



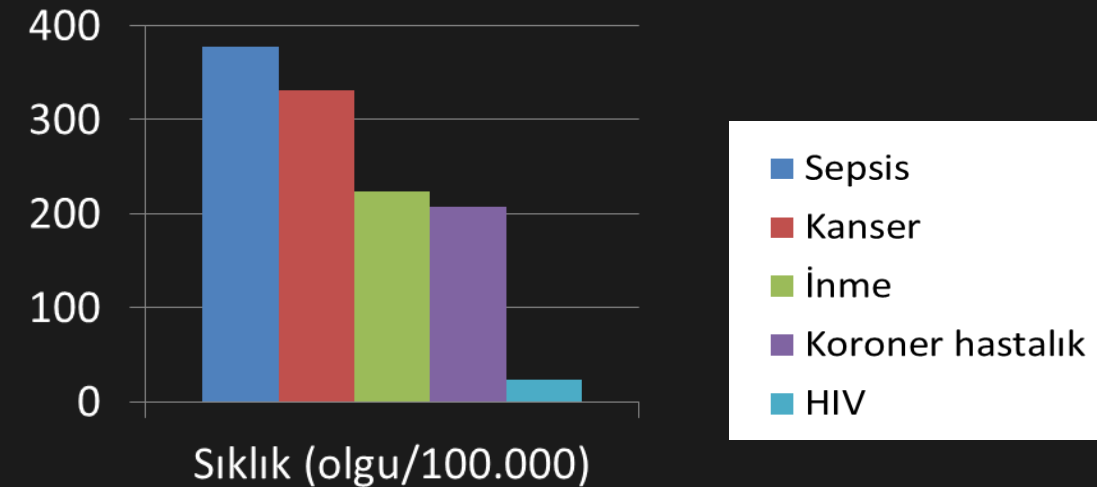
**ERKEN HEDEFE YÖNELİK
TEDAVİ ????**

ARISE, ProCESS, ProMISe ???

**Dr. Müge Günalp Eneyli
AÜTF Acil Tıp AD**

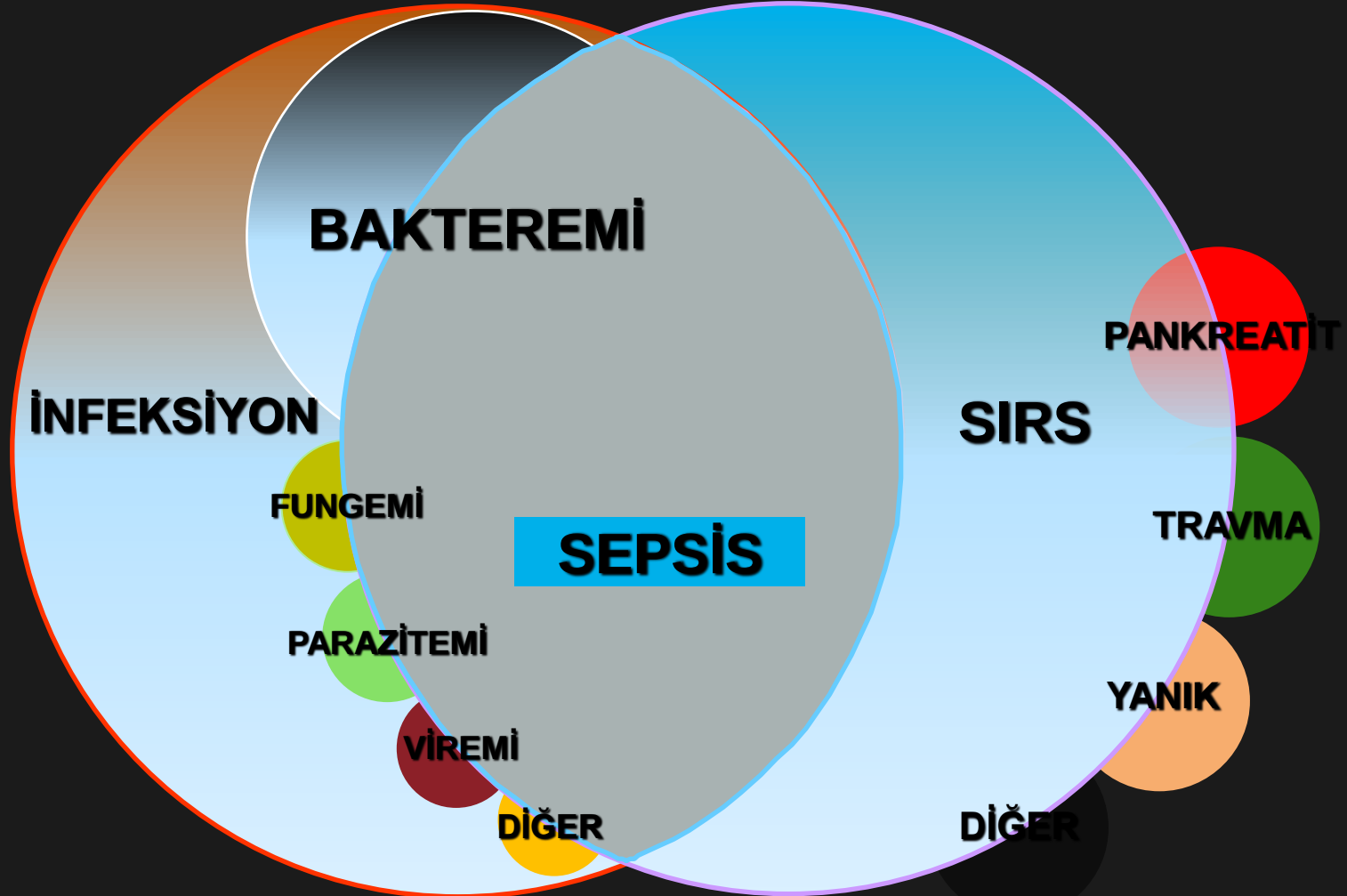
SEPSİS

- Yaygın görülen ve sık atlanan bir tanı
- Her yıl dünyada 20-30 milyon kişi etkileniyor
- Ağır sepsis hastalarının %50'si ilk olarak acil servise başvuruyor
- Mortalite %22-76 arasında değişmekte



***National Center for Health Statistics, 2001.,American Cancer Society, 2001.,American Heart Association. 2000. Angus DC et al. Crit Care Med. 2001;29(7):1303-1310, Lancet Infect Dis 2012;12: 919–24*

SEPSİS TANIMI



SIRS Sepsis Ağır Sepsis Septik Şok



Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu

- Vücut ısı $< 36^{\circ}\text{C}$ veya $> 38.3^{\circ}\text{C}$
- Nabız $> 90/\text{dk}$
- Solunum sayısı $> 20/\text{dk}$ veya $\text{PCO}_2 < 32\text{mmHg}$
- Beyaz küre < 4.000 veya > 12.000 veya bant (immatür) $> \%10$

SIRS Sepsis Ağır Sepsis Septik Şok



Enfeksiyona sistemik
cevap

SIRS Sepsis Ağır Sepsis Septik Şok



Organ disfonksiyonu ve doku
hipoperfüzyonu

SIRS Sepsis Ağır Sepsis Septik Şok

Yeterli sıvı
resüsitasyonuna
rağmen hipotansiyon

SEPSİS: Enfeksiyona sistemik cevap

Dökümanate yada şüpheli enfeksiyon bulguları varsa tanı kriterleri:

Genel belirleyiciler

Kalp hızı > 90/dakika

Hipertermi (> 38.3°C) veya hipotermi (< 36°C)

Takipne

Bilinç değişikliği

Belirgin ödem ya da pozitif sıvı dengesi (>20mL/kg 24 saat)

Hiperglisemi (glukoz > 140 mg/dL)

SEPSİS: Enfeksiyona sistemik cevap

Dökümanite yada şüpheli enfeksiyon bulguları varsa tanı kriterleri:

İnflamatuvar belirleyiciler

Lökositoz ($> 12.000/\text{mm}^3$) veya lökopeni ($< 4000/\text{mm}^3$) veya beyaz küre normal iken $> \%10$ band formu olması

CRP $\uparrow$

Prokalsitonin $\uparrow$

Hemodinamik belirleyiciler

Arteriyel hipotansiyon (SKB $< 90\text{mmHg}$ -SKB'de $>40\text{mmHg}$ düşme olması - MAP $< 70\text{mmHg}$)

SEPSİS: Enfeksiyona sistemik cevap

Dökümanate yada şüpheli enfeksiyon bulguları varsa tanı kriterleri:

Organ disfonksiyonuna ait belirleyiciler

Arteriyel hipoksemi ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$)

Akut oligüri ($< 0.5 \text{ mL/kg/saat}$)

Kreatinin artışı $> 0.5 \text{ mg/dL}$

Koagülasyon bozuklukları ($\text{INR} > 1.5$, $\text{aPTT} > 60\text{sn}$)

İleus

Trombositopeni ($< 100.000/\text{mm}^3$)

Hiperbilirubinemi (Total bilirubin $> 4 \text{ mg/dL}$)

SEPSİS: Enfeksiyona sistemik cevap

Dökümanate yada şüpheli enfeksiyon bulguları varsa tanı kriterleri:

Doku perfüzyon belirleyicileri:

Hiperlaktatemi

Kapiller geri dolumda azalma

AĞIR SEPSİS: Sepsis ile ilişkili doku hipoperfüzyonu veya organ disfonksiyonu

Sepsise bağlı hipotansiyon

Laktat yüksekliği

İdrar çıkışı <0.5 mL/kg/h (yeterli sıvı resusitasyonuna rağmen 2 h'ten fazla)

Akut akciğer hasarı-Pnömoni yokluğunda $PaO_2 / FiO_2 < 250$

Akut akciğer hasarı-Pnömoni varlığında $PaO_2 / FiO_2 < 200$

Kreatinin >2.0 mg/dL

Billirubin >2.0 mg/dL

Trombositopeni < 100.000

Koagulopati (INR <1.5)

Crit Care Med: 2003;31(4):1250-6.

SEPTİK ŞOK:Yeterli sıvı resüsitasyonuna rağmen hipotansiyon

SKB < 90mmHg

SKB'de >40mmHg düşme olması

OAB < 70mmHg

✓ Kritik hastaların başarılı tedavisinin en önemli köşe taşlarından biri hedefe yönelik ve zaman duyarlı tedavilere erkenden başlanmasıdır.

✓ Travma hastaları, akut miyokard infarktüsü ve akut inmesi olan hastalarda erken tanı ve tedavinin sağkalımı arttırır.



ERKEN HEDEFE YÖNELİK TEDAVİ



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

EARLY GOAL-DIRECTED THERAPY IN THE TREATMENT OF SEVERE SEPSIS AND SEPTIC SHOCK

EMANUEL RIVERS, M.D., M.P.H., BRYANT NGUYEN, M.D., SUZANNE HAVSTAD, M.A., JULIE RESSLER, B.S.,
ALEXANDRIA MUZZIN, B.S., BERNHARD KNOBLICH, M.D., EDWARD PETERSON, PH.D., AND MICHAEL TOMLANOVICH, M.D.,
FOR THE EARLY GOAL-DIRECTED THERAPY COLLABORATIVE GROUP*

ERKEN HEDEFE YÖNELİK TEDAVİ NEDİR?



**Eski bir teori ve
tedavinin yeni
VERSİYONU**

Sıvı, vazopressör ve dobutamin ile kardiyak indeksin dolayısı ile doku oksijen sunumunun arttırılması ve multiorgan yetmezliğinin önlemesine yönelik eski bir tedavinin yeni versiyonudur.

ERKEN HEDEFE YÖNELİK TEDAVİNİN FARKI NEDİR?

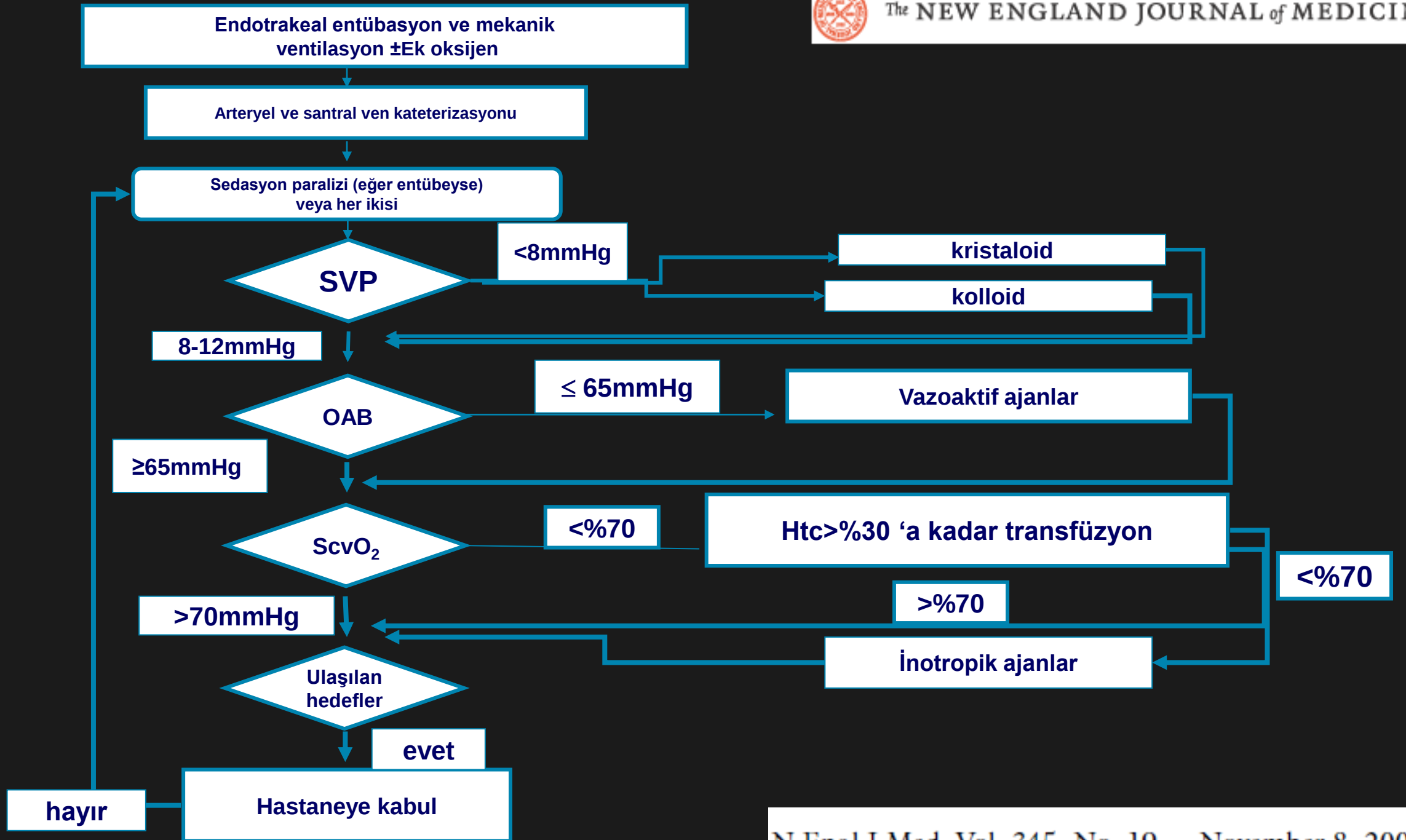
EHYT= Erken Tedavi + Hedefe Yönelik Tedavi

ERKEN TEDAVİ:

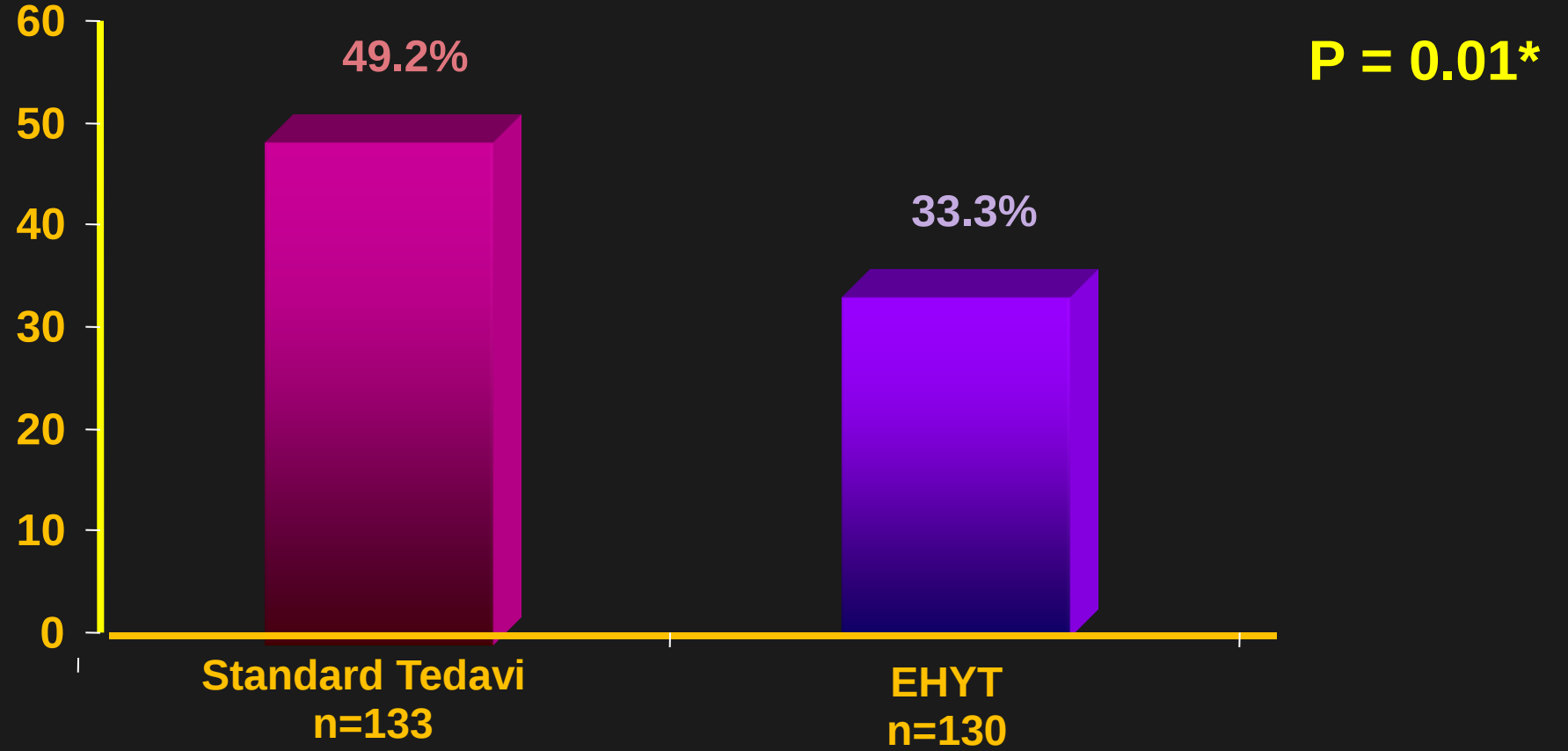
- Acil Serviste, altın saatler adı da verilen kritik **ilk 6 saat içinde** hedefe yönelik tedaviye başlanması

HEDEFE YÖNELİK TEDAVİ:

- Hemodinamik stabilite için: Kan basıncı, idrar debisi, SVB ölçümlerini kullanarak
- Sıvı, vazopressör, transfüzyon ve inotrop (dobutamin) uygulanması
- Doku oksijenasyonu için: **ScvO₂ >%70** den oluşan bir son hedefin kullanılması



ERKEN HEDEFE YÖNELİK TEDAVİNİN ÖNEMİ



28-günlük Mortalite

*Fark Multiorgan yetmezliğinde değil ani kardiyovasküler kollapse

SEPSİSTE SAĞKALIM KAMPANYASI TEDAVİ KILAVUZUNUN YAYINLANMASI

Sepsiste Sağkalım Kampanyası
(SSC) Ciddi Sepsis ve Septik Şokta
Tedavi Kılavuzu



SEPSİS PAKETİ

- **Resüsitasyon paketi (Akut sepsis paketi) (Başvurunun 6 saati içinde)**
 - Serum laktat ölçümü
 - Antibiyotikten önce kan kültürü alınması
 - AS'de 3 saat, YB'da 1 saat içinde antibiyotiğe başlanması
 - **EHYT algoritmasının uygulanması**
- **Sepsis tedavi paketi (Başvurunun 7-24 saat arasında)**
 - Destekleyici tedavi (kan ve kan ürünleri,kortikosteroid,glukoz kontrolü, koruyucu ventilasyon,sedoanaljezi,renal replasman tedavisi....)

SEPSİS PAKETİ

- **İlk 3 saat içindeki hedefler**
 - Serum laktat ölçümü
 - Antibiyotikten önce kan kültürü alınması
 - AS'de 3 saat, YB'da 1 saat içinde antibiyotiğe başlanması
 - Hipotansiyonu olan veya laktat seviyesi >4 mmol/L ise 30ml/kg kristaloid başlanması
- **İlk 6 saat içindeki hedefler**

MAP $\geq$ 65 mmHg (vasopressörlerin uygulanması)

Septik şok veya laktat seviyesinin >4 mmol/L olması durumunda CVP 8 mmHg ve

ScvO₂ >70

KAZAN KAYNIYOR

Erken Hedefe Yönelik Tedavi
ve SSC kılavuzu henüz
“prematür” dür.



GÖRÜŞ AYRILIKLARI

1

Koşulsuz
uygulanmalıdır

2

Koşulsuz
uygulanması için
kanıt yetersizdir

NELER SORGULANDI?

EHYT'nin algoritması

Sonuçların tekrarlanabilirliği

Klinikte özellikle **ACİL SERVİSTE** uygulanabilirliği

Tedavi eden ekibin protokole uyumu

Güvenilirliği

EHYT'den YANA OLAN KANITLAR

EHYT gerçek hayatta uygulanabilir mi?

- Evet....
- EHYT'nin gerçek yaşamda ek bir donanım ya da personel gerektirmeden hastaların tamamına yakınında uygulanabilir olduğunu ve erken tanı ve EHYT kullanarak erken resüsitasyon yapılmasının da hastane mortalitesini azalttığını gösteren çeşitli kanıtlar mevcuttur.

Shapiro NI. Crit Care Med 2006; 34:1025-32. T

Trzeciak S. Chest 2006;129:225-35.

Micek ST. Crit Care Med 2006;34:2707-13.

Jones AE. Chest 2007; 132:425-32.

Implementation and outcomes of the Multiple Urgent Sepsis Therapies (MUST) protocol*

Nathan I. Shapiro, MD, MPH; Michael D. Howell, MD; Daniel Talmor, MD, MPH; Dermot Lahey, BA; Long Ngo, PhD; Jon Buras, MD, PhD; Richard E. Wolfe, MD; J. Woodrow Weiss, MD; Alan Lisbon, MD

- Prospektif, kohort çalışma
- Acil servis ve yoğun bakım
- 116 protokol hastası
- Kontrol grubu eski hastalar
- MUST PROTOKOLÜ:
 - EHYT, antibiyotik, steroid , APC, koruyucu ventilasyon, sıkı glukoz kontrolü, yarı oturur pozisyon
- Potokol
 - Antibiyotik başlama zamanı
 - Sıvı tedavisi
 - İlk 6 saatte vazopressör kullanımında olumlu etkiye sahip
- Mortalite: Farksız

Early Goal-Directed Therapy in Severe Sepsis and Septic Shock Revisited : Concepts, Controversies, and Contemporary Findings

Ronny M. Otero, H. Bryant Nguyen, David T. Huang, David F. Gaieski, Munish Goyal, Kyle J. Gunnerson, Stephen Trzeciak, Robert Sherwin, Christopher V. Holthaus, Tiffany Osborn and Emanuel P. Rivers

- 13 çalışmanın sonuçları
- 1,298 hasta
- **Mortalite:**
 - EHYT programını uygulanmasından önce: %44.8 ± 7.8
 - Programın uygulanmasından sonra %24.5±5.5
 - **Ortalama mortalite azalması: %20.3**

Prospective External Validation of the Clinical Effectiveness of an Emergency Department-Based Early Goal-Directed Therapy Protocol for Severe Sepsis and Septic Shock*

Alan E. Jones, MD, Anne Focht, RN, MSN, James M. Horton, MD, and Jeffrey A. Kline, MD

- Öncesi – sonrası geçerlilik çalışması
- EHYT protokolünün uygulanması ile daha önceki yıllara göre sağkalımda önemli artış
- Mortalitede %9 luk azalma

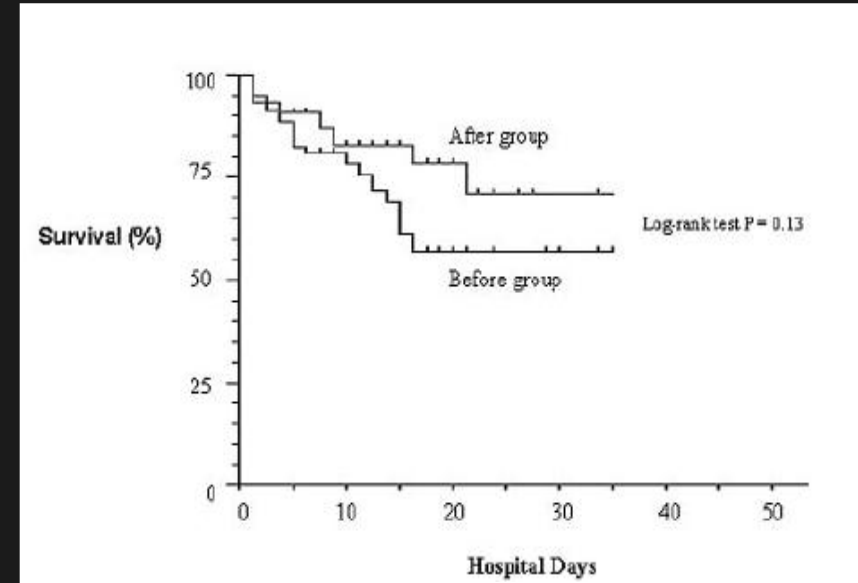


Table 3
Patient Primary and Secondary Outcomes

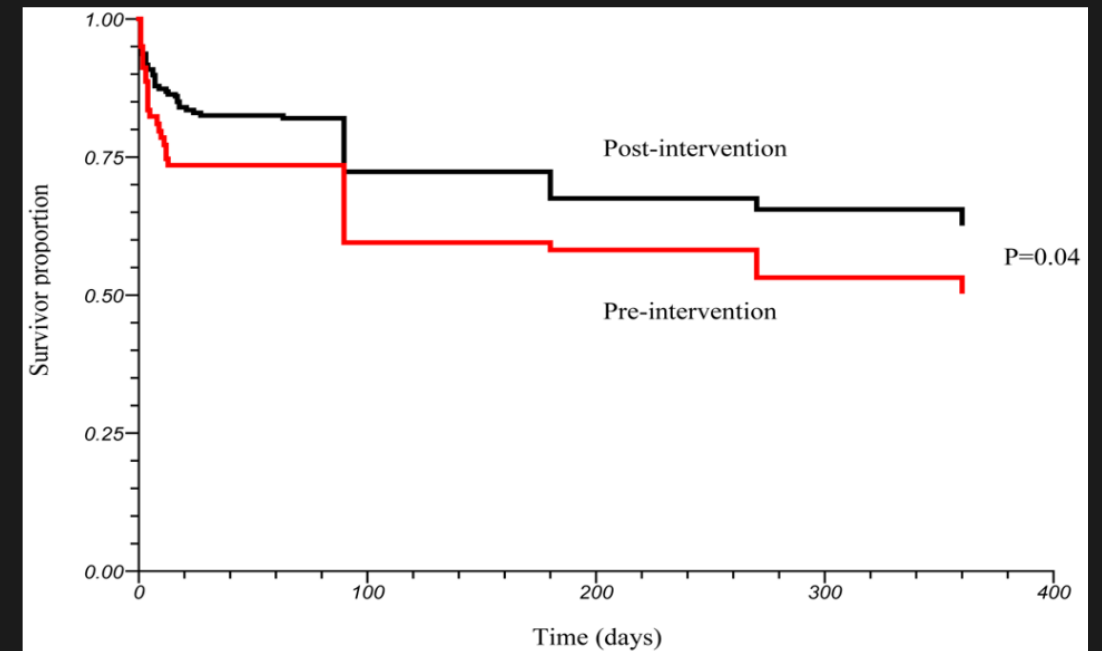
Outcomes	Before Group (n = 79)	After Group (n = 77)	Difference
In-hospital mortality, No. (%)	21 (27)	14 (18)	7 (9)
Hospital resources utilized			
Mean ICU LOS, d	2.0	3.8	1.8
Mean hospital LOS, d	7.9	9.1	1.2
Mean ventilator days, d	3.5	3.5	0

One year mortality of patients treated with an emergency department based early goal directed therapy protocol for severe sepsis and septic shock: a before and after study

Michael A Puskarich, Michael R Marchick, Jeffrey A Kline, Michael T Steuerwald and Alan E Jones

- Öncesi – sonrası geçerlilik çalışması
- Rivers'in çalışmasındaki etkinlik geçerli
- 1 yıllık mortalitede anlamlı azalma

$p=0.04$



Early goal-directed therapy in severe sepsis and septic shock: a contemporary review of the literature

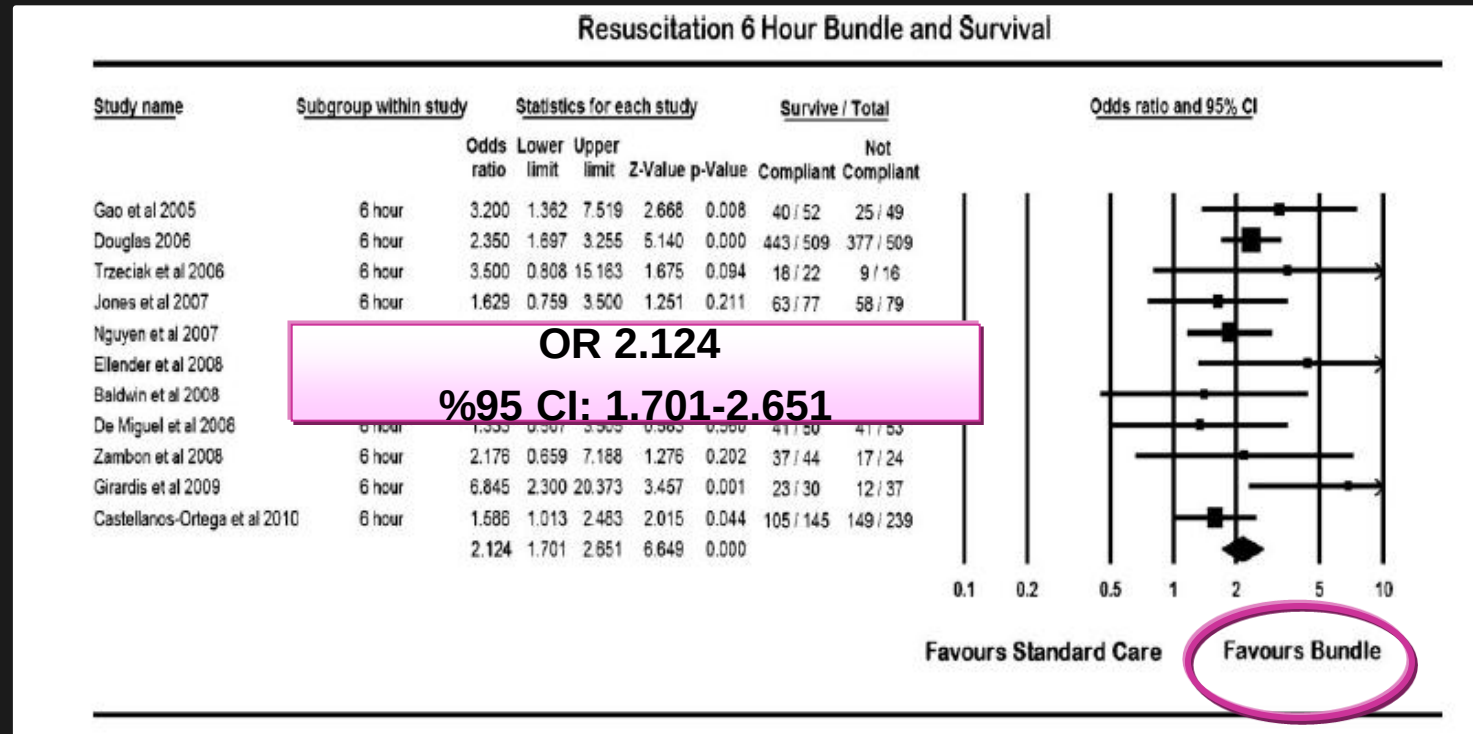
Emanuel P. Rivers^{a,b}, Victor Coba^b and Melissa Whitmill^b

- Tarama: 28 özet ve 8 yayın
- 2956 hasta EHYT uygulandıktan sonra
- 3042 hasta EHYT uygulanmadan önce
- Yayınlarda
 - Rölatif risk azalması: %26 ±0.46
 - Mutlak risk azalması : %20 ±12.7

The severe sepsis bundles as processes of care: A meta-analysis

Diane J. Chamberlain RN, BN, BSc, MNsc, MPH, PhD^{a,*},
Eileen M. Willis^b, Andrew B. Bersten^c

- 21 sepsis paket çalışması
- Toplam 23.438 hasta, 6 saatlik paket uygulanan 1819 hasta



EHYT'ye KARŞI OLAN KANITLAR

Early Goal-Directed Therapy in the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock

Emanuel Rivers, M.D., M.P.H., Bryant Nguyen, M.D., Suzanne Havstad, M.A., Julie Ressler, B.S., Alexandria Muzzin, B.S., Bernhard Knoblich, M.D., Edward Peterson, Ph.D., Michael Tomlanovich, M.D., for the Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE



EHYT ŞİŞİRİLMİŞ BALON MU?

- EHYT'nin sonuçları gerçek olamayacak kadar iyi !!!!

Sarkar S. N Engl J Med 2002; 346:1025-6
Marik PE. N Engl J Med 2002; 346:1025-6
Abroug F. N Engl J Med 2002; 346:1025-6



RIVERS'e ELEŞTİRİLER

- Kontrol grubunda mortalite kabul edilemeyecek kadar yüksek
- Tek merkezli
- Kör olmayan
- Küçük (n: 263)
- Endüstri destekli

RIVERS'ı DESTEKLEYEN ÇALIŞMALARA ELEŞTİRİLER

EHYT mutlak mortaliteyi %9-28 azalttığını bildiren çalışmalar:

- Retrospektif
- Historik kontrol / kontrolü olmayan ve farklı hasta karışımları kullanan kohort çalışmalar
- Yanlı (kör olmadıkları için)
- Çoğu EHYT'yi içeren paket tedavisini de kullanmıştır
- Son hedef olarak hastane mortalitesinden çok primer sonuç araştıran çalışmalar
- Kontrol grubunda yüksek mortalite

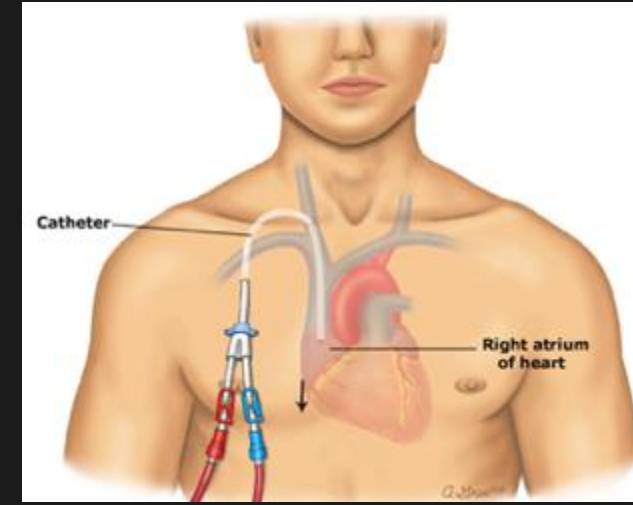
EHYT'ye YÖNELİK ELEŞTİRİLER

- **SANTRAL VENÖZ BASINÇ:** Damar içi hacim ve sıvıya yanıtın değerlendirilmesinde iyi bir gösterge olması....
- Özellikle mekanik ventilasyon sırasında dinamik ölçümler kullanılmalı
- Spontan solunum varlığında bacak kaldırma
- MV'da VCI ölçümleri gibi



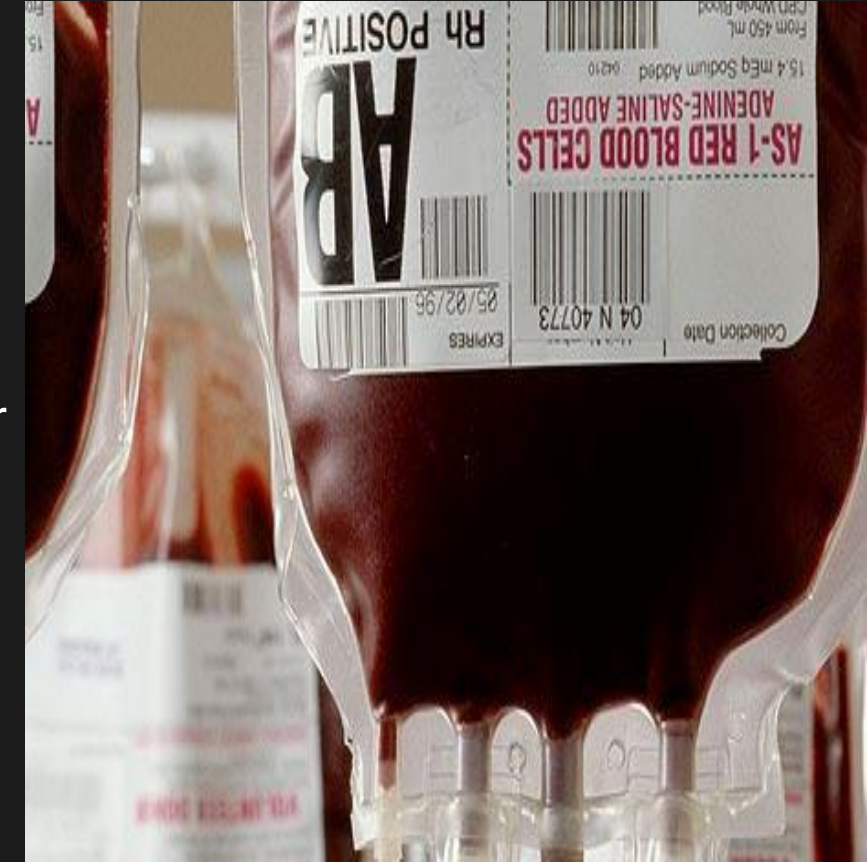
EHYT'ye YÖNELİK ELEŞTİRİLER

- **SANTRAL VENÖZ OKSİJEN SATÜRASYONU (ScvO₂)**: Doku hipoksisinin göstergesi olarak ve resüsitasyonun son hedefi olarak kullanılması....
- Septik hastalarda ScvO₂ genellikle normal yada yüksek
- Organ disfonksiyonlarından mikrosirkülasyon bozukluğunun sorumlu olduğunu gösteren çalışmalar→ doku oksijen saturasyonu (StO₂),



EHYT'ye YÖNELİK ELEŞTİRİLER

- **ERİTROSİT TRANSFÜZYONU:** Doku oksijenasyonunu arttırması...
- Depo kanı proinflatuar ve protrombotik
- Enfeksiyon ,ARDS ve ölüm riskini artırır
- Sepsiste mikrosirkülasyon ve doku oksijenasyonunu bozabilir
- Az oksijen salınımı nedeni ile paradoksik olarak ScvO₂ artabilir



EHYT'ye YÖNELİK ELEŞTİRİLER

- **DOBUTAMİN** kullanımının kardiyovasküler performansı artırması....
- Yetersiz kardivasküler performansın nedenleri:
 - Önyük azalması(sıvı)
 - Kontraktilite depresyonu(inotrop), ve/veya
 - Önemli vazodilatasyon (vazoaktif ajan)



EHYT'yi ACİLDE UYGULAMAK.....

- O'Neill ve ark
- Acil servis doktorları sepsis hastasını tanıyabiliyorlar
- Uygun ve zamanında antibiyotik verilebiliyor
- Uygun sıvı tedavisi ve/veya vazopressör başlanabiliyor
- Fakat santral venöz oksijen saturasyon ölçümü, santral venöz basınç ölçümü ve arteriyel monitörizasyon gibi invaziv ve zaman alıcı işlemlerden kaçınıyorlar

EHYT'yi ACİLDE UYGULAMAK.....

- Hemşirelere ait bariyerler
 - Basınç sistemlerinin hazırlanması ve kalibrasyonu konusunda rahatsız
- Sisteme ait bariyerler
 - Yetersiz hemşire sayısı, malzeme bulma sıkıntılı

Özellikle akademik hastaneler dışındaki hastanelerde EHYT protokolünün tüm komponentlerinin uygulanması zor



SONUÇLANAN 3 BÜYÜK ÇALIŞMA

- **ProCESS** (**P**rotocolized **C**are for **E**arly **S**evere **S**epsis) çalışması (ABD)
- **ARISE** (The **A**ustralian **R**esuscitation **S**epsis **E**valuation) çalışması (ANZICS Clinical Trial Group)
- **ProMISe** (**P**rotocolised **M**anagement of **S**epsis) çalışması (İngiltere)

A Randomized Trial of Protocol-Based Care for Early Septic Shock

The ProCESS Investigators*

ABSTRACT

BACKGROUND

In a single-center study published more than a decade ago involving patients presenting to the emergency department with severe sepsis and septic shock, mortality was markedly lower among those who were treated according to a 6-hour protocol of early goal-directed therapy (EGDT), in which intravenous fluids, vasopressors, inotropes, and blood transfusions were adjusted to reach central hemodynamic targets, than among those receiving usual care. We conducted a trial to determine whether these findings were generalizable and whether all aspects of the protocol were necessary.

METHODS

In 31 emergency departments in the United States, we randomly assigned patients with septic shock to one of three groups for 6 hours of resuscitation: protocol-based EGDT; protocol-based standard therapy that did not require the placement of a central venous catheter, administration of inotropes, or blood transfusions; or usual care. The primary end point was 60-day in-hospital mortality. We tested sequentially whether protocol-based care (EGDT and standard-therapy groups combined) was superior to usual care and whether protocol-based EGDT was superior to protocol-based standard therapy. Secondary outcomes included longer-term mortality and the need for organ support.

RESULTS

We enrolled 1341 patients, of whom 439 were randomly assigned to protocol-based EGDT, 446 to protocol-based standard therapy, and 456 to usual care. Resuscitation strategies differed significantly with respect to the monitoring of central venous pressure and oxygen and the use of intravenous fluids, vasopressors, inotropes, and blood transfusions. By 60 days, there were 92 deaths in the protocol-based EGDT group (21.0%), 81 in the protocol-based standard-therapy group (18.2%), and 86 in the usual-care group (18.9%) (relative risk with protocol-based therapy vs. usual care, 1.04; 95% confidence interval [CI], 0.82 to 1.31; $P=0.83$; relative risk with protocol-based EGDT vs. protocol-based standard therapy, 1.15; 95% CI, 0.88 to 1.51; $P=0.31$). There were no significant differences in 90-day mortality, 1-year mortality, or the need for organ support.

CONCLUSIONS

In a multicenter trial conducted in the tertiary care setting, protocol-based resuscitation of patients in whom septic shock was diagnosed in the emergency department did not improve outcomes. (Funded by the National Institute of General Medical Sciences; ProCESS ClinicalTrials.gov number, NCT00510835.)

The members of the writing committee (Donald M. Yealy, M.D., John A. Kellum, M.D., David T. Huang, M.D., Amber E. Barnato, M.D., Lisa A. Weissfeld, Ph.D., and Francis Pile, Ph.D., University of Pittsburgh, Pittsburgh; Thomas Temdrup, M.D., Ohio State University, Columbus; Henry E. Wang, M.D., University of Alabama at Birmingham, Birmingham; Peter C. Hou, M.D., Brigham and Women's Hospital, Boston; Frank LeVechio, D.O., Maricopa Medical Center, Phoenix; Michael R. Filbin, M.D., Massachusetts General Hospital, and Nathan I. Shapiro, M.D., Beth Israel Deaconess Medical Center—both in Boston; and Derek C. Angus, M.D., M.P.H., University of Pittsburgh, Pittsburgh) assume responsibility for the content and integrity of the article. Address reprint requests to Dr. Angus at the Department of Critical Care Medicine, University of Pittsburgh, 3550 Terrace St., 614 Scaife Hall, Pittsburgh, PA 15261, or at angusdc@upmc.edu.

*A complete list of investigators in the Protocolized Care for Early Septic Shock (ProCESS) study is provided in the Supplementary Appendix, available at nejm.org.

This article was published on March 18, 2014, at nejm.org.

N Engl J Med 2014;370:1683-93.

DOI: 10.1056/NEJMoa1403802

Copyright © 2014 Massachusetts Medical Society.

ProCESS Çalışması

- Çok merkezli randomize çalışma
- ABD'deki 31 üçüncü basamak akademik acil servis
- Mart 2008 – Mayıs 2013 arasında 1341 hasta
- Dahil etme kriteri:
 - Enfeksiyon varlığında veya şüphesinde SIRS kriterlerinden ikisi,
 - Sepsis şüphesi taşıyan hastalardan refrakter hipotansiyonu olan veya laktat düzeyi 4 mmol/L üzerinde olan erişkin hastalar

ProCESS Çalışması – Randomizasyon

- Erken hedefe yönelik tedavi grubu: Rivers'in çalışmasıyla aynı hedeflerin uygulandığı grup(n=439)
 - CVP-SVO2 ölçümleri, arteriyel ve venöz kateter, ES replasmanı, iv sıvılar, dobutamin
- Protokol bazlı standart tedavi grubu: (n=446)
 - Santral venöz kateterizasyon yapmaksızın periferik venöz giriş, kan basıncına göre sıvı ve vazopressör ajanlar, Hb < 7.5 g olduğunda ES replasmanı
- Standart tedavi grubu: (n=456)
 - Herhangi bir protokole bağlı olmaksızın, tamamen hekimin insiyatifinde gerçekleşen yaklaşım

ProCESS Çalışması – Randomizasyon

- Toplam 1341 septik şok hastası
- Primer sonlanım: Hastanede herhangi bir neden sonrası gerçekleşen 60 günlük mortalite
- İkincil sonlanım herhangi bir neden sonrası gerçekleşen 90. gündeki ve 1. yıldaki mortalite
- Organ yetmezliği: Kardiyovasküler yetmezlik, solunum yetmezliği, hastanede kalış süresi arasında fark yok
- Sadece Akut Böbrek Yetmezliği Protokol bazlı standart tedavi grubunda %6 ile diğer gruplardan(%3) daha fazla bulunmuş.

ProCESS Çalışması – Bulgular

- Tüm gruplarda APACHEII skoru: ~21
- Santral Venöz Kateter takılan hastalar
 - EHYT grubunda: 93.2%
 - Protokol bazlı standart tedavi grubunda: 56.5%
 - Standart tedavi grubunda: 57.9%
- ScVO₂ monitorizasyonu yapılan hastalar
 - EHYT grubunda: 93.6%
 - Protokol bazlı standart tedavi grubunda: 4.0%
 - Standart tedavi grubunda: 3.6%

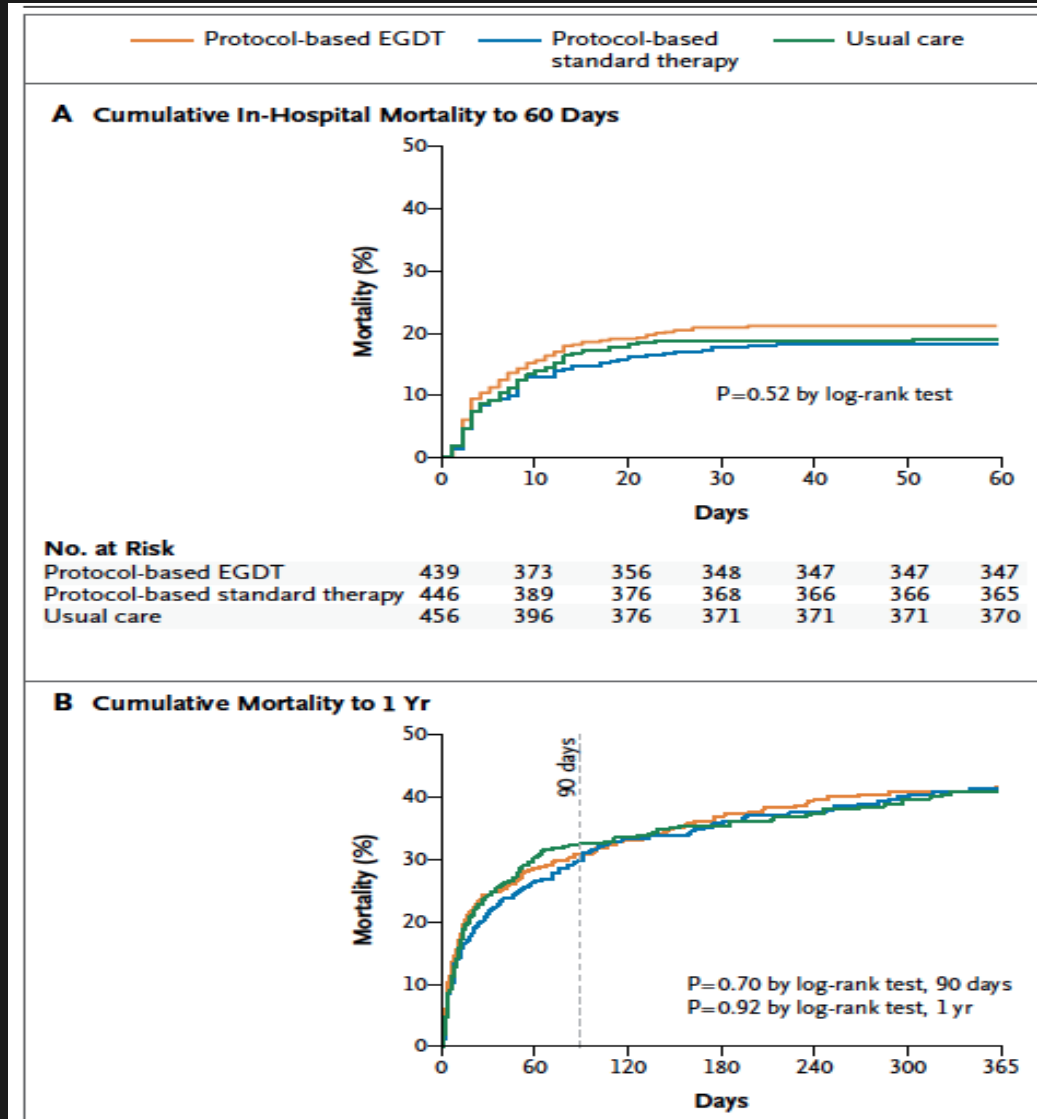
ProCESS Çalışması – Bulgular

- İntravenöz sıvı tedavisi (ilk 6 saatte)
 - EHYT grubunda: 2.8 litre
 - Protokol bazlı standart tedavi grubunda: 3.3 litre
 - Standart tedavi grubunda: 2.3 litre
- Dobutamin ve eritrosit kullanımı (ilk 6 saatte)
 - EHYT grubunda: 8.0% 14.4%
 - Protokol bazlı standart tedavi grubunda: 1.1% 8.3%
 - Standart tedavi grubunda: 0.9% 7.5%

ProCESS Çalışması – Bulgular

- Vazopressör kullanımı
 - EHYT ve Protokol Bazlı gruplarda daha fazla
- Antibiyotik, glukokortikoid ve Aktive protein C kullanımı aynı
- Tüm bu farklar tedavinin 6-72. saatinde kaybolmakta

ProCESS Çalışması – Sonuçlar



ProCESS Çalışması – Tartışma

- Santral hemodinamik monitörizasyon ve santral venöz kateterizasyon ile daha iyi sonuçlar elde edilemiyor
- Protokol bazlı yaklaşımların morbidite ve mortalite üzerine etkisi yok
- Bu çalışma ile;
 - Sepsisin erken tanınması
 - Antibiyotiklerin erken kullanımı
 - Klinik parametrelere göre erken volüm resüsitasyonu
 - Fazla transfüzyondan kaçınılmasının sepsis yönetiminde en önemli unsurlar olduğu gösterildi.

Bu esas bakımların yapılması, en az santral ölçümlere dayalı protokol bazlı yaklaşımlar kadar iyi sonuçlar vermekte

ORIGINAL ARTICLE

Goal-Directed Resuscitation for Patients with Early Septic Shock

The ARISE Investigators and the ANZICS Clinical Trials Group*

ABSTRACT

BACKGROUND

Early goal-directed therapy (EGDT) has been endorsed in the guidelines of the Surviving Sepsis Campaign as a key strategy to decrease mortality among patients presenting to the emergency department with septic shock. However, its effectiveness is uncertain.

METHODS

In this trial conducted at 51 centers (mostly in Australia or New Zealand), we randomly assigned patients presenting to the emergency department with early septic shock to receive either EGDT or usual care. The primary outcome was all-cause mortality within 90 days after randomization.

RESULTS

Of the 1600 enrolled patients, 796 were assigned to the EGDT group and 804 to the usual-care group. Primary outcome data were available for more than 99% of the patients. Patients in the EGDT group received a larger mean ($\pm$ SD) volume of intravenous fluids in the first 6 hours after randomization than did those in the usual-care group (1964 $\pm$ 1415 ml vs. 1713 $\pm$ 1401 ml) and were more likely to receive vasopressor infusions (66.6% vs. 57.8%), red-cell transfusions (13.6% vs. 7.0%), and dobutamine (15.4% vs. 2.6%) ($P<0.001$ for all comparisons). At 90 days after randomization, 147 deaths had occurred in the EGDT group and 150 had occurred in the usual-care group, for rates of death of 18.6% and 18.8%, respectively (absolute risk difference with EGDT vs. usual care, -0.3 percentage points; 95% confidence interval, -4.1 to 3.6; $P=0.90$). There was no significant difference in survival time, in-hospital mortality, duration of organ support, or length of hospital stay.

CONCLUSIONS

In critically ill patients presenting to the emergency department with early septic shock, EGDT did not reduce all-cause mortality at 90 days. (Funded by the National Health and Medical Research Council of Australia and the Alfred Foundation; ARISE ClinicalTrials.gov number, NCT00975793.)

The members of the writing committee (Sandra L. Peake, M.D., Ph.D., Anthony Delaney, M.D., Ph.D., Michael Bailey, Ph.D., Rinaldo Bellomo, M.D., Peter A. Cameron, M.D., D. James Cooper, M.D., Alex M. Higgins, M.P.H., Anna Holdgate, M.D., Belinda D. Howe, M.P.H., Steven A.R. Webb, M.D., Ph.D., and Patricia Williams, B.N.) assume responsibility for the overall content and integrity of the article. Address reprint requests to Ms. Belinda Howe at the Australian and New Zealand Intensive Care Research Centre, Alfred Centre, Level 6 (Lobby B), 99 Commercial Rd., Melbourne, VIC 3004, Australia, or at anzicrc@monash.edu.

*The Australasian Resuscitation in Sepsis Evaluation (ARISE) study is a collaboration of the Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) Clinical Trials Group, the Australasian College for Emergency Medicine, and the Australian and New Zealand Intensive Care Research Centre. The affiliations of the writing committee members are listed in the Appendix. A complete list of investigators in the ARISE study is provided in the Supplementary Appendix, available at NEJM.org.

This article was published on October 1, 2014, at NEJM.org.

N Engl J Med 2014;371:1496-506.
DOI: 10.1056/NEJMoa1404380
Copyright © 2014 Massachusetts Medical Society.

ARISE Çalışması

- 5 Ekim 2008 ve 23 Nisan 2014 arasında, 1600 hasta
- Prospektif, randomize, paralel grup çalışma.
- 51 üçüncü basamak ve üçüncü basamak olmayan merkez ve periferik sağlık merkezleri (Çoğunluğu Avustralya veya Yeni Zelanda olmak üzere, Finlandiya, Hong Kong ve İrlanda cumhuriyetinden 6 merkez)
- Katılımcı merkezlerin sepsis-resüsitasyon protokolleri mevcut değil
- Dahil etme kriteri:
 - Enfeksiyon varlığında veya şüphesinde SIRS kriterlerinden ikisi,
 - Sepsis şüphesi taşıyan hastalardan refrakter hipotansiyonu olan veya laktat düzeyi 4 mmol/L üzerinde olan erişkin hastalar

ARISE Çalışması-Randomizasyon

- Acil servise erken septik şok ile başvuran hastalar EHYT veya standard tedavi almak üzere rastgele ayrıldı.
- Standart tedavi grubundaki hastalar için, tüm tedavilerin kararı tedavi eden klinik ekip tarafından verildi. 6 saat müdahale periyodu boyunca ScvO₂ ölçümüne izin verilmedi.
- Veriler : invazif monitörizasyon cihazlarının yerleştirilmesi, intravenöz sıvı resüsitasyonu, vazoaktif destek, eritrosit süspansiyonun transfüzyonu, mekanik ventilasyon ve diğer destek tedavi.
- EHYT grubundaki hastalar için, müdahale EHYT eğitimi almış bir çalışma ekibi tarafından gerçekleştirildi.

ARISE Çalışması-Sonlanım

- Çalışmanın birincil sonlanımı randomizasyondan sonra 90 gün içerisinde herhangi bir nedenden ölüm,
- İkincil ve üçüncül sonlanım
 - Randomizasyondan 90 güne kadar sağkalım zamanı
 - YBÜ’de mortalite; 28 gün içerisinde mortalite
 - 60 gün içerisinde hastane içi mortalite
 - 90 gün içerisinde nedene özgü mortalite

ARISE Çalışması-Sonlanım

- Acil serviste, yoğun bakımda veya hastanenin herhangi diğer bir bölümünde kalış zamanı
- Mekanik ventilasyon ihtiyacı veya süresi
- Vazopressör desteği, veya renal replasman tedavisi
- Taburculuk sırasında gideceği yer (yaşayan yatışlı hastalarda)
- Ölüm esnasında tedavi kısıtlılıkları
- Yan etkiler

ARISE Çalışması-Bulgular

- 792 EHYT
- 796 standart tedavi grubu
- 1588 hastadan oluşan bir kohort çalışması
- Her iki gruptaki hastaların demografik ve klinik özellikleri benzer.
- Refrakter hipotansiyon kriterini EHYT grubunda %70 hasta ve standart tedavi grubunda %69.8 hasta karşıladı.
- Artmış laktat düzeyi kriteri EHYT grubunda %46 ve standart tedavi grubunda %46.5 hasta tarafından karşılandı.

ARISE Çalışması-Bulgular

- Başvurudan randomizasyona kadar geçen süre EHYT grubunda 2.8 saat ve klasik tedavi grubunda 2.7 saat
- Her iki grupta da başvurudan itibaren ilk doz intravenöz antibiyotik verilmesi ortalama süresi yakın (EHYT 70 dak, klasik tedavide 67 dak).
- En yaygın enfeksiyon odakları akciğer ve üriner sistem
- Kan kültürleri her iki grupta da %38 oranında pozitif.

ARISE Çalışması-Sonuçlar

- İlk altı saat boyunca verilen intravenöz sıvı miktarı
- EHYT grubu 1964 ± 1415 ml
- Standart tedavi grubu 1713 ± 1401 ml ($p < 0.001$).
- 6 ila 72 saat arasında, dobutamin ve vazopressör tedavi alan hastaların oranı EHYT grubunda daha ↑
- 6 saatlik tedavi sonrası
- EHYT grubu ortalama arteriyel basınç 76.5 ± 10.8 mmHg
- Standart tedavi grubu 75.3 ± 11.4 mmHg ($p=0.04$).
- Randomizasyondan sonraki 72. saatte, her iki grupta da fizyolojik ve laboratuvar bulguları benzer.

ARISE Çalışması-Sonuçlar

- Randomizasyon sonrası 90. günde herhangi bir nedenden ölüm EHYT grubunda 792 hastadan 147'sinde (%18.6), standart tedavi grubunda ise 796 hastanın 150'sinde (%18.8) gerçekleşti (p=0.90).

Table 2. Study Outcomes.					
Variable	EGDT (N=793)	Usual Care (N=798)	Relative Risk (95% CI)	Risk Difference (95% CI) ^a percentage points	P Value
Primary outcome: death by day 90 — no./total no. (%)	147/792 (18.6)	150/796 (18.8)	0.98 (0.80 to 1.21)	-0.3 (-4.1 to 3.6)	0.90
Secondary outcomes					
Median duration of stay (IQR) [†]					
Emergency department — hr	1.4 (0.5–2.7)	2.0 (1.0–3.8)			<0.001
ICU — days	2.8 (1.4–5.1)	2.8 (1.5–5.7)			0.81
Hospital — days	8.2 (4.9–16.7)	8.5 (4.9–16.5)			0.89
Use and duration of organ support [‡]					
Invasive mechanical ventilation — no./total no. (%)	238/793 (30.0)	251/798 (31.5)	0.95 (0.82 to 1.11)	-1.4 (-6.0 to 3.1)	0.52
Median duration of invasive mechanical ventilation (IQR) — hr	62.2 (23.5–181.8)	65.5 (23.0–157.9)			0.28
Vasopressor support — no./total no. (%)	605/793 (76.3)	525/798 (65.8)	1.16 (1.09 to 1.24)	10.5 (6.1 to 14.9)	<0.001
Median duration of vasopressor support (IQR) — hr	29.4 (12.9–61.0)	34.2 (14.0–67.0)			0.24
Renal-replacement therapy — no./total no. (%)	106/793 (13.4)	108/798 (13.5)	0.99 (0.77 to 1.27)	-0.2 (-3.5 to 3.2)	0.94
Median duration of renal-replacement therapy (IQR) — hr§	57.8 (25.3–175.0)	85.9 (29.3–182.9)			0.40
Tertiary outcomes — no./total no. (%)					
Death by day 28	117/792 (14.8)	127/797 (15.9)	0.93 (0.73 to 1.17)	-1.2 (-4.7 to 2.4)	0.53
Death by the time of discharge from ICU	79/725 (10.9)	85/661 (12.9)	0.85 (0.64 to 1.13)	-2.0 (-5.4 to 1.5)	0.28
Death by the time of discharge from hospital¶	115/793 (14.5)	125/797 (15.7)	0.92 (0.73 to 1.17)	-1.2 (-4.7 to 2.3)	0.53

ARISE Çalışması-Sonuçlar

- Randomizasyon sonrası acil serviste kalış oranı EHYT grubunda standart tedavi grubundan daha kısa bulundu (1.4 saate 2 saat).
- Toplamda, EHYT grubunda vazopressör alan hasta oranı standart tedavi grubundan daha fazlaydı (%76.3'e %64.8) ama iki grup arasında ortalama infüzyon süresi açısından belirgin değişiklik bulunmadı (29.4'e 34.2, $p=0.24$).

ARISE Çalışması- TARTIŞMA

- Acil servise erken septik şok ile başvuran hastalarda, standart tedavi ile karşılaştırıldığında, EHYT'nin 90 günlük tüm nedenlerden mortalite oranını düşürmediği,
- Ayrıca, 28 günlük veya hastane içi mortalite, organ desteği süresi ve hastane kalışı sürelerinde anlamlı bir fark bulunmadığı,
- Bulgular, EHYT çalışmasındakine benzer bir resüsitasyon algoritminin kullanıldığı ProCESS çalışması ile uyumlu olduğu,
- Yani ARISE ve ProCESS EHYT'nin sağkalım avantajı sağlamadığı yönünde birbirleri ile uyumludur.

ORIGINAL ARTICLE

Trial of Early, Goal-Directed Resuscitation
for Septic Shock

ProMISE ile Üçleme tamamlandı

and Kathryn M. Rowan, Ph.D., for the ProMiSe Trial Investigators*

ABSTRACT

İngilterede 56 hastaneden 1260 hasta

has been limited, and uncertainty about its effectiveness remains.

METHODS

We conducted a pragmatic randomized trial with an integrated cost-effectiveness analysis in 56 hospitals in England. Patients were randomly assigned to receive

Department of Health Services Research and Policy, London School of Hygiene and Tropical Medicine (M.Z.S., R.D.G.), and Faculty of Medicine, Imperial College London (D.B.). Department of Acute Medicine, Chelsea and Westminster Hospital, London (D.B.).

Çok merkezli, randomize kontrollü ve maliyet etkinliğini integre etmiş

in the EGD/T group of -0.3 percentage points (95% CI, -5.4 to 4.7). Increased treatment intensity in the EGD/T group was indicated by increased use of intravenous fluids, vasoactive drugs, and red-cell transfusions and reflected by significantly worse organ-failure scores, more days receiving advanced cardiovascular support, and longer stays in the intensive care unit. There were no significant differences in

Intensive Care Medicine, Washington University at St. Louis, St. Louis (T.M.O.). Address reprint requests to Dr. Rowan at the Intensive Care National Audit and Research Centre, Napier House, 24 High Holborn, London WC1V 6AZ, United Kingdom.

Primer sonlanım 90 günlük mortalite

CONCLUSIONS

In patients with septic shock who were identified early and received intravenous antibiotics and adequate fluid resuscitation, hemodynamic management according to a strict EGD/T protocol did not lead to an improvement in outcome. (Funded by the United Kingdom National Institute for Health Research Health Technology Assessment Programme; ProMiSe Current Controlled Trials number, ISRCTN36307479.)

This article was published on March 17, 2015, at NEJM.org.

DOI: 10.1056/NEJMoa1500896
Copyright © 2015 Massachusetts Medical Society.

RESULTS

We enrolled 1260 patients, with 630 assigned to EGDT and 630 to usual care. By 90 days, 184 of 623 patients (29.5%) in the EGDT group and 181 of 620 patients (29.2%) in the usual-care group had died (relative risk in the EGDT group, 1.01; 95% confidence interval [CI], 0.85 to 1.20; $P=0.90$), for an absolute risk reduction in the EGDT group of -0.3 percentage points (95% CI, -5.4 to 4.7). Increased treatment intensity in the EGDT group was indicated by increased use of intravenous fluids, vasoactive drugs, and red-cell transfusions and reflected by significantly worse organ-failure scores, more days receiving advanced cardiovascular support, and longer stays in the intensive care unit. There were no significant differences in any other secondary outcomes, including health-related quality of life, or in rates of serious adverse events. On average, EGDT increased costs, and the probability that it was cost-effective was below 20%.

CONCLUSIONS

In patients with septic shock who were identified early and received intravenous antibiotics and adequate fluid resuscitation, hemodynamic management according to a strict EGDT protocol did not lead to an improvement in outcome. (Funded by the United Kingdom National Institute for Health Research Health Technology Assessment Programme; ProMISe Current Controlled Trials number, ISRCTN36307479.)

Son söz....

- Önemli olan «Kimin çalışması doğru?» demek yerine «*Günümüz bilgileri ışığında* kimin çalışması doğru?» demek
- EHYT ve sepsis paketi klinisyenlere «sepsisi erken tanıma», «antibiyotik ve sıvıları erken başlama», «kritik hastaya yaklaşım» anlamında çok önemli fikirler verdi.
- Ancak bu protokole körü körüne tutunmak yerine ondan faydalanmayı tercih etmek, hastaya özelleştirmek gerekiyor.
- Fazla transfüzyondan kaçınmak klinik parametreleri dikkate alarak yeterli sıvı resüsitasyonu yapmak ön planda tutulmalı.
- Hızlı davranmak invazif monitorizasyondan daha önemli



TEŞEKKÜRLER