

► Kaksitoista vuotta sitten NEJM:ssä julkaistu *Early goal-directed therapy (EGDT) in the treatment of severe sepsis and septic shock* kannusti sepsiksen varhaiseen tunnistamiseen ja tavoiteohjattuun hoitoon (1). Protokolla sisälsi selkeät diagnostiset kriteerit, jotka tutkimusryhmällä laukaisivat joukon tavoitteita ja toimintaohjeita. Tutkimusryhmän sairaalakuolleisuus erosi verrokkiryhmästä huomattavasti: 31 % vs. 47 %. Julkaisua seurasi monikansallinen

yhteistyöhanke *Surviving Sepsis Campaign*, jonka näyttöön perustuva hoito-ohjeisto (2) samoin kuin kotimainen sepsiksen *Käypä hoito* -ohje (3) on sittemmin päivitetty jo monta kertaa. Ammattilaisten opastuksesta on edetty maallikoiden tietoisuuden lisäämiseen *World Sepsis Day* -hankkeessa (4). Tiesitkö, että sepsis vie sairaalaan ja myös tappaa useammin kuin sydäninfarkti?

Käytännössä Riversin EGDT-protokollaa ei ole kaikilta osin

pystytty toteuttamaan potilaiden hoidossa. Esimerkiksi ScvO₂ ei kuulu monenkaan sairaalan rutiineihin. Tästä huolimatta ovat sepsiksen hoitotulokset parantuneet huomattavasti kolmessatoista vuodessa (3, 5). Oireyhtymä osataan tunnistaa paremmin, ja tehokas hoito alkaa nopeammin. Onkin kyseenalaistettu, ovatko kaikki Riversin tutkimuksen pohjalta suositellut interventiot tarpeen.

THE PROCESS INVESTIGATORS. A RANDOMIZED TRIAL OF PROTOCOL-BASED CARE FOR EARLY SEPTIC SHOCK. NEJM 2014; 370: 1683-93.

KYSYMYKSIÄ

► ProCESS-tutkimuksessa satunnaistettiin 31 yliopistosairaalan päivystyksessä 1 341 potilasta 2 tunnin sisällä septisen sokin kriteerien täyttymisestä protokolla-ohjattuun tai tavalliseen hoitoon (Taulukko 1). Tutkimukseen hyväksyttiin vain sairaaloita, joissa *Surviving Sepsis*

-ohjeisto oli käytössä ilman protokollaa sokin hoidosta.

Ryhmien välillä ei ilmennyt eroa 60 päivän sairaalakuolleisuudessa (18–21 %). Eroa ei ollut myöskään 90 päivän (noin 30 % kuvasta lukien) eikä 1 vuoden kuolleisuudessa (noin 40 %). Molempien protokollaryhmien potilaat saivat enemmän nesteytystä, dobutamiinia ja punasolusiirtoja kuin

verrokkiryhmä. Standardiprotokollaryhmä tarvitsi muita useammin keuhkonuuaishoitoa (3 % vs 6 % vs 3 %). EGDT-protokollaryhmän potilaat CV-kanyloitiin kahta muuta ryhmää useammin (yli 90 % vs noin 55 %).

Tulokset eivät vastanneet tutkijaryhmän odotuksia. Onko varhainen tavoiteohjattu sepsiksen alkuhoito turhaa?

Taulukko 1. Satunnaistettu 6 tunnin hoitointerventio ProCESS-tutkimuksen ryhmissä.

Ryhmä	EGDT-protokolla (N=439)	Standardihoito –protokolla (N=446)	Tavallinen hoito (N=456)
Tavoitteet ja menettelyt	<ul style="list-style-type: none"> CV-kanyyli (oksimetriportilla) CVP 8-12; 500 ml nestebolus jos <8 MAP 65-90 mmHg; tarv. vasopressori ScvO₂ ≥ 70 %; tarv 1) PS, 2) inotrooppi Uusi arvio 15-30 min välein 	<ul style="list-style-type: none"> 2 isoa laskimo-kanyyliä (tarv. CV) Alkunesteytys 2 l/ 1 h Jatkoon nesteytys (isotoninen) 250-500 ml/h SBP ≥ 100 mmHg tai SI < 0,8 *; tarv. nestebolus 500-1000 ml/20 min. Ellei korjaudu tunnissa tai jos ylinesteytetty > vasopressori (klinikon arvio) Hb ≥ 75; tarv. PS Uusi arvio 30 min välein 	<ul style="list-style-type: none"> 2 isoa laskimo-kanyyliä (tarv. CV) Tietoisuus <i>Surviving Sepsis</i> –hoitosuosituksen (2) Ei protokollaa septisen sokin hoidosta
Hoidon toteutus	Erityiskoulutettu tutkijaryhmä	Erityiskoulutettu tutkijaryhmä	Sairaalan työvuorossa oleva henkilökunta

SI = sokki-indeksi= pulssi/systolinen verenpaine (SBP)



VASTAUS 1

Marjatta Okkonen

LT, erikoislääkäri
Hyks, ATEK, Meilahden
sairaala, tehohoito
marjatta.okkonen[a]
hus.fi

► Tässä tutkimuksessa ei ryhmien välillä havaittu eroa ennusteessa, mikä voi johtua monestakin asiasta. Kuuden ensi tunnin aikana tavallisen hoidon ryhmä sai vähiten nestettä, punasolusiirtoja, vasopressoreita ja dobutamiinia. Näillä kaikilla tekijöillä voi olla vaikutusta tulokseen, sillä näyttöä löytyy sekä ylinesteytyksen, punasolusiirtojen että vasoaktiivien haitoista. Protokollat saattavat siis ohjata hoitamaan enemmän monitorin numeroita kuin potilasta. Fysiologisten suureiden paraneminen ei kuitenkaan välttämättä korreloi ennusteeseen. Yksi esimerkki tästä on ns. suprafysiologinen hapentarjonta; ennuste ei parantunutkaan, vaikka vasoaktiivilääkityksellä saatiin sydämen minuuttivirtaus suurenemaan. Ja ARDSNetin tutkimuksessa 2000-luvun alussa ennuste oli matalan kertatilavuuden ryhmässä parempi, vaikka happeutumisen oli aluksi huonompaa. Vähemmän saattaa siis olla enemmän ja ylihoitaminen jopa haitallista.

ProCESS-tutkimuksessa tavallisen hoidon ryhmän sairaalakuolleisuus oli 60 päivän kohdalla 19 %, mikä on aivan eri luokkaa kuin aikoinaan Riversin tutkimuksen kontrolliryhmän 47 %:n sairaalakuolleisuus. Septisen sokin ennuste on siis parantunut olennaisesti reilussa vuosikymmenessä, mikä voi osaltaan vaikuttaa negatiiviseen tulokseen. Hoitoprosessin tärkein asia lienee sepsiksen varhainen tunnistaminen, mikä on minkä tahansa muun hoidon onnistumisen edellytys. Erityisesti mikrobiiläkehoidon nopean aloituksen yhteys ennusteeseen on hyvin

tiedossa. Tässä ei havaittu eroja ryhmien välillä. Tietoisuus varhaisen hoidon merkityksestä on saattanut johtaa diagnosoinnin tehostumiseen, hoito on päästy aloittamaan aikaisemmin ja ennuste siksi parantunut. Riversin tutkimuksen myötä lanseeratun tavoiteohjatun nestehoidon lisäksi moni muukin asia tehohoidossa (mm. hengityksen matala kertatilavuus ja sokeritasapainon kontrollointi) on muuttunut vuosituhaten vaihteessa, ja sepsiksen ennusteen paraneminen on todennäköisesti monen asian yhteisvaikutusta.

Eli onko sepsiksen varhainen tavoiteohjattu alkuhoito turhaa? Nähdäkseni ei, vaikka Riversin EGDT-protokolla ei sellaisenaan toimikaan. Tavoitteet pitää ehkä jatkossa miettiä entistä yksilöllisemmin kaikille saman verenpaine- ja CVP-tavoitteen sijaan. Laktatemian korjaantuminen on tavoitteena lupaava, ja olisi ollutkin mielenkiintoista tietää, miten laktaatti eri ryhmissä korjaantui, ja olisiko sillä ollut yhteyttä ennusteeseen.

Tärkeintä on tunnistaa sepsipotilaat ja aloittaa mikrobiiläkehoito nopeasti. Alkuvaiheessa riittävä nesteytys on varmasti tärkeää, mutta riittävyden arvioinnissa käytetty menetelmä ei vaikuta ennusteen kannalta olennaiselta. Omaan sepsiksen hoitostrategiaani tämä tutkimus ei käytännössä vaikuta. EGDT-protokollan mukaista ScVO₂ ei ole meillä käytetty, ja punasoluja tulee annettua ani harvoin. Laktaatti on ei-invasiivisena mittarina helppo ja eniten seuraamani suure potilaan yleistilan lisäksi. Mikäli laktaatti on normaali, tyydyn mielelläni hieman matalampaankin verenpainetasoon, jos vasoaktiivitarve on suuri. ARISE-tutkimus antaa toivottavasti lähiaikoina lisää tietoa sepsiksen alkuhoidosta. ■



VASTAUS 2

Matti Reinikainen

LT, dosentti,
osastonylilääkäri
Pohjois-Karjalan
keskussairaala,
teho-osasto

► Sepsiksen tunnistaminen ilman viiveitä ja tehokkaan hoidon nopea aloitus on tärkeää!

ProCESS-tutkimus pähkinänkuoressa:

– Potilaat: aikuispotilaita, joilla todettiin päivystyspoliklinikalla sepsis ja alkuvaiheen nesteytykselle reagoimaton hypotensio (systolinen verenpaine < 90 mmHg) tai laktaattipitoisuus > 4 mmol/l.

– Kolme ryhmää; arpa ratkaisi, mihin ryhmään kukin potilas päätyi: 1. Tarkka protokolla, joka ohjasi hemodynamiikan hoitoa ensimmäisten 6 h ajan. 2. Kevyempi protokolla, joka ohjasi nesteresuskitaatiota ja vasopressorilääkitystä, mutta ei vaatinut yhtä aggressiivisia interventioita kuin ensimmäisen ryhmän protokolla. 3. "Usual care" ilman erityistä protokollaa, toisin sanoen "hoida niin kuin parhaaksi näet"-strategia. Tässäkin ryhmässä oli lupa turvautua aggressiivisiin hoitoihin, jos kliinikko arvioi niitä tarvittavan, mutta tutkimussuunnitelma ei sanelut interventioita tai niiden ajoitusta.

Tulokset: ei eroa ryhmien välillä. Sivumennen sanoen, tutkimuksen ensisijainen päätemuuttuja "60-day in-hospital mortality" on hassu, sillä eloonjäämiskäyristä käy ilmi, että todellinen 60 päivän kuolleisuus oli selvästi suurempi kuin sairaalakuolleisuus, toisin sanoen potilaita kuoli sairaalasta siirron jälkeen. Mutta yhtä kaikki, ei eroa ryhmien välillä. Ei myöskään 90 päivän kuolleisuudessa, joka oli joka ryhmässä hieman yli 30 %.

Eikö sepsiksen varhaisella hoidolla siis olekaan merkitystä? Tähän >>

kysymykseen ProCESS ei yrittänyt-kään vastata – tutkimuksessa ei suinkaan verrattu *varhaista* hoidon aloitusta *myöhäiseen* aloitukseen. Mikroilääkityksen ja nestehoidon aloituksessa ei vitkasteltu, vaan KAIKKIEN potilaiden sepsis pyrittiin tunnistamaan nopeasti, ja hoito aloitettiin ripeästi. Keskimääräinen ensimmäinen ScvO₂-lukema (niillä, joille keskuslaskimokatetri asetettiin) oli 71 % eli normaali, mikä viestii siitä, että suurimmalle osalle potilaista ei ollut ehtinyt kehittyä mitään hirmuisen pahaa kudoshypoksiaa, tai se oli korjautunut ensihoidolla ennen tutkimuksen alkua.

On myös syytä panna merkillä, miten ”usual care” -ryhmän potilaita hoidettiin. Jo ennen nopeasti tehtyä tutkimukseen randomointia potilaat olivat ehtineet saada nesteytystä keskimäärin 2 l, ja sen jälkeen

ensimmäisten 6 h:n aikana nesteytystä annettiin tässä ryhmässä keskimäärin 2,3 l lisää. Ensimmäisten tuntien aikana iv-antibioottihoitoa sai 97 % potilaista, keskuslaskimokatetri asetettiin 58 %:lle ja vasopressorilääkitystä sai 44 % ”usual care” -ryhmän potilaista.

Johtopäätös: ProCESS-tuloksia EI pidä tulkita niin, ettei sepsispotilaan hoidon aloituksella nyt niin kiire ole. Sen sijaan tulokset osoittavat, että jos vaikea sepsis tunnistetaan ilman viiveitä ja osuva antibioottihoito sekä hypoperfuusion korjaamiseen tähtäävä nestehoito ja tarvittaessa vasopressorihoito alkavat nopeasti, ei hemodynamiikan hoitoa ohjaavan mutkikkaan protokollan orjallinen noudattaminen tuota yhtään parempaa hoitotulosta kuin kokeneen klinikon tapauskohtaiseen arvioon perustuvat hoitoratkaisut. Hoidosta

vastaavan lääkärin ratkaistavaksi voidaan jättää sekin, millaisia pillejä tarvitaan. Osa septicistäkin potilaista voidaan hoitaa menestyksekkäästi ilman keskuslaskimokatetria. ■

Viitteet

1. Rivers E, Nguyen B, Havstad S ym. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *NEJM* 2001;345:1368-77.
2. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A ym. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2013; 41: 580-637.
3. Sepsis. Käypä hoito -suositus 2.1.2014. www.kaypahoito.fi
4. World Sepsis Day campaign. www.worldsepsis-day.org
5. Kaukonen K-M, Bailey M, Suzuki S ym. Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2001-2012. *JAMA* 2014; 311: 1308-16.