ως εργαλείο συνεχούς παρακολούθησης παρά ως μεμονωμένο εργαλείο έγκαιρης ανίχνευσης ασθενών με λοίμωξη.

Η μοναδική συστηματική ανασκόπηση που σύγκρινε αποκλειστικά προοπτικές μελέτες στο ΤΕΠ (που απασχόλησε και την παρούσα μελέτη), ήταν των Ruan et al⁴², στην οποία έγινε και μετα-ανάλυση, παρόλη τη δυσκολία της λόγω της ετερογένειας των

μελετών. Η σύγκριση έγινε μόνο για τις κλίμακες qSOFA και SIRS και καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι η qSOFA έχει πολύ καλή ειδικότητα στην πρόγνωση της θνητότητας αλλά μειονεκτεί σε ευαισθησία. Η ευκολία συμπλήρωσης της κλίμακας qSOFA, την καθιστά παρόλα αυτά χρήσιμη στους ασθενείς των ΤΕΠ, αλλά η κλίμακα SIRS δεν μπορεί να αντικατασταθεί πλήρως ακόμα, δεδομένης της χαμηλής ευαισθησίας της qSOFA.

Συμπεράσματα

Συνοπτικά, από την οριοθετημένη ανασκόπηση που έγινε και από τα αποτελέσματα άλλων ανασκοπήσεων, τα βασικά συμπεράσματα που προκύπτουν είναι τα εξής:

α) Υπάρχει πολύ μεγάλη ετερογένεια στον σχεδιασμό των μελετών σε όλα τα στάδιά τους, καθιστώντας σχεδόν αδύνατη τη διεξαγωγή αξιόπιστων μετα-αναλύσεων,

β) Οι μελέτες είναι κυρίως αναδρομικές, με αυξημένη την πιθανότητα συστηματικών σφαλμάτων,

γ) Η κλίμακα qSOFA εμφανίζει μεγάλη ειδικότητα στην πρόγνωση της ενδονοσοκομειακής θνητότητας αλλά πολύ χαμηλή ευαισθησία, με αποτέλεσμα να της διαφεύγουν σηπτικοί ή ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο θανάτου οφειλόμενου σε λοίμωξη,

δ) Η κλίμακα NEWS/NEWS2 έχει πολύ καλή ευαισθησία στην πρόγνωση της ενδονοσοκομειακής θνητότητας αλλά έχει χαμηλότερη ειδικότητα από αυτή της qSOFA,

ε) Με όλους τους περιορισμούς που αναφέρθηκαν, οι έρευνες προτείνουν προς το παρόν τη χρήση της NEWS/NEWS2 αφού συγκεντρώνει τα περισσότερα πλεονεκτήματα,

στ) Το ζήτημα της δυνατότητας δημιουργίας ιδανικού εργαλείου έγκαιρης ανίχνευσης ασθενών με υποψία λοίμωξης που βρίσκονται σε κίνδυνο, παραμένει ακόμα ανοικτό.

Δήλωση Αντικρουόμενων Συμφερόντων:

Οι συγγραφείς δηλώνουμε ότι δεν υπάρχουν αντικρουόμενα συμφέροντα που δυνητικά θα μπορούσαν να επηρεάσουν την αξιολόγηση της εργασίας μας.

ABSTRACT

Comparison of qSOFA, SIRS, MEWS, NEWS/NEWS2 scales in their diagnostic and prognostic value for sepsis in ED patients with infection or suspected infection: A scoping reviewDimitrios Xythalis¹, Vassiliki Karra², Styliani Tziaferi³¹Nurse, MSc, Med, Infection Control, Sismanoglio General Hospital of Athens,²MSc, MHCM, PhD. Sismanoglio General Hospital of Athens³Associate Professor- Nursing Department University of Peloponnese.

Introduction: Sepsis is a significant cause of hospitalization, morbidity, and mortality and its early diagnosis is fundamental in its outcome. Sepsis-3 suggested the use of the qSOFA scale as a prognostic indicator in patients with sepsis, while the revised 2021 guidelines do not recommend qSOFA as a single screening tool compared to the other scales.

Purpose: The purpose of the present study was to compare qSOFA, SIRS, NEWS2, MEWS scales for their diagnostic and prognostic value in sepsis, among adult patients with infection or suspected infection in the ED.

Material and Method: A scoping review of published studies was conducted, involved ED adult patients with suspected infection, and mortality, ICU admission, diagnosis of sepsis and/or septic shock as studied outcomes. The PubMed, ScienceDirect, Scopus, EBSCO, and Google Scholar literature databases were searched since January 2016 to May 2023.

Results: Of the initial 2425 studies retrieved, 413 were screened for full text after removing duplicates and reading the title and abstract. High heterogeneity was observed in the design of the studies, concerned different scales thresholds, selection of different patient populations, and scale measurement time. Scales were compared directly with each other, in combination with biomarkers, with modified scales, or with tools of modern technology (e.g. machine learning). SIRS had the best sensitivity in mortality, followed by NEWS/NEWS2 while qSOFA was superior in mortality specificity followed by NEWS/NEWS2.

Conclusions: Despite the design heterogeneity of the studies, which may limit reliable conclusions, the use of NEWS/NEWS2 is more often recommended, since it is overall superior to other scales in its predictive and diagnostic value. The question of creating an ideal tool for the early patient-at-risk detection with suspected infection, remains unresolved.

Keywords: Sepsis, emergency, qSOFA, outcome, screening tools, SIRS, EWS, NEWS2, MEWS

✉ **Corresponding Author:** Dimitrios Xythalis, tel.: 210 6095 758, 69445 72971, e-mail: dixyth@gmail.com

Βιβλιογραφία

1. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA 2016, 315(8):801-810.
2. Freund Y, Lemachatti N, Krastinova E, Van Laer M, Claessens Y-M, 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(3):301-308.
3. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. Definitions for Sepsis and Organ Failure and Guidelines for the Use of Innovative Therapies in Sepsis. Chest 1992, 101:6.
4. SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS. International Sepsis Definitions Conference 2001 International Sepsis Definitions Conference. Intensive Care Med, 2003, 29:530-538.
5. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. Crit Care Med 2017, 45:486-552.
6. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA 2016, 315(8):762-774.
7. Stenhouse C, Coates S, Tivey M, Allsop P, Parker T. Prospective evaluation of a modified Early Warning Score to aid earlier detection of patients developing critical illness on a general surgical ward. BJA 2000, 84(5):663.
8. Gardner-thorpe J, Wrightson J, Walsh S, Keeling N. Ann R Coll Surg Engl 2006, 88:571-575.
9. Royal College of Physicians. National Early Warning Score (NEWS) 2: Standardising the assessment of acute-illness severity in the NHS. Updated report of a working party. London: RCP, 2017.
10. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. Intensive Care Medicine 2021, 47:1181-1247.
11. Arksey H, O'Malley L. Scoping studies: towards a methodological framework. International Journal of Social Research Methodology 2005, 19-32.
12. PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR):

- Checklist and Explanation Ann Intern Med. 2018; 169:467-473.
13. Rodriguez RM, Greenwood JC, Nuckton TJ, Darger B, Shofer FS, Troeger D, et al. Comparison of qSOFA with current emergency department tools for screening of patients with sepsis for critical illness. Emerg Med J 2018, 35:350-356.
 14. Sinto R, Suwanto S, Lie KC, Harimurti K, Widodo D, Pohan HT. Emerg Med J 2020, 0:1-7.
 15. Durantez-Fernandez C, Martín-Conty JL, Begona PL, Vil-lamo MAC, Clara MM, Antonio Vinuela A, et al. Australian Critical Care 2022, 35: 677-683.
 16. Castillo JG, Wilson DC, Clemente-Callejo C, Román F, Bardés-Robles I, Jiménez I, et al. Critical Care 2019, 23:335.
 17. Songsangjinda T, Khwannimit B, Comparison of severity score models based on different sepsis definitions to predict in-hospital mortality among sepsis patients in the Intensive Care Unit. Med Intensiva. 2020, 44(4):226--232.
 18. Graham CA, Leung YL, Long Lo RS, Yeung CY, Chan SY, Hung KKC. NEWS and qSIRS superior to qSOFA in the prediction of 30-day mortality in emergency department patients in Hong Kong. Annals of Medicine 2020, 52 (7): 403-412.
 19. Delahanty RJ, Alvarez J, Flynn LM, Sherwin RL, Jones SS. Development and Evaluation of a Machine Learning Model for the Early Identification of Patients at Risk for Sepsis. Annals of Emergency Medicine 2019, 73 (4): 334-344.
 20. Zonneveld LEEC, van Wijk RJ, Olgers TJ, Bouma HR, ter Maaten JV. Prognostic value of serial score measurements of the national early warning score, the quick sequential organ failure assessment and the systemic inflammatory response syndrome to predict clinical outcome in early sepsis. European Journal of Emergency Medicine 2022, 29:348-356.
 21. Azijli A, Minderhoud T, Mohammadi P, Dekker R, V Brown V, Attaye T, et al. A prospective, observational study of the performance of MEWS, NEWS, SIRS and qSOFA for early risk stratification for adverse outcomes in patients with suspected infections at the emergency department. Acute Medicine 2021, 20(2): 116-124.
 22. Szakmany T, Pugh R, Kopczynska M, Lundin RM, Sharif B, Morgan P, et al. Defining sepsis on the wards: results of a multi-centre point-prevalence study comparing two sepsis definitions. Anaesthesia 2018, 73: 195-204.
 23. Verma A, Farooq A, Jaiswal S, Haldar M, Sheikh WR, Khanna P, et al. National Early Warning Score 2 is superior to quick Sequential Organ Failure Assessment in predicting mortality in sepsis patients presenting to the emergency department in India: A prospective observational study. Int J Crit Illn Inj Sci 2023, 13(1): 26-31.
 24. Oduncu AF, Kıyan GS, Yalçınlı S. Comparison of qSOFA, SIRS, and NEWS scoring systems for diagnosis, mortality, and morbidity of sepsis in emergency department. American Journal of Emergency Medicine 2021, 48: 54-59.
 25. Shiraishi A, Gando S, Abe T, Kushimoto S, Mayumi T, Fujishima S. Quick sequential organ failure assessment versus systemic inflammatory response syndrome criteria for emergency department patients with suspected infection. Scientific Reports 2021, 11: 53-47.
 26. Freund Y, MD, 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(3): 301-308.
 27. McGrath SP, Perreard I, MacKenzie T, Calderwood M. Improvement of sepsis identification through multi-year comparison of sepsis and early warning scores. American Journal of Emergency Medicine 2022, 51:239-247.
 28. Usman OA, Usman AA, Ward MA. Comparison of SIRS, qSOFA, and NEWS for the early identification of sepsis in the Emergency Department. American Journal of Emergency Medicine 2019, 37:1490-1497.
 29. Brink A, Alisma J, Johannes R, CG Verdonschot, Petronella P, Rood M, et al. Predicting mortality in patients with suspected sepsis at the Emergency Department; A retrospective cohort study comparing qSOFA, SIRS and National Early Warning Score. PLOS ONE 2019, 25, 1-14.
 30. Goulden R, Hoyle MC, Monis J, Railton D, Riley V, Martin P, et al. qSOFA, SIRS and NEWS for predicting in-hospital mortality and ICU admission in emergency admissions treated as sepsis. Emerg Med J 2018, 35:345-349.
 31. Haydar S, Spanier M, Weems P, Wood S, Strout T. Comparison of QSOFA score and SIRS criteria as screening mechanisms for emergency department sepsis. American Journal of Emergency Medicine 2017, 35:1730-1733.
 32. Gando S, Shiraishi A, Abe T, Kushimoto S, Mayumi T, Fujishima S, et al. The SIRS criteria have better performance for predicting infection than qSOFA scores in the emergency department. Scientific Reports 2020, 10:8095.
 33. Park HK, Kim WY, Kim MC, Jung W, Ko BS. Quick sequential organ failure assessment compared to systemic inflammatory response syndrome for predicting sepsis in emergency department. Journal of Critical Care 2017 42:12-17.
 34. JAAM Sepsis Registry (JAAMSR) Study Group. Assessment of mortality by qSOFA in patients with sepsis outside ICU: A post hoc subgroup analysis by the Japanese Association for Acute Medicine Sepsis Registry Study Group. J Infect Chemother 2017.
 35. van der Woude SW, van Doormaal FF, Hutten BA, Nellen FJ, Holleman F. Classifying sepsis patients in the emergency department using SIRS, qSOFA or MEWS. The Netherlands Journal of Medicine 2018, 76(4):158-166.
 36. Rodriguez RM, Greenwood JC, Nuckton TJ, Darger B, Shofer FS, Troeger D, et al. Comparison of qSOFA with current emergency department tools for screening

- of patients with sepsis for critical illness. *Emerg Med J* 2018, 35:350–356.
37. Henning DJ, Puskarich MA, Self WH, Howell MD, Donni-
no MW, Yealy DM, et al. An Emergency Department Val-
idation of the SEP-3 Sepsis and Septic Shock Definitions
and Comparison With 1992 Consensus Definitions. *Annals of Emergency Medicine* 2017, 70(4):544-552.
 38. April MD, Aguirre J, Tannenbaum LI, Moore T, Pingree A,
Thaxton RE, et al. Sepsis Clinical Criteria In Emergency
Department Patients Admitted To An Intensive Care
Unit: An External Validation Study Of Quick Sequential
Organ Failure Assessment. *The Journal of Emergency
Medicine* 2017, 52(5):622–631.
 39. Churpek MM, Snyder A1, Han X, Sokol S, Pettit N3, How-
ell MD, et al. Quick Sepsis-related Organ Failure Assess-
ment, Systemic Inflammatory Response Syndrome, and
Early Warning Scores for Detecting Clinical Deteriora-
tion in Infected Patients outside the Intensive Care Unit.
Am J Respir Crit Care Med 2017, 195(7):906–911.
 40. Chen FC, Kung CT, Cheng HH, Cheng CY, Tsaia TS, Hsiao
SY, et al. Quick Sepsis-related Organ Failure Assessment
predicts 72-h mortality in patients with suspected in-
fection. *European Journal of Emergency Medicine* 2019,
26(5):323-328.
 41. Williams JM, Greenslade JH, McKenzie JV, Chu K, Brown
AFT, Lipman J. Systemic Inflammatory Response Syn-
drome, Quick Sequential Organ Function Assessment,
And Organ Dysfunction: Insights from A Prospective
Database of Ed Patients with Infection. *Chest* 2017,
151(3):586-596.
 42. Ruan H, Ke D, Liao D. Prognostic Accuracy of qSOFA and
SIRS for Mortality in the Emergency Department: A Me-
ta-Analysis and Systematic Review of Prospective Stud-
ies. *Hindawi Emergency Medicine International* 2022,
1802707:1-11.
 43. Sabir L, Ramlakhan S, Goodacre S. Comparison of qSO-
FA and Hospital Early Warning Scores for prognosis in
suspected sepsis in emergency department patients : a
systematic review. *Emergency Medicine Journal* 2021,
39(4):284-294.
 44. Uffen JW, Oosterheert JJ, Schweitzer VA, Thursky K, Kaas-
jager HAH, Ekkelenkamp MB. Interventions for rapid rec-
ognition and treatment of sepsis in the emergency de-
partment: a narrative review. *Clinical Microbiology and
Infection* 2021, 27:192-203.
 45. Kumar A, Abbenbroek B, Delaney A, Hammond N, Grat-
tan S, Finfer S. Sepsis triggers and tools to support early
identification in healthcare settings: An integrative re-
view. *Australian Critical Care* 2023, 36(6):1117-1128.
 46. Adegbite BR, Edoa JR, Ndzebe Ndoumba WF, Dimessa
Mbadinga LB, Mombo-Ngoma G, Jacob ST, et al. A com-
parison of different scores for diagnosis and mortality
prediction of adults with sepsis in Low-and-Middle-In-
come Countries: a systematic review and meta-analysis.
E Clinical Medicine 2021 42:101 184.
 47. Zhang K, Zhang X, Ding W, Xuan N, Tian B, Huang T, et al.
National Early Warning Score Does Not Accurately Pre-
dict Mortality for Patients With Infection Outside the In-
tensive Care Unit: A Systematic Review and Meta-Analy-
sis. *Frontiers in Medicine* 2021, 8: 704358.