# Liste de contrôle de l'Association canadienne des médecins d'urgence concernant le traitement de la sepsie: optimisation de la prise en charge de la sepsie au sein des services des urgences canadiens

Dr Dennis Djogovic; Dr Robert Green; Dr Robert Keyes; Dr Sara Gray; Dr Robert Stenstrom; David Sweet; Dr Jonathan Davidow; Dr Edward Patterson; Dr David Easton; Dr Shavaun MacDonald; Jonathan Gaudet; Dr Michael R. Kolber; Dr David Lechelt; Dr Daniel Howes, au nom du Critical Care Practice Committee de l'ACMU

## RÉSUMÉ

**Objectif:** Les directives de l'Association canadienne des médecins d'urgence (ACMU) relatives à la sepsie, créées par le Critical Care Practice Committee de l'ACMU (C4) et publiées dans le *Canadian Journal of Emergency Medicine* (*CJEM*), constituent la plus importante publication consacrée à la prise en charge de la sepsie au sein des services des urgences (SU) canadiens. Notre intention consistait à identifier lesquels, parmi les éléments de prise en charge proposés dans ce document, sont spécifiquement nécessaires au sein du SU et de présenter ensuite ces éléments sous la forme d'une liste de contrôle à plusieurs niveaux pouvant être utilisée par n'importe quel praticien d'un SU canadien.

**Méthodes:** Les points pratiques de la publication du *CJEM* consacrée à la sepsie ont été identifiés afin de générer une liste pratique en plusieurs points. Les membres du C4 ont ensuite eu recours, de mai à octobre 2009, à une procédure de consensus selon la technique Delphi, par courriel, en vue de créer une liste de contrôle à plusieurs niveaux relatives aux éléments de la prise en charge de la sepsie pouvant ou non être assurés au sein d'un SU canadien lors de la prise en charge d'un patient victime d'un choc septique. Cette liste de contrôle a ensuite été évaluée en vue de son utilisation par le biais d'un questionnaire adressé à des praticiens de SU travaillant dans divers contextes (SU rural, SU communautaire, SU tertiaire), cela de juillet à octobre 2010.

**Résultats:** Vingt éléments de la prise en charge de la sepsie ont été identifiés dans les directives de l'ACMU relatives à la sepsie. Quinze éléments ont été jugés nécessaires pour la prise en charge dans le cadre d'un SU. On a ensuite créé deux niveaux de liste de contrôle pouvant être utilisés dans un SU canadien. La plupart des médecins urgentistes travaillant dans des centres de soins communautaires et tertiaires ont pu réaliser toutes les parties de la liste de contrôle de niveau I pour le sepsis. Les centres ruraux rencontrent souvent des difficultés en ce qui concerne la possibilité d'obtention d'un dosage du lactate valeurs et d'un accès veineux central. Un grand nombre d'éléments de la liste de contrôle de niveau II pour le sepsis n'ont pas pu être réalisés en dehors des SU de centres de soins tertiaires.

**Conclusion:** La prise en charge de la sepsie fait toujours partie intégrante et constitue un élément majeur du domaine des SU. Les points pratiques pour la prise en charge de la sepsie qui requièrent un monitorage spécialisé et des techniques invasives sont souvent limités aux SU de soins tertiaires plus importants et, bien que bon nombre de corps médicaux soulignent leur importance, ne peuvent pas raisonnablement être attendus dans tous les centres. Lorsque les ressources d'un centre limitent la prise en charge du patient, un transfert peut s'avérer nécessaire.

La prise en charge de la sepsie au sein du service des urgences (SU) est importante et diminue la mortalité. Il est possible d'améliorer la qualité de cette prise en charge par l'utilisation de protocoles ou de directives concernant la sepsie.[1–4] C'est dans ce but que les directives de l'Association canadienne des médecins d'urgence (ACMU) relatives à la sepsie ont été publiées en 2008.[5] Bien qu'elles visent à fournir un guide de prise en charge exhaustif et à présenter les techniques de prise en charge les plus récentes, certains ont demandé une forme plus conviviale.[6] Par ailleurs, la question de savoir si une prise en charge spécialisée invasive est nécessaire au sein du SU demeure controversée.[7] La prise en

**Adresse de correspondance:** Dr Dennis Djogovic, Office 1G1.59, Walter MacKenzie Health Sciences Centre, 8440-112 Street, Edmonton AB, T6G 2B7; djogovic@ualberta.ca.

Cet article a été examiné par un comité de lecture.

© Association canadienne des médecins d'urgence *CJEM* 2012;14(1):40-44 DOI 10.2310/8000.2011.110610F

charge au sein des SU canadiens varie selon l'endroit où se trouve le patient, l'accès à des soins tertiaires, le volume du SU, le moment d'intervention, et l'accès du praticien à des compétences et à des possibilités en termes de traitement et/ou de monitorage.[8] À l'heure actuelle, il n'existe aucune publication ayant tenté de présenter des protocoles de prise en charge de la sepsie basés sur les ressources disponibles au sein des différents types de SU.

Pour répondre aux besoins de tous les médecins urgentistes canadiens, le Critical Care Practice Committee de l'ACMU (C4) s'est efforcé, à partir des directives de l'ACMU sur la sepsie qu'il avait précédemment créées, de compiler deux listes de contrôle d'éléments de prise en charge. Même si tous les éléments sont considérés comme nécessaires à une prise en charge optimale de la sepsie, le fait de disposer de deux listes de contrôle avec un niveau de prise en charge croissant doit permettre aux médecins de n'importe quel SU canadien d'utiliser la liste de contrôle la mieux adaptée aux capacités et aux ressources dont ils disposent. La prise en charge de la sepsie au sein d'un SU doit être de courte durée (< 6 heures) et viser à assurer un transfert rapide vers le lieu le plus approprié pour la poursuite du traitement (par exemple salle d'opération, hôpital tertiaire, unité de soins intensifs [USI]). Les éléments restants ont été considérés comme étant surtout importants dans le cadre de la prise en charge des patients hospitalisés.

## MÉTHODES

Les membres du C4 sont 11 médecins qui pratiquent la médecine d'urgence dans des hôpitaux qui diffèrent par leur taille, leur localisation, et leur niveau de prise en charge spécialisée et qui ont tous un intérêt majeur ou une formation dans le domaine des soins intensifs. Le président du C4 a créé les listes de contrôle, compilé les résultats, et présenté des rapports des résultats et commentaires à l'ensemble du groupe lors de chaque phase mais n'a participé ni au vote ni au choix des éléments de la liste de contrôle.

Le C4 a adopté la technique Delphi, une méthode de collecte de données couramment utilisée et largement admise pour la collecte des données des participants dans leur domaine de compétence, cela afin de garantir structure et crédibilité aux efforts visant à parvenir à un consensus. Créée dans les années 1950, la technique Delphi a été utilisée dans des domaines tels que la planification de programmes, l'évaluation des besoins, l'élaboration de politiques, et l'utilisation de ressources. Le but était de parvenir à un consensus d'opinion sur un point spécifique par le biais de multiples itérations de questionnaires.[9–11] Comme les membres du C4 sont répartis sur l'ensemble du territoire canadien, la technique Delphi a été jugée comme la plus à même de schématiser les opinions et expériences collectives de ces divers groupes.

Vingt éléments ont été identifiés dans le document du C4 de l'ACMU consacré à la sepsie comme couvrant les options de prise en charge envisageables lors de sepsie sévère. Dans une première étape, le C4 a identifié les éléments devant faire partie de la prise en charge de base du patient septique au sein d'un SU. Un consensus était considéré comme atteint lorsque ≥ 80% des participants manifestaient leur accord. Pour répondre à la définition d'un SU, un service devait disposer d'un médecin présent sur place 24 heures sur 24 et assurer la prise en charge de la sepsie pendant une durée inférieure à 6 heures.

La procédure de consensus Delphi a été à nouveau utilisée pour identifier les éléments 1) raisonnablement envisageables dans n'importe quel SU canadien (niveau I) et 2) plus difficiles à réaliser au sein d'un SU mais devant être appliqués dans la mesure du possible (niveau II).

Après avoir créé ces deux niveaux successifs de liste de contrôle de prise en charge, on a demandé le concours de médecins de SU de divers horizons ne faisant pas partie du C4. Une enquête incluant un bref scénario décrivant le cas d'un patient victime d'un choc septique suivi des deux listes de contrôle d'éléments de prise en charge a été distribuée. Les médecins urgentistes ont été invités à identifier quels éléments de prise en charge ils étaient ou non à même d'effectuer au sein de leur institution, laquelle était identifiée comme un SU rural, un SU communautaire, ou un SU tertiaire. Les résultats ont ensuite été réunis de manière anonyme par le président du C4. Les définitions de SU rural, communautaire, et tertiaire ne dépendaient pas de critères stricts mais étaient considérés comme étant les suivantes: les SU ruraux étaient des services situés en dehors des limites des villes et ne disposant pas d'une USI, tandis que la distinction entre SU communautaire et tertiaire reposait sur la possibilité de disposer d'une gamme complète de soins de soutien (par exemple, USI, dialyse, cathétérisme cardiaque).

## RÉSULTATS

La première étape de la procédure de consensus Delphi a permis d'identifier dans le document publié dans le *Canadian Journal of Emergency Medicine*[5] 15 des 20 éléments de prise en charge de la sepsie qui doivent être assurés au sein d'un SU. L'un des cinq éléments restants, le contrôle de la glycémie, avait été initialement voté comme faisant partie des éléments de prise en charge au sein du SU. Les commentaires des membres votants ont cependant indiqué une absence de consensus à propos de cette conclusion. Une seconde série de questions portant sur ce point spécifique a eu pour résultat que cet élément a fait secondairement l'objet d'un consensus comme faisant partie des éléments de prise en charge après hospitalisation du patient.

La seconde étape de la procédure de consensus a démontré que, sur les 15 éléments de prise en charge principaux, 8 faisaient l'objet d'un consensus pour la liste de contrôle de niveau I (éléments devant raisonnablement être réalisés), tandis que 5 faisaient l'objet d'un consensus pour constituer la liste de contrôle de niveau II (éléments à s'efforcer de réaliser si possible). Deux éléments pour lesquels on n'est pas parvenu à un consensus pour l'une des deux listes de contrôle ont été placés par défaut dans la liste de contrôle de niveau II, amenant ainsi à sept le nombre d'éléments de prise en charge repris dans cette liste de contrôle (Tableau 1).

Après la fin de la procédure de consensus Delphi, on a compilé une liste de contrôle de traitement à plusieurs niveaux incluant 1) une définition de l'identification du patient septique, 2) une liste de contrôle de niveau I des éléments qu'il est raisonnablement possible de réaliser au sein d'un SU, et 3) une liste de contrôle de niveau II des éléments plus complexes mais nécessaires qu'il convient d'essayer de réaliser au sein du SU (Tableau 2).

Une fois les listes de contrôle finalisées, une enquête incluant un scénario descriptif reprenant le cas d'un patient et une liste des éléments de prise en charge de la sepsie a été distribuée à des médecins urgentistes. Ces médecins ont été invités à identifier quels éléments de prise en charge ils étaient à même de réaliser au sein de leur SU (rural, communautaire, ou tertiaire). Un total de 124 questionnaires ont été renvoyés: 20 par des médecins de SU ruraux, 23 par des médecins de SU communautaires, et 81 par des médecins de SU tertiaires. Tous les médecins travaillant dans des SU communautaires et tertiaires étaient à même de réaliser tous les éléments de la liste de contrôle de niveau I. Près de 100% des médecins de SU ruraux étaient à même de réaliser toutes les parties de la liste de contrôle de base à l'exception de l'obtention du dosage du lactate (6 sur 20, 30%) et de la mise en place d'une ligne d'accès veineux centrale (11 sur 20, 55%).

La plupart des éléments de la liste de contrôle de niveau II n'étaient pas réalisables par les médecins de SU ruraux ou communautaires. Tous les éléments de la liste de contrôle de niveau II étaient réalisables par plus de 80% des médecins de SU tertiaires mais même ces résultats n'étaient pas toujours réalisables au sein de tous les SU de prise en charge tertiaire (Tableau 3).

**Tableau 1. Résultats de la méthode consensuelle de Delphi**

| |
|---|
| Résultats de la visite 1: éléments de soins de la sepsie perçus comme étant des soins hospitaliers |
| Mise en place d'un cathéter artériel |
| Fourniture de protéine C activée recombinante |
| Ventilation en pression positive |
| Ventilation à un faible volume courant |
| Surveillance intensive du glucose |
| Résultats de la visite 2: éléments de soins de la sepsie perçus comme étant des soins d'urgence |
| A) Aide-mémoire niveau I: soins « raisonnablement exécutables » |
| Intubation trachéale au besoin |
| Pose d'une voie veineuse centrale au besoin |
| Réanimation hydrique agressive précoce |
| Administration de vasopresseurs pour obtenir une PAM > 65 mm Hg et une perfusion de l'organe cible |
| Concentrations sériques de lactate |
| Administration d'un antimicrobien moins de 60 min après un diagnostic d'infection |
| Antimicrobiens choisis en fonction des agents pathogènes probables, du patient, et de l'épidémiologie locale |
| Cultures microbiennes dès le diagnostic d'infection du patient, mais sans retarder le traitement |
| B) Aide-mémoire niveau II: objectifs de soins à « essayer d'atteindre si possible » |
| Surveillance de la pression veineuse centrale (PVC) |
| Saturation veineuse centrale en oxygène ($ScvO_2$) |
| Réanimation hydrique en fonction d'une PVC 8–12 mm Hg |
| Administration d'un inotrope pour atteindre une $ScvO_2$ > 70 % si le débit cardiaque est adéquat (PAM > 65 mm Hg, PVC 8–12 mm Hg, Hct > 30 %, et débit urinaire adéquat) |
| Transfusion sanguine pour atteindre PVC 8–12 mm Hg et $ScvO_2$ > 70 % du taux d'Hct cible > 30 % |
| Consensus non atteint, retour aux soins de niveau II par défaut |
| Tentative de contrôle de la source d'infection |
| Administration de stéroïdes aux patients ne réagissant pas à l'augmentation de volume et/ou à l'emploi d'un vasopresseur |

Hct = hématocrite; PAM = pression artérielle moyenne; SU = service d'urgence.

## DISCUSSION

La prise en charge de la sepsie demeure un sujet de premier plan dans la littérature consacrée aux soins

**Tableau 2. Aide-mémoire de l'ACMU pour le traitement des infections**

| | |
|---|---|
| Soupçonner une infection grave ou un choc septique chez un patient qui présente | |
| 1. Une source d'infection présumée ou confirmée | |
| 2. L'un ou l'autre de ce qui suit: | |
| a. PAS < 90 mm Hg après 1–2 L d'un cristalloïde administré rapidement | |
| b. Lactate > 4 mmol/L | |
| c. Survenue d'une nouvelle dysfonction | |
| Organique importante et mettre en place un aide-mémoire de l'ACMU pour le traitement des infections: | |
| Aide-mémoire niveau I: soins raisonnablement exécutables | Aide-mémoire niveau II: soins à « essayer d'effectuer si possible » |
| Intubation trachéale si besoin | Surveillance de la pression veineuse centrale |
| Accès par cathéter veineux central si besoin* | Saturation veineuse centrale en oxygène |
| Réanimation hydrique agressive précoce | Réanimation hydrique en fonction de la PVC 8–12 mm Hg |
| Administration d'un vasopresseur pour obtenir une PAM > 65 mm Hg et une perfusion de l'organe cible | Administration d'un inotrope pour obtenir une $ScvO_2$ > 70 % si le débit cardiaque est adéquat (PAM > 65 mm Hg, PVC 8–12 mm Hg, Hct > 30 %, et débit urinaire adéquat) |
| Concentrations sériques de lactate* | Transfusion sanguine pour obtenir une PVC de 8–12 mm Hg et $ScvO_2$ < 70 % du taux d'Hct cible > 30 % |
| Administration d'un antimicrobien moins de 60 min après un diagnostic d'infection | Tentative de contrôle de la source d'infection |
| Antimicrobien choisi en fonction des agents pathogènes probables, du patient, et de l'épidémiologie locale | Adminisration de stéroïdes chez les patients qui ne réagissent pas à l'augmentation de volume ou à l'usage d'un vasopresseur |
| Cultures microbiennes dès le diagnostic d'infection mais sans retarder le traitement | |

ACMU = Association canadienne des médecins d'urgence; Hct = hématocrite; PAM = pression artérielle moyenne; PAS = pression artérielle systolique; PVC = pression veineuse centrale; $ScvO_2$ = saturation veineuse centrale en oxygène; SU = service d'urgence.
*Des défis subsistent à l'égard d'une réussite au niveau national.

intensifs et à la médecine d'urgence. Le Critical Care Practice Committee de l'ACMU s'est efforcé de proposer non seulement des informations de pointe à l'intention des membres de l'ACMU mais également un outil pratique et une guidance sur la manière d'utiliser ces précieuses informations. Tout comme le Canada lui-même, les membres du C4 sont diversifiés et répartis sur un vaste territoire. Le recours à une technique Delphi et au courriel a permis à nos membres de créer un plan de prise en charge de la sepsie reposant sur un consensus basé sur les directives de l'ACMU relatives à la sepsie. Les directives de l'ACMU relatives à la sepsie ont été approuvées par l'ACMU et satisfont aux exigences strictes de l'instrument AGREE pour la création de directives.

L'échantillonnage de différents types de SU démontre que la réalisation de la liste de contrôle de niveau II n'est possible qu'au sein d'un SU tertiaire et que, même dans une telle infrastructure, elle peut s'avérer difficile. La liste de contrôle de niveau I est réalisable par presque tous les SU communautaires et tertiaires. Les SU ruraux peuvent parvenir à réaliser la plupart des éléments de la liste de contrôle de niveau I mais il existe un besoin flagrant pour un soutien administratif pour être à même d'obtenir un dosage précoce et fiable du lactate, ainsi que pour une assistance en vue d'obtenir les compétences techniques et le matériel nécessaires pour mettre en place de manière fiable une ligne veineuse centrale. Tant que ces deux éléments ne sont pas réalisés, la reconnaissance d'une sepsie demeure un obstacle majeur, de même que la stabilisation du patient avant son transfert. C'est la raison pour laquelle le dosage du lactate et la mise en place d'une ligne veineuse centrale restent dans la liste de contrôle de niveau I mais sont accompagnés d'un astérisque pour rappeler que même ces éléments ne sont pas encore réalisables partout au niveau national. Comme la plupart des médecins urgentistes canadiens travaillent en dehors du cadre d'un établissement de soins tertiaires, cette création d'une série de listes de contrôle à plusieurs niveaux offre à tous les médecins de SU la possibilité de traiter de manière adéquate leurs patients en choc septique tout en tenant compte des différences réalistes qui existent parmi les environnements de SU.

Depuis la publication des directives de l'ACMU relatives à la sepsie, d'autres études à grande échelle sur la sepsie ont été publiées[12–14] et de nombreuses autres sont en cours.[7] Nous n'avons pas abordé spécifiquement ces études plus récentes puisque notre intention était de proposer un moyen de mettre en application de manière pratique les directives de l'ACMU relatives à la sepsie. Comme la prise en charge de la sepsie sera amenée à évoluer au cours des années à venir, tant les directives de l'ACMU relatives à la sepsie que les listes de contrôle devront être revues. Le lecteur doit savoir que les listes de contrôle sur le sepsis ne classent pas les éléments en fonction de leur importance, puisque même l'ensemble de la littérature consacrée à la sepsie s'est avérée incapable d'y parvenir.

**Tableau 3. Résultats du questionnaire sur l'infection**

| Compte tenu du temps approprié à passer avec un patient infecté, seriez-vous, ainsi que votre équipe, en mesure de... | Rural | Communauté | Tertiaire |
|---|---|---|---|
| Aide-mémoire niveau I | | | |
| Procéder à une intubation trachéale | 20/20 | 23/23 | 81/81 |
| Accéder au système veineux central (fémorale, sous-clavière, ou jugulaire interne) | 11/20 | 23/23 | 81/81 |
| Administrer des fluides par voie intraveineuse | 20/20 | 23/23 | 81/81 |
| Administrer un vasopresseur (pour obtenir une PAM > 65 mm Hg et une perfusion de l'organe cible, par ex., dopamine, norépinéphrine) | 19/20 | 23/23 | 81/81 |
| Obtenir les concentrations sériques de lactate | 6/20 | 23/23 | 81/81 |
| Administrer des antibiotiques dans les 60 min (en fonction des agents pathogènes probables, du patient, et de l'épidémiologie locale) | 19/20 | 23/23 | 81/81 |
| Obtenir des cultures microbiennes (par ex., sang, urine, expectorations) | 20/20 | 23/23 | 81/81 |
| Aide-mémoire niveau II | | | |
| Surveiller la pression veineuse centrale (PVC, par la voie centrale d'un membre supérieur) | 2/20 | 10/23 | 65/81 |
| Obtenir les valeurs de saturation veineuse centrale en oxygène ($ScvO_2$, par la voie centrale d'un membre supérieur) | 0/20 | 10/23 | 66/81 |
| Effectuer une réanimation hydrique pour obtenir un PVC de 8–12 mm Hg | 2/20 | 16/23 | 69/81 |
| Administrer un inotrope pour atteindre une $ScvO_2$ > 70 % et un débit cardiaque adéquat | 1/20 | 17/23 | 69/81 |
| Tenter de contrôler la source de l'infection (par ex., drain thoracique, drainage d'un abcès) | 17/20 | 21/23 | 77/81 |
| Administrer des stéroïdes aux patients ne réagissant pas à l'augmentation de volume ou au vasopresseur | 18/20 | 22/23 | 80/81 |
| Nombre total de réponses | 20 | 23 | 81 |

PAM = pression artérielle moyenne; PVC = pression veineuse centrale; $ScvO_2$ = saturation veineuse centrale en oxygène; SU = service d'urgence.

Même si la procédure décrit les attentes raisonnables des directives de l'ACMU relatives à la sepsie en fonction de la taille du SU, le lieu de la première présentation ne modifie pas les exigences finales pour la prise en charge du patient septique. Comme pour tous les autres patients, si le centre ne dispose pas des ressources nécessaires pour assurer le niveau de prise en charge requis, il convient d'organiser le transfert du patient vers un établissement à même d'assurer ce niveau de prise en charge.

**Conflits d'intérêt:** Aucun déclaré.

## BIBLIOGRAPHIE


1. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001;345:1368-77, doi:10.1056/NEJMoa010307.
2. Rivers E. The outcome of patients presenting to the emergency department with severe sepsis or septic shock. *Crit Care* 2006;10:154, doi:10.1186/cc4973.
3. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al. Surviving sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004;32:858-73, doi:10.1097/01.CCM.0000117317.18092.E4.
4. Nguyen HB, Rivers EP, Abrahamian FH, et al. Emergency Department Sepsis Education Program and Stategies to Improve Survival (ED-SEPSIS) Working Group. Severe sepsis and septic shock: review of the literature and emergency department management guidelines. *Ann Emerg Med* 2006;48:28-54.
5. Green RS, Djogovic D, Gray S, et al. Canadian Association of Emergency Physicians sepsis guidelines: the optimal management of severe sepsis in Canadian emergency departments. *CJEM* 2008;10:443-59.
6. Campbell SG. CAEP standards: ivory tower emergency medicine? *CJEM* 2008;10:461-3.
7. Protocolized care in septic shock. ClinicalTrials.gov identifier NCT00510835. Available at: http://www.clinicaltrials.gov (accessed Nov 4, 2011).
8. Society of Rural Physicians of Canada. Available at: http://www.srpc.ca (accessed Nov 4, 2011).
9. Graham B, Regehr G, Wright J. Delphi as a method to establish consensus for diagnostic criteria. *J Clin Epidemiol* 2003;56:1150-6, doi:10.1016/S0895-4356(03)00211-7.
10. Hsu CC, Sandford BA. The Delphi technique: making sense of consensus. *Pract Assess Res Eval* 2007;12(10). Available at: http://pareonline.net/pdf/v12n10.pdf (accessed Nov 4, 2011).
11. Barkun A, Bardou M, Marshall JK, et al. Consensus recommendations for managing patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med* 2003;139:843-57.
12. NICE-SUGAR Study Investigators. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009;360:1283-97, doi:10.1056/NEJMoa0810625.
13. Sprung CL, Annane D, Keh D, et al. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med* 2008;358:111-24, doi:10.1056/NEJMoa071366.
14. Russell JA, Walley KR, Singer J, et al. Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. *N Engl J Med* 2008;358:877-87, doi:10.1056/NEJMoa067373.