

JAMA | Original Investigation

Effect of Early Vasopressin vs Norepinephrine on Kidney Failure in Patients With Septic Shock

The VANISH Randomized Clinical Trial

2016.10.25

ICU勉強会 Journal Club

第三病院研修医2年目 菅井 啓自

Introduction

敗血症性ショックの治療

- 敗血症初期の末梢が温暖なWarm shockでは、ノルアドレナリンを第1選択とする(1A)
- ノルアドレナリンの反応性が低下している場合には、バソプレシンの併用を考慮する(2B)

日本版敗血症診療ガイドライン

日集中医誌 J Jpn Soc Intensive Care Med Vol. 20 No. 1

- 平均動脈圧(MAP)を上昇させる, またはノルエピネフリンを減量する目的で, ノルエピネフリンにバソプレシン(0.03U/min)を追加してもよい(Ungraded)

Surviving Sepsis Campaign Guidelines 2012

Critical Care Medicine 2013; 41: 580-637

Introduction

ステロイドの使用に関して

- 初期輸液と循環作動薬に反応しない成人敗血症性ショック患者に対し、ショックからの早期離脱目的に投与する。(2B)

日本版敗血症診療ガイドライン

日集中医誌 J Jpn Soc Intensive Care Med Vol. 20 No. 1

- 適切な輸液蘇生と昇圧剤治療で血行動態安定化が達成されない場合は、ヒドロコルチゾンのみを200mg/dayの用量で投与してもよい(2C)

Surviving Sepsis Campaign Guidelines 2012

Critical Care Medicine 2013; 41: 580-637

Introduction

Vasopressin + Corticosteroidの併用効果

一定の見解はないが...

- CorticosteroidはVasopressinのmRNAを増加させる。

Neuroendocrinology 2004; 80:100–110

- Vasopressinは下垂体の副腎皮質刺激ホルモン産生細胞にあるV1b 受容体に結合し、副腎皮質刺激ホルモンの産生を促進する。

J Clin Invest 2004; 113:302–309

The NEW ENGLAND
JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

FEBRUARY 28, 2008

VOL. 358 NO. 9

Vasopressin versus Norepinephrine Infusion
in Patients with Septic Shock

- VasopressinとNorepinephrineを比較したRCT (**VASST Study**)
- 対象:敗血症性ショックの患者778人
- 施設:カナダ、オーストラリア、アメリカの27施設
- 期間:2001.7~2006.4
- Primary outcome: 28日間の死亡率

Method

- 解析方法: per protocol / ITT
- 盲検方法: 二重盲検
 - 割り付けはコンピュータの無作為変数で行った.
 - 薬剤師以外の医療スタッフ、調査者には投与薬剤の判別ができないようにした.
- サンプルサイズの算出:
 - ・28日死亡率を60%と仮定
 - ・10%の死亡率の差を検出する
 - ・検出力=80%, $\alpha=0.05$

 サンプルサイズは776と定めた

Protocol

6229 Patients were assessed for eligibility

5427 Were not enrolled

3758 (69.2%) Met specific exclusion criteria

13.9% >24 Hr had elapsed

12.8% Had unstable coronary syndrome

10.1% Received open-label vasopressin

7.8% Had cancer or other irreversible disease with >50% 6-mo mortality

6.2% Had acute mesenteric ischemia

4.8% Were expected to die within 12 hr

4.8% Did not get commitment from physician for aggressive care

4.7% Had chronic heart disease (NYHA III or IV)

2.1% Had severe hyponatremia

1.4% Had traumatic brain injury

0.5% Had Raynaud's syndrome

0.2% Were pregnant

1669 (30.8%) Had other reasons

12.3% Had improving condition

5.6% Could not contact next of kin

4.6% Had other reasons

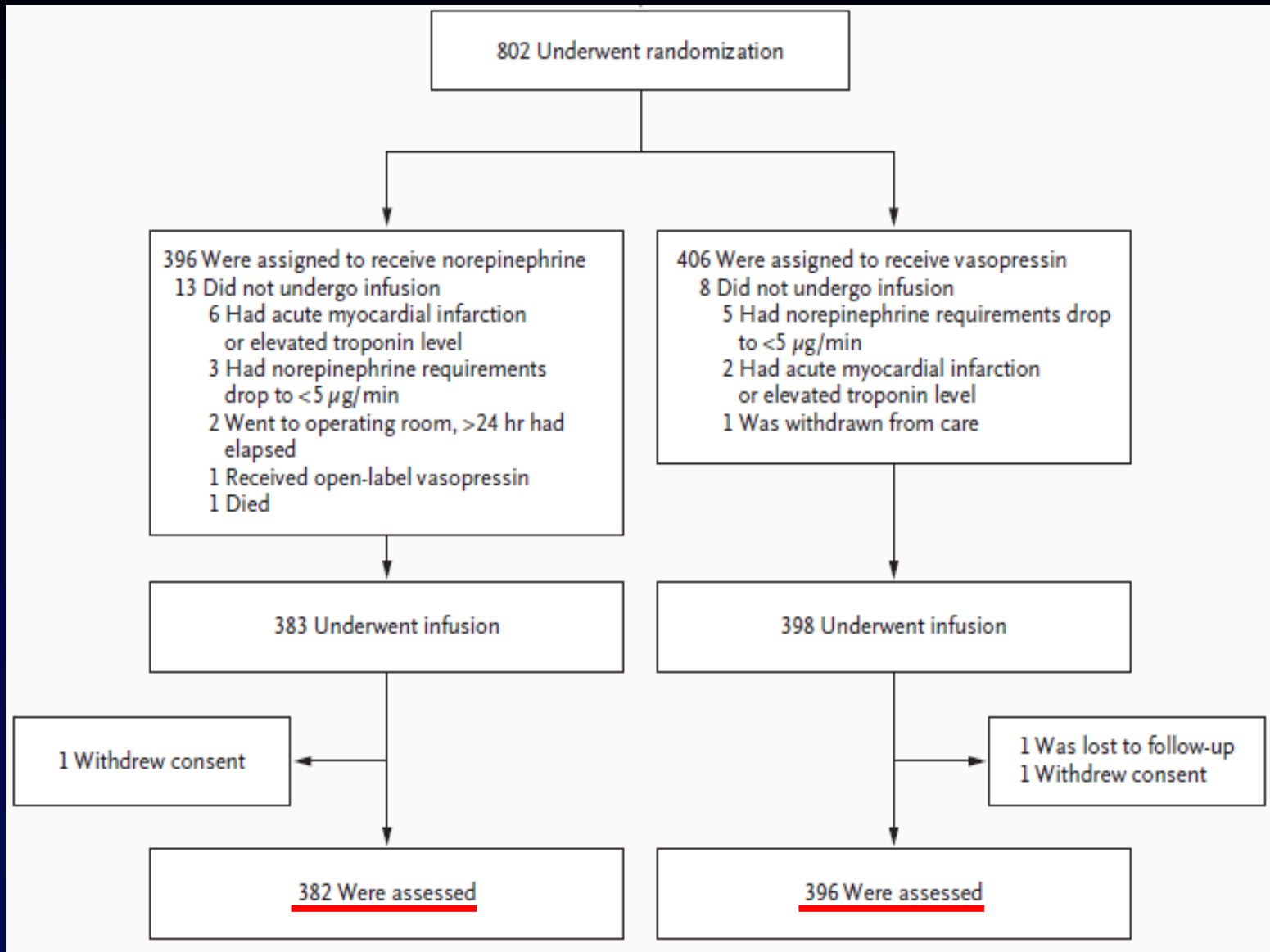
3.6% Declined to participate

3.0% Were enrolled in another study

1.7% Did not receive physician approval

802 Underwent randomization

Protocol



患者背景

Characteristic	Norepinephrine Group (N=382)	Vasopressin Group (N=397)	P Value	Characteristic	Norepinephrine Group (N=382)	Vasopressin Group (N=397)	P Value
Age — yr	61.8±16	59.3±16.4	0.03	New organ failure — no. (%)			
Male sex — no. (%)	229 (59.9)	246 (62.0)	0.56	Cardiovascular	382 (100)	397 (100)	1.00
Recent surgical history — no. (%)	132 (34.6)	151 (38.0)	0.31	Respiratory	341 (89.3)	342 (86.1)	0.15
Elective	8 (2.1)	6 (1.5)		Renal	258 (67.5)	264 (66.5)	0.68
Emergency	124 (32.5)	145 (36.5)		Hematologic and coagulation	84 (22.0)	118 (29.7)	0.02
APACHE II score	27.1±6.9	27.0±7.7	0.84	Neurologic	89 (23.3)	101 (25.4)	0.48
White race — no. (%)†	320 (83.8)	336 (84.6)	0.97	No. of organ dysfunctions	3.4±1.1	3.5±1.1	0.04
Preexisting conditions — no. (%)				Source of infection — no. (%)			0.77
Ischemic heart disease	65 (17.0)	68 (17.1)	0.62	Lung	165 (43.2)	162 (40.8)	
Congestive heart failure	30 (7.9)	28 (7.1)	0.56	Abdomen	100 (26.2)	111 (28.0)	
Chronic obstructive pulmonary disease	72 (18.8)	55 (13.9)	0.11	Other‡	117 (30.6)	124 (31.2)	
Chronic renal failure	48 (12.6)	40 (10.1)	0.34	Pathogen type in cultures — no. (%)			0.19
Diabetes	88 (23.0)	77 (19.4)	0.29	Gram-positive alone	59 (15.4)	80 (20.2)	
Liver disease	36 (9.4)	52 (13.1)	0.16	Gram-negative alone	43 (11.3)	40 (10.1)	
Alcoholism	53 (13.9)	55 (13.9)	0.62	Mixed organisms	139 (36.4)	143 (36.0)	
Injection-drug abuse	14 (3.7)	20 (5.0)	0.40	Other	51 (13.4)	62 (15.6)	
Cancer	104 (27.2)	85 (21.4)	0.11	No pathogen	90 (23.6)	72 (18.1)	
Compromised immune system	72 (18.8)	67 (16.9)	0.48	Hemodynamic variables			
Solid-organ transplant	17 (4.5)	14 (3.5)	0.50	Systolic blood pressure — mm Hg	110±17	108±17	0.10
Corticosteroid use	86 (22.5)	82 (20.7)	0.51	Mean arterial pressure — mm Hg	73±10	72±9	0.23
Recent trauma	16 (4.2)	23 (5.8)	0.30	Arterial pH	7.31±0.1	7.32±0.1	0.71
				Serum lactate level — mmol/liter	3.5±3.0	3.5±3.2	0.96

年齢、凝固異常以外に両群間で有意差なし

患者背景・治療方法

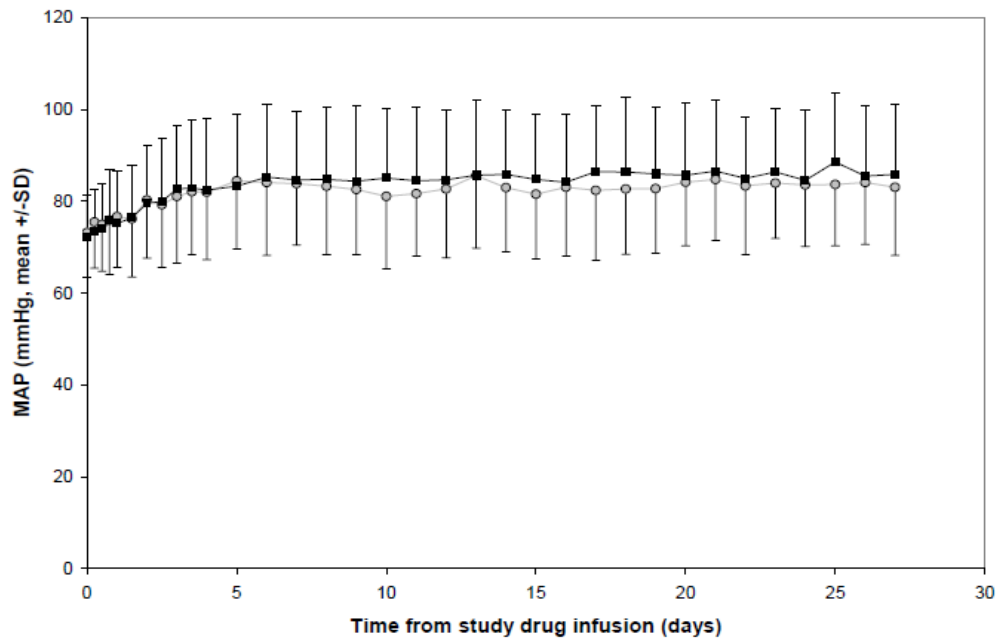
Characteristic	Norepinephrine Group (N=382)	Vasopressin Group (N=397)	P Value
Vasoactive drug dosage at randomization [§]			
Norepinephrine — $\mu\text{g}/\text{min}$ ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)	20.7 \pm 18.1 (0.28 \pm 0.26)	20.7 \pm 22.1 (0.26 \pm 0.27)	0.97
Epinephrine — $\mu\text{g}/\text{min}$ ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)	8.6 \pm 9.4 (0.12 \pm 0.15)	14.6 \pm 16.9 (0.20 \pm 0.29)	0.12
Dopamine — $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	7.3 \pm 5.3	7.6 \pm 6.4	0.88
Dobutamine — $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	5.1 \pm 3.7	6.4 \pm 5.2	0.18
Milrinone — $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	0.4 \pm 0.3	0.3 \pm 0.1	0.23
Phenylephrine — $\mu\text{g}/\text{min}$ ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)	151 \pm 74 (2.03 \pm 1.17)	157 \pm 90 (2.04 \pm 1.31)	0.61
Vasoactive drug infusions — no. (%)			
Norepinephrine alone	222 (58.1)	224 (56.4)	0.63
No norepinephrine	53 (13.9)	53 (13.4)	0.83
Two or more vasopressors	111 (29.1)	124 (31.2)	0.51
Other therapy for sepsis — no. (%)			
Corticosteroids	293 (76.7)	296 (74.6)	0.49
Activated protein C	56 (14.7)	61 (15.4)	0.78
Baseline tidal volume — ml/kg	7.4 \pm 2.5	7.2 \pm 2.5	0.43
Time from meeting inclusion criteria to study-drug infusion — hr	11.5 \pm 9.4	11.9 \pm 8.9	0.57

- 十分な輸液後で、Norepinephrin 5 $\mu\text{g}/\text{min}$ 相当以上の昇圧剤が必要とした症例
- 目標血圧: MAP 65~75 mmHg
- 投与方法: ランダム化の時点で使用していた昇圧剤に加えて Vasopressin 0.01 U/minより開始し、最大0.03 U/min まで投与
Norepinephrine 5 $\mu\text{g}/\text{min}$ より開始し、最大15 $\mu\text{g}/\text{min}$ まで投与

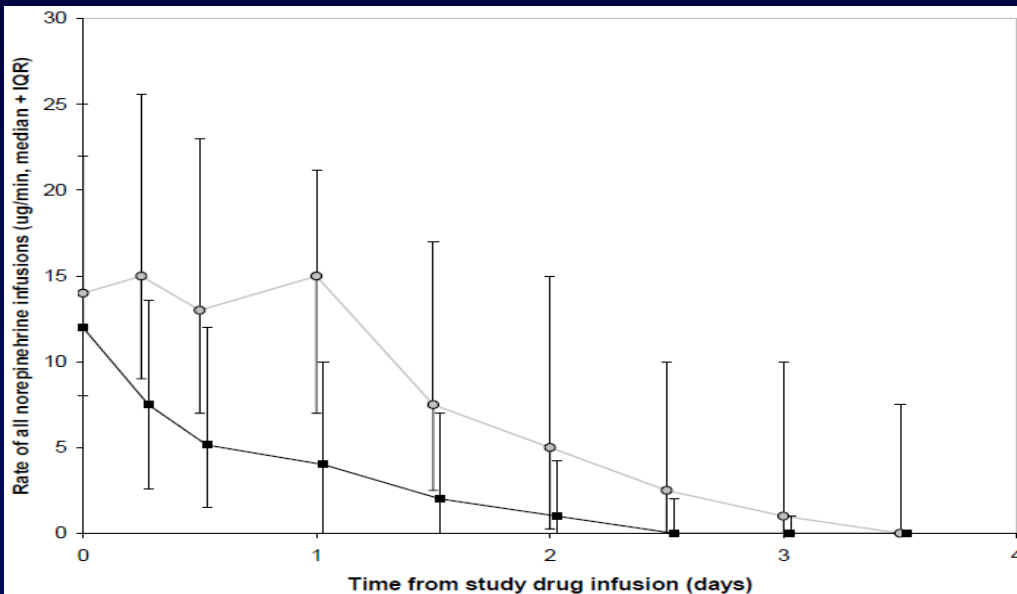
Outcome

- Primary outcome:
 - 28日間の死亡率
- Secondary outcome:
 1. 90日間の死亡率
 2. 28日間の臓器障害を伴わない日数
 3. 昇圧剤、人工呼吸器、腎代替療法(RRT)を使用しなかった日数
 4. SIRSを満たさなかった日数
 5. Corticosteroidsを使用しなかった日数
 6. ICU滞在日数

VASST 結果①



平均血圧に両群間で差はなし

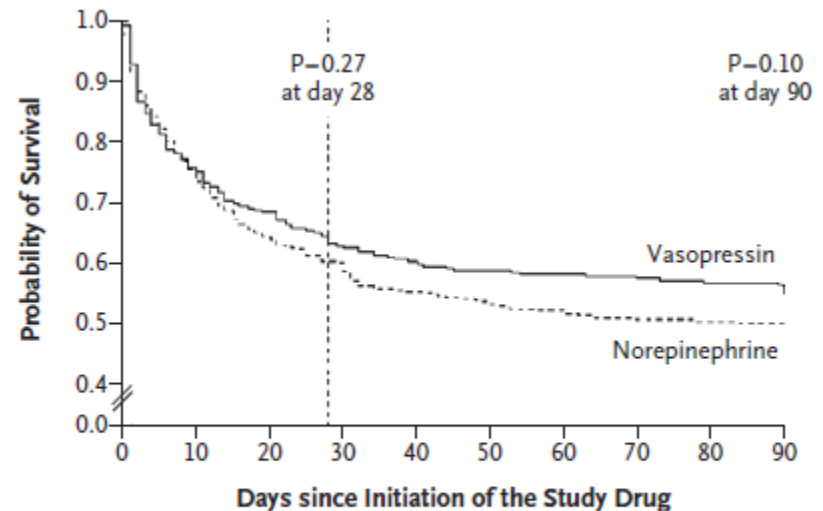


Norepinephrineの使用量が
Vasopressin投与群で少ない

VASST 結果②

Variable	Norepinephrine Group (N=382) <i>no./total no. (%)</i>	Vasopressin Group (N=396) <i>no./total no. (%)</i>	P Value†	Absolute Risk Reduction (95% CI)‡ %	Relative Risk (95% CI)§	Adjusted Odds Ratio¶
Patients who underwent randomization and infusion						
28-day mortality	150/382 (39.3)	140/396 (35.4)	0.26	3.9 (-2.9 to 10.7)	0.90 (0.75 to 1.08)	0.88 (0.62 to 1.26)
90-day mortality	188/379 (49.6)	172/392 (43.9)	0.11	5.7 (-1.3 to 12.8)	0.88 (0.76 to 1.03)	0.81 (0.57 to 1.16)
Patients who underwent randomization						
28-day mortality	154/395 (39.0)	144/404 (35.6)	0.33	3.3 (-3.4 to 10.1)	0.91 (0.76 to 1.09)	
90-day mortality	194/392 (49.5)	177/400 (44.2)	0.14	5.2 (-1.7 to 12.2)	0.89 (0.77 to 1.04)	
	<i>median (interquartile range)</i>					

全体では死亡率に関して、
Vasopressin群とNorepinephrine群で
有意差は認めなかった



No. at Risk

Vasopressin	397	301	272	249	240	234	232	230	226	220
Norepinephrine	382	289	247	230	212	205	200	194	193	191

VASST 結果③

Days alive 			
Free of organ dysfunction			
Cardiovascular	17 (0–24)	19 (0–24)	0.58
Vasopressor use**	17 (0–24)	19 (0–24)	0.61
Respiratory	2 (0–14)	3.5 (0–16)	0.15
Ventilation††	6 (0–20)	8.5 (0–20)	0.24
Renal	18.5 (3–28)	21.5 (4–28)	0.54
Renal-replacement therapy	23 (5–28)	25 (6–28)	0.64
Hepatic	24.5 (3–28)	25 (5–28)	0.80
Hematologic	23 (3–28)	24 (5–28)	0.48
Neurologic	15 (0–24)	15 (0–24)	0.57
Free of any organ failure	0 (0–6)	0 (0–9)	0.14
Free of the systemic inflammatory response syndrome‡‡	6 (0–15)	6 (0–18)	0.21
Free of corticosteroid use	13.5 (1–24)	16 (1–25)	0.33
Length of stay (days)			
In ICU	16 (8–32)	15 (7–29)	0.14
In hospital	26 (15–53)	27 (13–52)	0.23

臓器障害の程度、ICU・病院滞在日数に関しても
有意差は認めなかった

VASSTの結果④

More severe septic shock: ランダム化の段階でNorepinephrine必要量が**15 μ g/min以上**
 Less severe septic shock: ランダム化の段階でNorepinephrine必要量が**5~14 μ g/min**

Stratum	Norepinephrine Group no./total no. (%)	Vasopressin Group no./total no. (%)	P Value†	Absolute Risk Reduction (95% CI) %	Relative Risk (95% CI)
More severe septic shock					
28-day mortality	85/200 (42.5)	88/200 (44.0)	0.76	-1.5 (-11.2 to 8.2)	1.04 (0.83 to 1.3)
90-day mortality	105/199 (52.8)	103/199 (51.8)	0.84	1.0 (-8.8 to 10.8)	0.98 (0.81 to 1.18)
Less severe septic shock					
<u>28-day mortality</u>	<u>65/182 (35.7)</u>	<u>52/196 (26.5)</u>	<u>0.05</u>	<u>9.2 (-0.1 to 18.5)</u>	<u>0.74 (0.55 to 1.01)</u>
<u>90-day mortality</u>	<u>83/180 (46.1)</u>	<u>69/193 (35.8)</u>	<u>0.04</u>	<u>10.4 (0.4 to 20.3)</u>	<u>0.78 (0.61 to 0.99)</u>

Post-hoc subgroups	NOREPINEPHRINE GROUP N / total N (%)	VASOPRESSIN GROUP N / total N (%)	P VALUE*	INTERACTION STATISTIC P VALUE**
Treatment by lactate Quartile				
<u>First lactate quartile (≤ 1.4 mmol/L)</u>	<u>26/77 (33.8)</u>	<u>17/90 (18.9)</u>	<u>0.03</u>	<u>0.04</u>
Second lactate quartile (1.5 – 2.3 mmol/L)	36/87 (41.4)	35/85 (41.2)	0.98	0.65
Third lactate quartile (2.4 – 4.4 mmol/L)	30/77 (39.0)	31/85 (36.5)	0.74	0.51
Fourth lactate quartile (> 4.4 mmol/L)	47/83 (56.6)	49/80 (61.3)	0.55	-

**ランダム化の時点での
Norepinephrineの必要量が少ない、
Lactate濃度が低い症例において
はVasopressin群で死亡率が低い**

VASSTの結果⑤

Less severe septic shockの症例において
Vasopressin群で生存率が高い

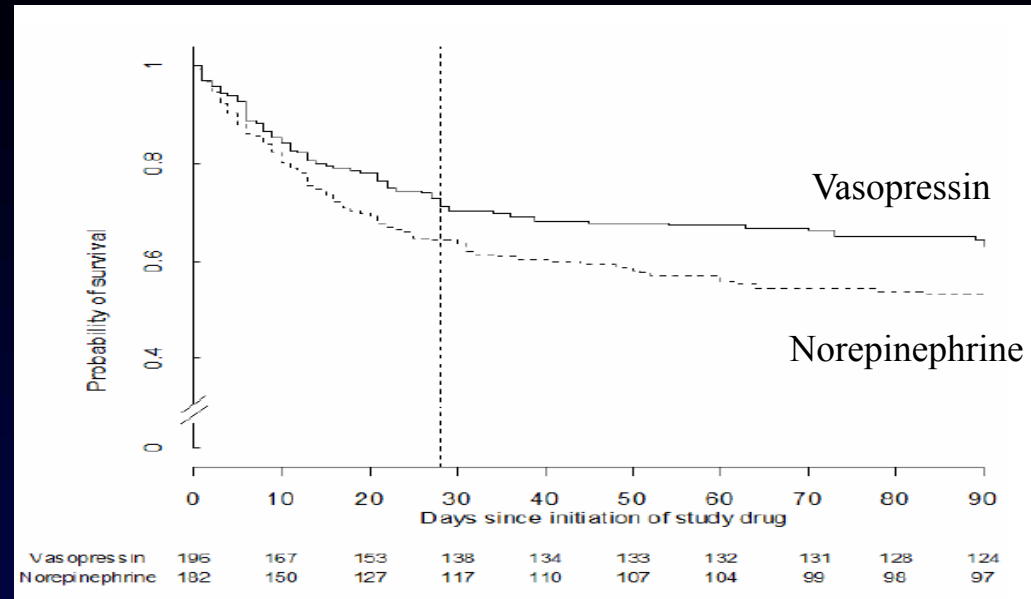


Table 3. Serious Adverse Events in Patients Who Had Septic Shock.

Variable	Norepinephrine Group (N=382)	Vasopressin Group (N=396)	P Value*
	no. (%)		
At least one serious adverse event	40 (10.5)	41 (10.3)	1.00
Acute myocardial infarction or ischemia	7 (1.8)	8 (2.0)	1.00
Cardiac arrest	8 (2.1)	3 (0.8)	0.14
Life-threatening arrhythmia	6 (1.6)	8 (2.0)	0.79
Acute mesenteric ischemia	13 (3.4)	9 (2.3)	0.39
Hyponatremia†	1 (0.3)	1 (0.3)	1.00
Digital ischemia	2 (0.5)	8 (2.0)	0.11
Cerebrovascular accident	1 (0.3)	1 (0.3)	1.00
Other‡	2 (0.5)	5 (1.3)	0.45

副作用に関しては両群間で
有意差なし

ただしVasopressin群で末梢
虚血が、Norepinephrine群で
心停止が多い傾向。

VASSTの考察

- 重症度の低い敗血症性ショックに対しては Vasopressin投与の方が死亡率が低い可能性.
- Vasopressinの投与まで時間がかかっている症例がある.
- 投与までの時間が短い症例において死亡率が低い傾向がある

→全体で有意差が出なかった要因の可能性

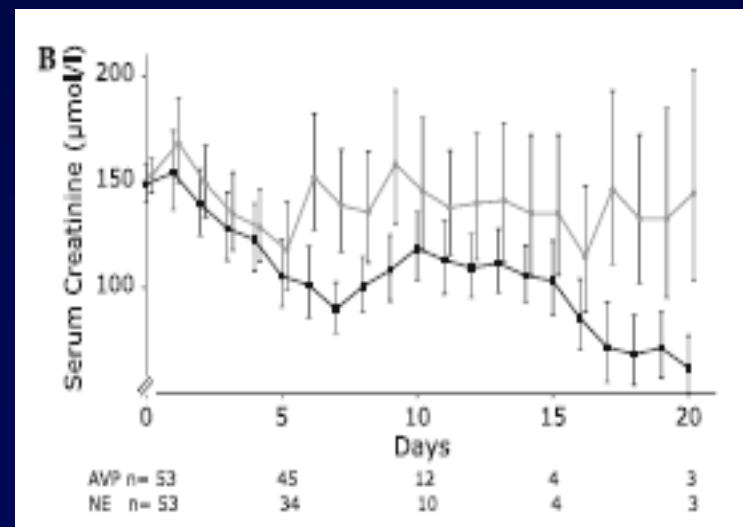
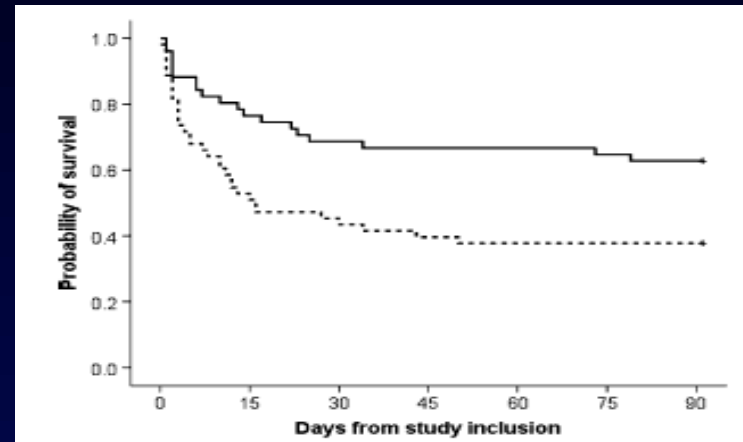
Post-hoc subgroups		NOREPINEPHRINE GROUP N / total N (%)	VASOPRESSIN GROUP N / total N (%)	P VALUE*	INTERACTION STATISTIC P VALUE**
Treatment by Time to Study Drug Infusion	≤ 12 hrs	90/222 (40.5)	68/205 (33.2)	0.12	0.28
	>12 hrs	60/160 (37.5)	72/191 (37.7)	0.97	-

Subanalyses from VASST ①

Intensive Care Med. 2010;36(1):83-91.

VASSTをRIFLE分類を指標にして解析した
Vasopressin使用群のメリット

- “Risk” category症例で死亡率が低い。
- “Risk” category症例で血清Cre濃度が低い。



Subanalyses from VASST ①

Intensive Care Med. 2010;36(1):83-91.

- “Risk” category症例で“Failure” or “Loss” への進行が少ない。
[11 (20.8%) vs. 21 (39.6%), $p = 0.03$]
- “Risk” category症例でRRTの使用が少ない。
[9 (17.0%) vs. 20 (37.7%); $p = 0.02$]

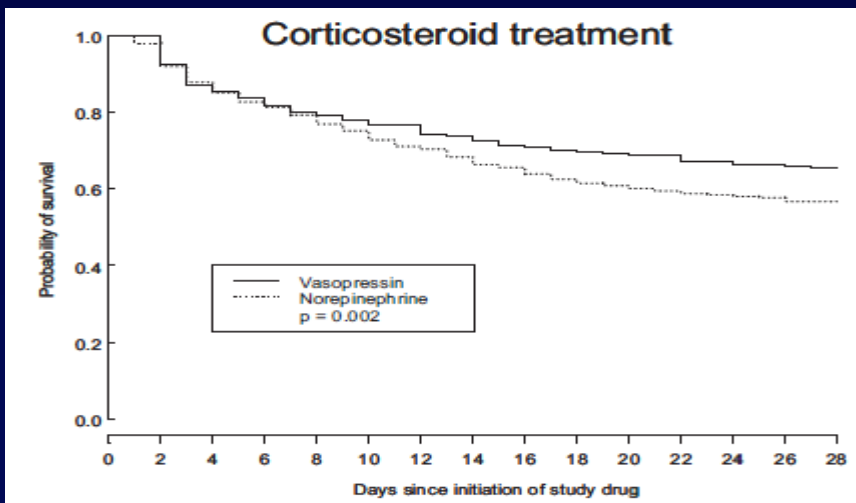
AKIの初期段階の症例においてVasopressinは
AKIの進行を抑制する、死亡率を改善する可能性がある。

Subanalyses from VASST ②

Crit Care Med 2009 Vol. 37, No. 3

ステロイドの併用に関するサブ解析

- Vasopressin + Corticosteroid群はNorepinephrine + Corticosteroid群に比べて死亡率が低い。【35.9% and 44.7%, respectively, $p = 0.03$ 】
- Vasopressin + Corticosteroid群はVasopressin単独群に比べて、血漿Vasopressin濃度が高い。【by 33% (6 hours) and by 67% (24 hours); $p = 0.006$ and 0.025 , respectively】



VasopressinとCorticosteroidの相互作用で死亡率が下がる可能性。

他の文献も踏まえると・・・

- Vasopressinの高用量使用(0.067U/min)が低用量使用(0.033U/min)に比べて心血管機能に効果的であった。

Intensive Care Med. 2010;36(1):57-65.

→VASSTではVasopressinの使用量が不十分であった可能性がある。

Vasopressinの使用に関して、

 ①腎保護効果 ②早期投与 ③高用量投与
についての検証が望まれた。

またステロイドの併用は有効である可能性がある。

今回

VASSTを踏まえて行われたのが.....

JAMA | Original Investigation

Effect of Early Vasopressin vs Norepinephrine on Kidney Failure in Patients With Septic Shock

The VANISH Randomized Clinical Trial

- 対象: 敗血症患者 (SIRS: 2) で十分な輸液治療をしたが昇圧剤を必要とした421人
- 施設: 英国のICU 18施設
- 期間: 2013.2~2015.5
- Primary outcome:
28日間にAKIを発症していなかった日数

Method

■ 二重盲検RCT (2×2)

■ 解析方法

メイン解析 : modified ITT

ランダム化したが死亡もしくは回復して実際には薬剤を使用しなかった患者は除いた.

ステロイド投与 : As-treated解析を併用

■ 盲検方法

割り付けはコンピュータの無作為変数で行った.

昇圧薬はラベルで覆われて投与者は判別不能の状態で使用した.

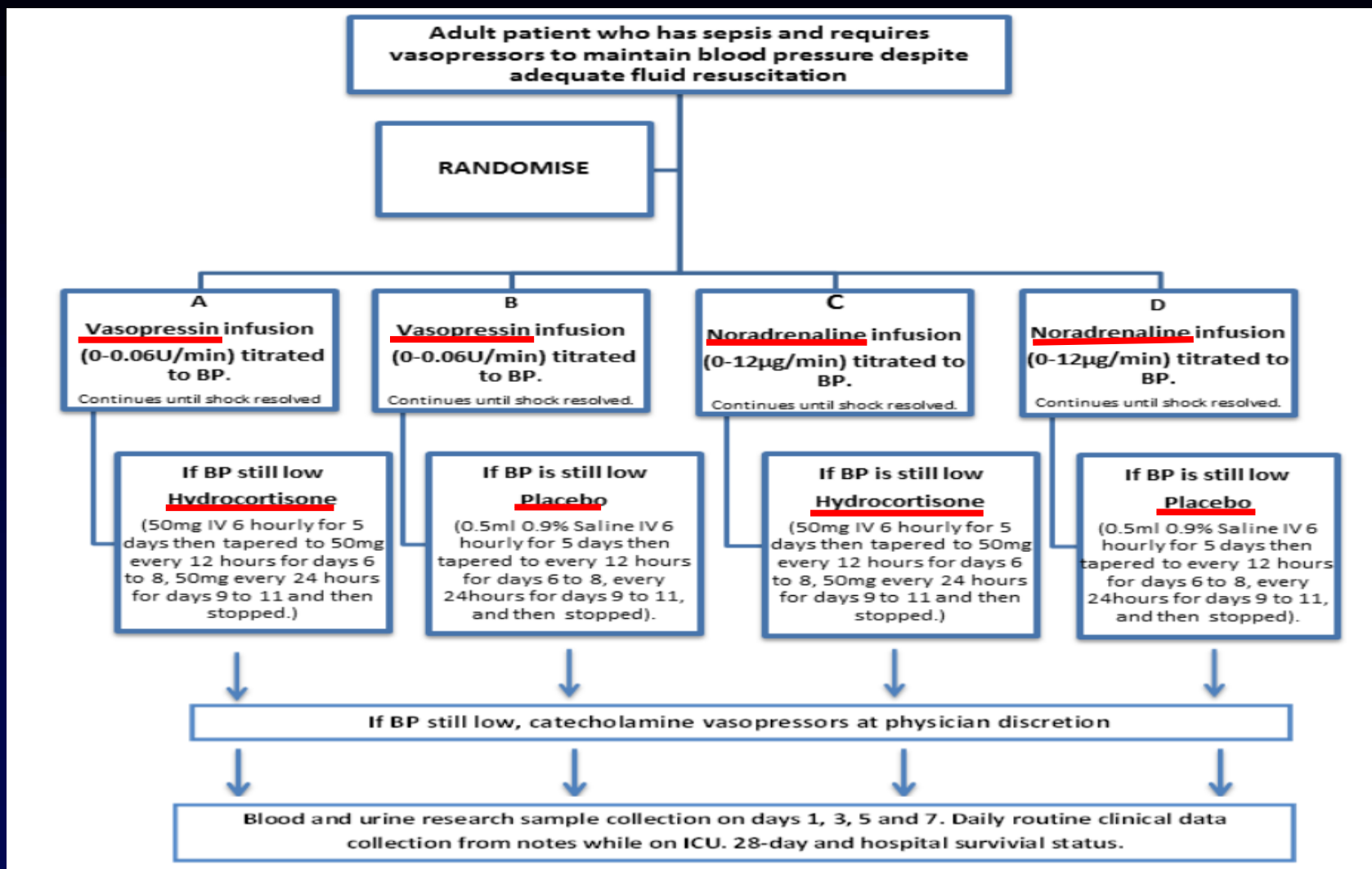
Method 2

■ サンプルサイズの算出:

- AKIの発症を30~50%と仮定する.
- AKIの相対リスク20-25%低下を検出する.
- 検出力=80%, $\alpha=0.05$
- 3%の離脱を考慮.

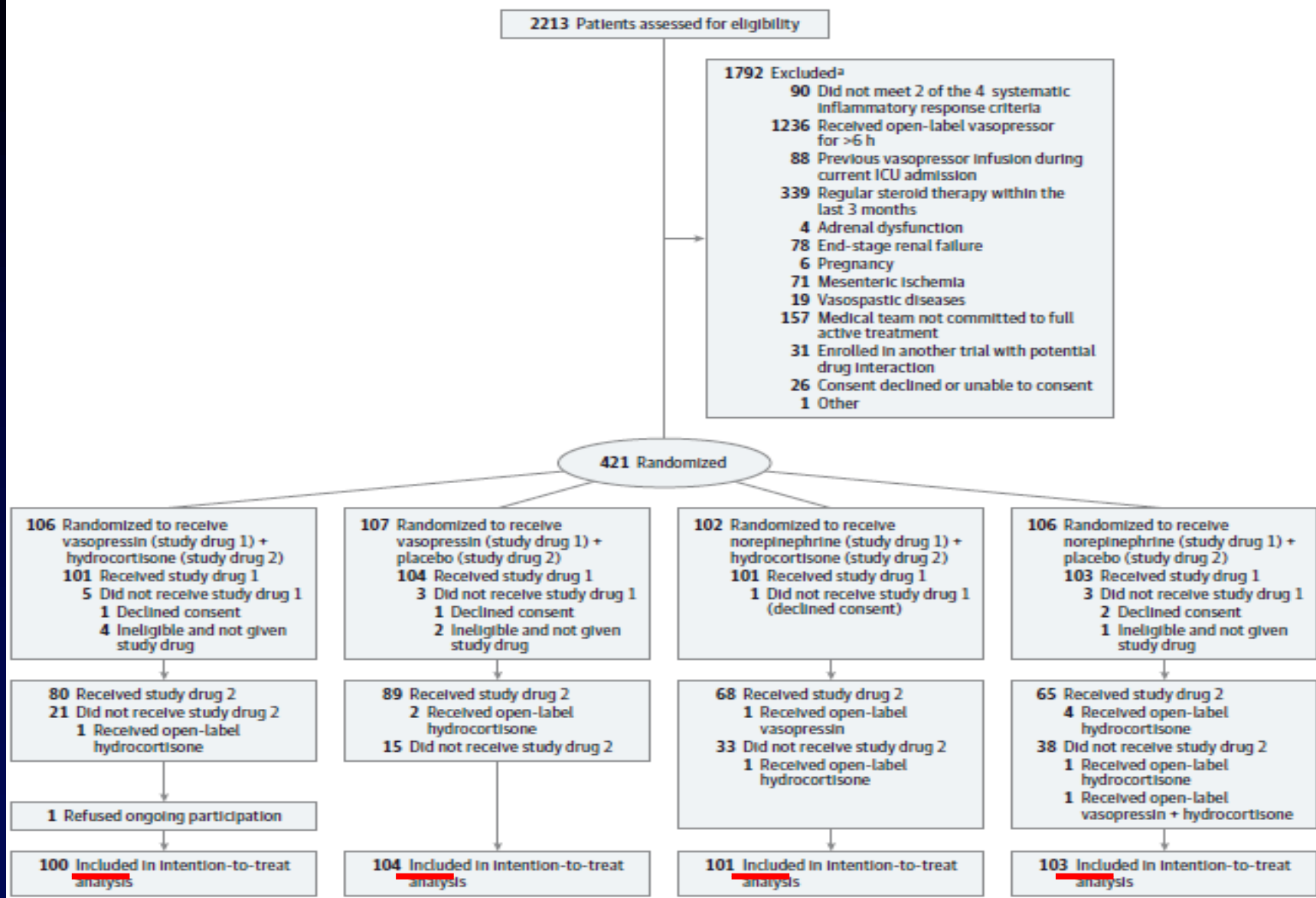
 サンプルサイズは412と定めた

Protocol



VasopressinとNorepinephrineの使用群に割り当て、さらに介入後も血圧低値の症例にステロイドを使用するかをあらかじめ決めた

Figure 1. Recruitment, Randomization, and Patient Flow in the VANISH Trial



Exclusion criteria

1792 Excluded^a

90 Did not meet 2 of the 4 systematic inflammatory response criteria

1236 Received open-label vasopressor for >6 h

88 Previous vasopressor infusion during current ICU admission

339 Regular steroid therapy within the last 3 months

4 Adrenal dysfunction

78 End-stage renal failure

6 Pregnancy

71 Mesenteric ischemia

19 Vasospastic diseases

157 Medical team not committed to full active treatment

31 Enrolled in another trial with potential drug interaction

26 Consent declined or unable to consent

1 Other

6時間以上の昇圧剤使用例を除外した。

→早期投与の検証

Method3 治療内容

- 目標血圧: MAP 65-75 mmHg
- 投与量: ランダム化の時点で使用していた昇圧剤に加えて
Vasopressin 0.013U/minより開始し、0.06 U/min まで
Norepinephrine 2.66 μ g/minより開始し、12 μ g/min まで
- Hydrocortisoneの投与のタイミング:
最大用量で目標血圧に届かなかった場合
- Hydrocortisoneの投与量:
50mg \times 4を5日間、50mg \times 2を3日間、50mg \times 1を3日間
- ランダム化後の他の昇圧剤の使用 (Vasopressinは除く):
Hydrocortisoneでも血圧を維持できない場合

患者背景

	Vasopressin + Hydrocortisone (n = 101)	Vasopressin + Placebo (n = 104)	Norepinephrine + Hydrocortisone (n = 101)	Norepinephrine + Placebo (n = 103)	Total Trial Population (n = 409)
Age, median (IQR), y	66 (57-76)	67 (59-77)	63 (52-76)	66 (54-76)	66 (54-77)
Men, No. (%)	59 (58)	52 (50)	62 (61)	65 (63)	238 (58)
Weight, median (IQR), kg	75 (63-90)	70 (60-85)	75 (65-89)	73 (64-90)	75 (62-87)
BMI, median (IQR)	26 (23-32)	24 (22-29)	26 (23-30)	25 (23-30)	26 (22-30)
Caucasian ethnicity, No. (%)	85 (84)	89 (86)	87 (86)	88 (85)	349 (85)
Recent surgical history, No. (%) ^a	17 (17)	21 (20)	18 (18)	17 (17)	73 (18)
APACHE II score, median (IQR)	24 (19-30)	24 (19-29)	24 (20-30)	23 (18-30)	24 (19-30)
Preexisting conditions, No. (%)					
Ischemic heart disease	20 (20)	11 (11)	12 (12)	19 (18)	62 (15)
Severe COPD	2 (2)	4 (4)	6 (6)	3 (3)	15 (4)
Chronic kidney failure	9 (9)	8 (8)	5 (5)	5 (5)	27 (7)
Cirrhosis	5 (5)	3 (3)	2 (2)	5 (5)	15 (4)
Cancer	14 (14)	11 (11)	8 (8)	14 (14)	47 (11)
Immunocompromised	9 (9)	4 (4)	8 (8)	7 (7)	28 (7)
Diabetes	19 (19)	20 (19)	22 (22)	29 (28)	90 (22)
Organ failure, No. (%) ^b					
Respiratory	32 (32)	39 (38)	40 (40)	38 (38)	149 (37)
Kidney	19 (19)	19 (18)	24 (24)	23 (22)	85 (21)
Liver	4 (4)	4 (4)	6 (6)	6 (7)	20 (5)
Hematological	6 (6)	6 (6)	6 (6)	4 (4)	22 (6)
Neurological	33 (35)	33 (33)	32 (34)	30 (31)	128 (33)

患者背景

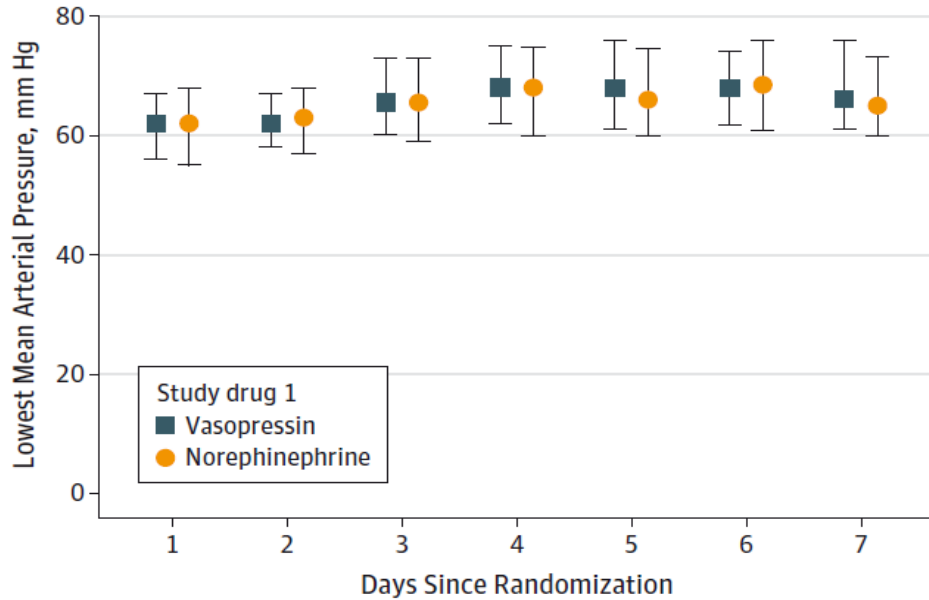
	Vasopressin + Hydrocortisone (n = 101)	Vasopressin + Placebo (n = 104)	Norepinephrine + Hydrocortisone (n = 101)	Norepinephrine + Placebo (n = 103)	Total Trial Population (n = 409)
Physiological variables, median (IQR)					
Mean arterial pressure, mm Hg	71 (62-80)	69 (62-75)	68 (61-75)	70 (63-78)	70 (62-77)
Heart rate, beats/min	98 (85-109)	96 (84-108)	99 (83-112)	96 (84-110)	97 (84-110)
Central venous pressure, mm Hg ^c	12 (9-17)	13 (10-16)	13 (9-17)	13 (8-17)	13 (9-17)
Lactate, mmol/L	2.1 (1.4-4.3)	2.3 (1.5-3.9)	2.6 (1.4-4.5)	2.2 (1.4-3.2)	2.3 (1.4-4)
Pao ₂ /Flo ₂ , mm Hg	190 (122-318)	189 (122-301)	171 (104-264)	195 (130-328)	188 (121-302)
Creatinine, mg/dL	1.36 (0.89-2.69)	1.26 (0.83-2.02)	1.44 (0.83-2.26)	1.5 (0.84-2.32)	1.38 (0.84-2.32)
Bilirubin, mg/dL	0.94 (0.47-1.62)	0.99 (0.53-1.67)	0.85 (0.51-1.42)	0.79 (0.45-1.45)	0.88 (0.47-1.58)
Platelets, ×10 ³ /μL	194 (122-289)	176 (116-284)	182 (125-293)	198 (122-270)	188 (121-288)
GCS	14 (6-15)	14 (4-15)	14 (3-15)	14 (5-15)	14 (4-15)
Mechanical ventilation, No. (%)	55 (54)	58 (56)	62 (61)	61 (59)	236 (58)
Renal replacement therapy, No. (%)	2 (2)	4 (4)	2 (2)	3 (3)	11 (3)
Volume of IV fluid in previous 4 h, median (IQR), mL	1200 (757-2021)	1092 (725-2010)	1168 (606-2000)	1100 (613-2132)	1134 (662-2039)
Patients receiving open-label vasopressor at randomization, No. (%)	91 (90)	89 (86)	86 (85)	82 (80)	348 (85)
Time from onset of shock to receiving first study drug, median (IQR), h	3.2 (1.8-5)	3.5 (2-5.4)	3.7 (1.7-5)	3.5 (1.4-5.4)	3.5 (1.8-5.2)
Norepinephrine dose at randomization, median (IQR), μg/kg/min	0.16 (0.1-0.3) (n = 76)	0.15 (0.1-0.28) (n = 79)	0.2 (0.12-0.42) (n = 81)	0.16 (0.1-0.27) (n = 73)	0.16 (0.1-0.31) (n = 309)
Source of infection, No. (%)					
Lung	43 (44)	39 (38)	44 (45)	39 (38)	165 (41)
Abdomen	20 (20)	26 (25)	25 (26)	22 (22)	93 (23)
Soft tissue or line	5 (5)	5 (5)	3 (3)	6 (6)	19 (5)
Other	30 (31)	32 (31)	26 (27)	35 (34)	123 (31)

Outcome

- Primary outcome:
 - 28日間にAKIを発症していなかった日数
- Secondary outcome:
 1. 腎代替療法 (RRT) の割合および期間
 2. AKIの期間
 3. 28日後のICUおよび院内死亡率
 4. 臓器不全 (SOFA score) を伴わない期間
 5. 腎機能と炎症に関する血液・尿検査結果

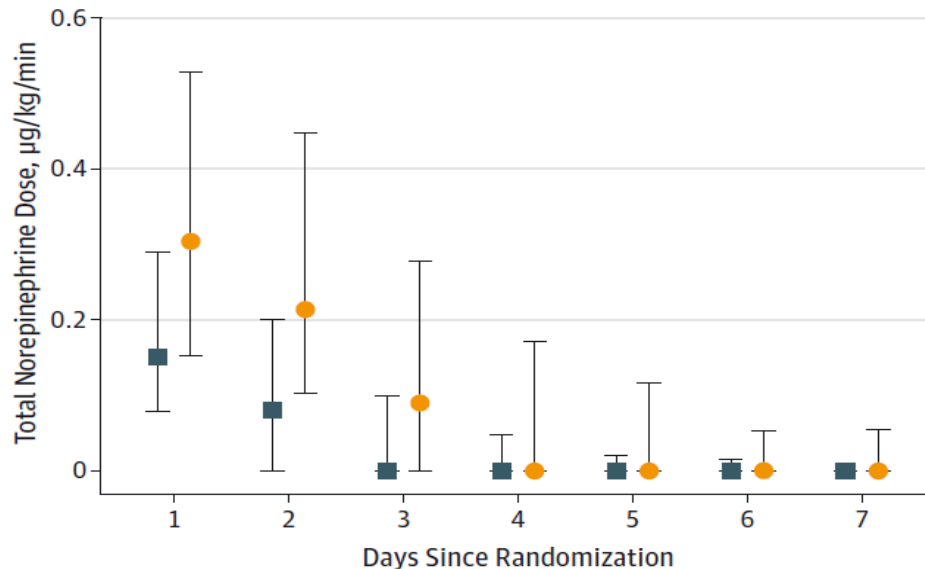
Result1

Lowest mean arterial pressure



平均血圧に両群間で差はなし

Maximum total (study and open-label) norepinephrine dose

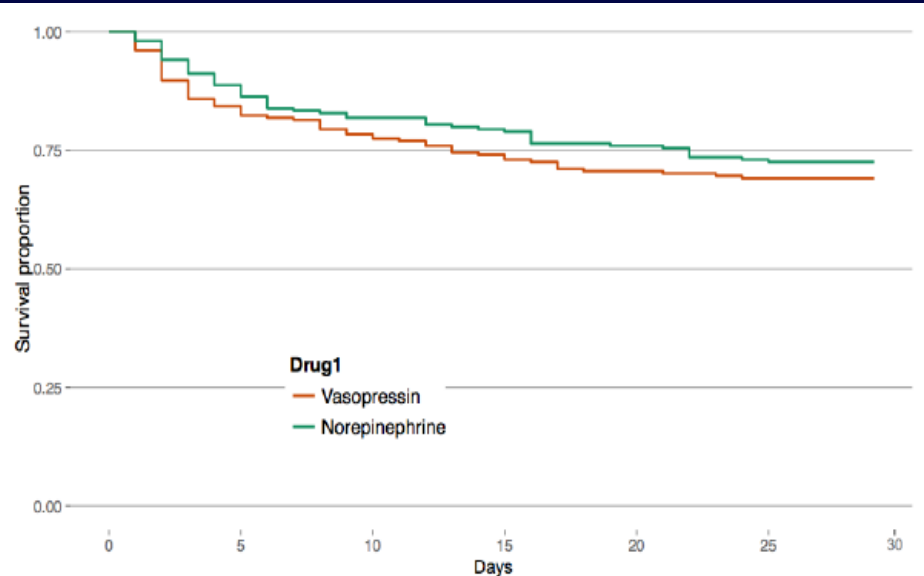


Norepinephrineの必要量が
Vasopressin投与群で少ない

Result2

	Vasopressin			Norepinephrine			vs Norepinephrine, Absolute Difference (95% CI) ^b
	Hydrocortisone ^a	Placebo	Total ^a	Hydrocortisone	Placebo	Total	
28-d Survivors who never developed kidney failure, No./total (%) ^c	46/81 (56.8)	48/84 (57.1)	94/165 (57.0)	46/77 (59.7)	47/80 (58.8)	93/157 (59.2)	-2.3 (-13.0 to 8.5) ^d
Kidney failure-free days in other patients median (IQR), d ^e	5 (0-23)	12 (1-25)	9 (1-24)	13 (0-25)	14 (1-24)	13 (1-25)	-4 (-11 to 5) ^d
28-d Mortality, No./total (%)	33/100 (33.0)	30/104 (28.8)	63/204 (30.9)	29/101 (28.7)	27/103 (26.2)	56/204 (27.5)	3.4 (-5.4 to 12.3)
ICU mortality, No./total (%)	32/100 (32.0)	26/104 (25.0)	58/204 (28.4)	24/101 (23.8)	27/103 (26.2)	51/204 (25.0)	3.4 (-5.2 to 12.0)
Hospital mortality, No./total (%)	35/100 (35.0)	33/104 (31.7)	68/204 (33.3)	31/101 (30.7)	29/103 (28.2)	60/204 (29.4)	3.9 (-5.1 to 12.9)
Kidney failure, No./total (%)	41/101 (40.6)	46/104 (44.2)	87/205 (42.4)	46/101 (45.5)	51/103 (49.5)	97/204 (47.5)	-5.1 (-15.2 to 5.0)
Survivors	21/67 (31.3)	26/74 (35.1)	47/141 (33.3)	26/72 (36.1)	29/76 (38.2)	55/148 (37.2)	-3.8 (-15.5 to 7.9)
Nonsurvivors	20/33 (60.6)	20/30 (66.7)	40/63 (63.5)	20/29 (69)	22/27 (81.5)	42/56 (75)	-11.5 (-29.6 to 6.6)

AKIを発症or 死亡

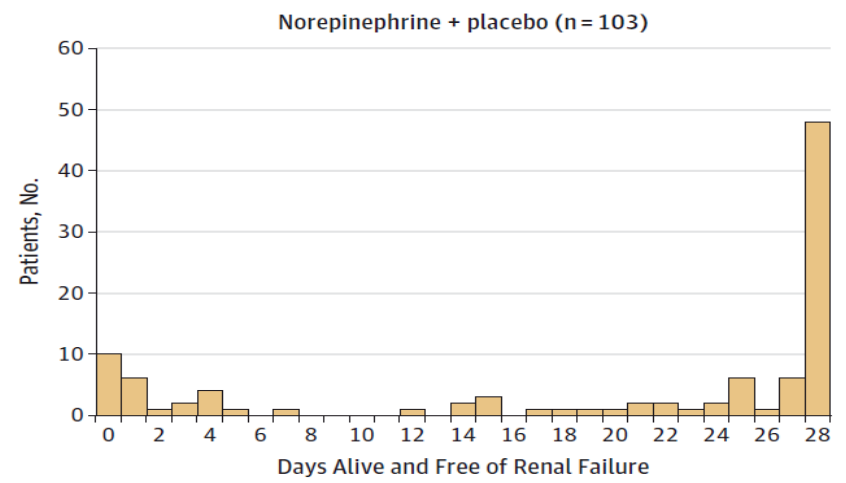
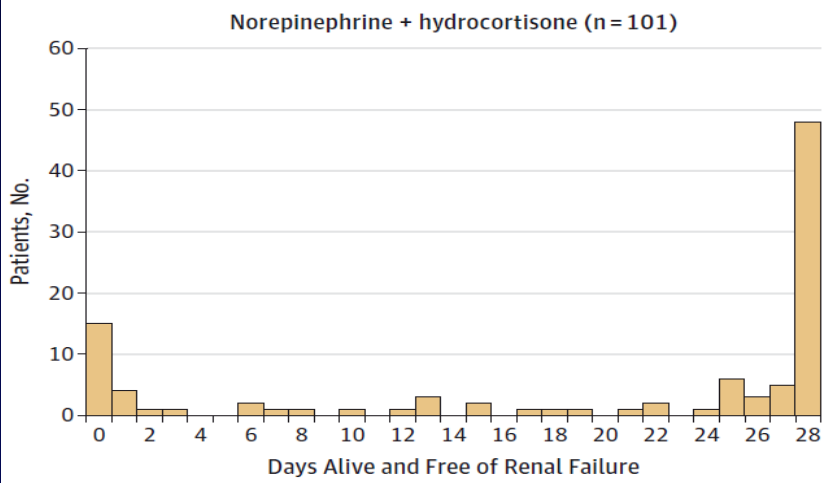
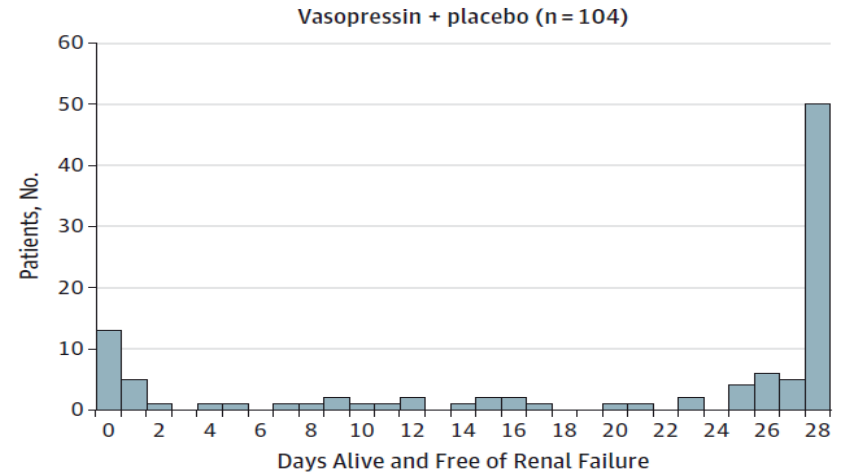
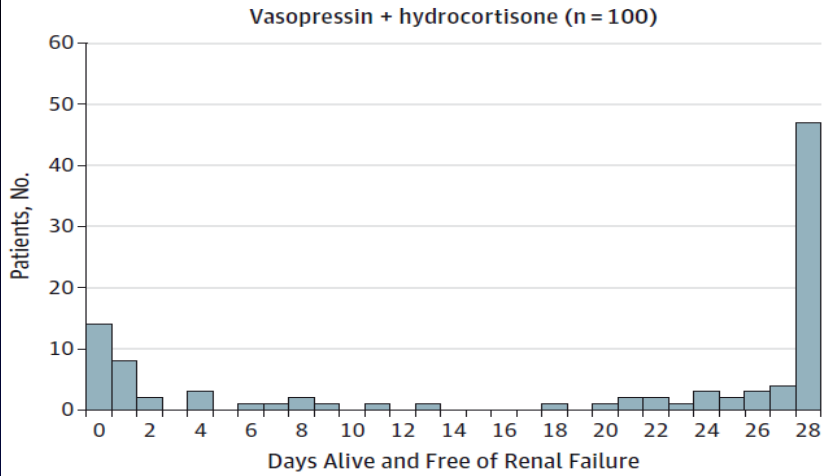


**Primary outcomeおよび、
28日後の死亡率に有意差なし**

AKIの発症数はVasopressin群で有意に少ない

Result3

Kidney failure-free days per treatment group (primary outcome)



The column at 28 days represents survivors who never developed kidney failure, other columns represent patients who did not survive, who experienced kidney failure, or both at any time.

1-27日目は死亡もしくはAKIとなった人数
28日目は生存し、AKIになっていない人数

Result4

	Vasopressin			Norepinephrine			Vasopressin vs Norepinephrine, Absolute Difference (95% CI) ^b
	Hydrocortisone ^a	Placebo	Total ^a	Hydrocortisone	Placebo	Total	
Duration of kidney failure, median (IQR), d	4 (1 to 7)	2 (1 to 6)	3 (1 to 7)	3 (2 to 6)	4 (2 to 8)	4 (2 to 8)	-1 (2 to 0)
Survivors	4 (2 to 7)	3 (2 to 8)	4 (2 to 8)	4 (2 to 8)	4 (3 to 8)	4 (2 to 8)	0 (-3 to 2)
Nonsurvivors	2 (1 to 7)	2 (1 to 3)	2 (1 to 7)	3 (2 to 5)	2 (1 to 8)	3 (2 to 7)	-1 (-3 to 0)
Use of RRT, No./total (%)	29/101 (28.7)	23/104 (22.1)	52/205 (25.4)	32/101 (31.7)	40/103 (38.8)	72/204 (35.3)	-9.9 (-19.3 to -0.6)
Survivors	15/67 (22.4)	13/74 (17.6)	28/141 (19.9)	15/72 (20.8)	18/76 (23.7)	33/148 (22.3)	-2.4 (-12.5 to 7.7)
Nonsurvivors	14/33 (42.4)	10/30 (33.3)	24/63 (38.1)	17/29 (58.6)	22/27 (81.5)	39/56 (69.6)	-31.5 (-50.2 to -12.9)
Duration of RRT, median (IQR), d	4 (2 to 7)	3 (2 to 5)	3 (2 to 7)	3 (2 to 8)	4 (2 to 8)	3 (2 to 8)	0 (-2 to 2)
Survivors	4 (2 to 8)	3 (3 to 14)	4 (2 to 10)	4 (2 to 10)	6 (2 to 12)	5 (2 to 11)	-1 (-4 to 2)
Nonsurvivors	4 (1 to 7)	2 (1 to 4)	2 (1 to 6)	3 (2 to 4)	3 (2 to 6)	3 (2 to 6)	-1 (-2 to 2)
No. weaned from vasopressors for >24 h, No./total (%)	88/101 (87.1)	91/104 (87.5)	179/205 (87.3)	91/101 (90.1)	88/103 (85.4)	179/204 (87.7)	0.4 (-6.8 to 6.0)
Time to shock reversal, median (IQR), h	50 (28 to 92)	59 (27 to 112)	51 (28 to 99)	46 (23 to 72)	44 (23 to 90)	45 (23 to 75)	6 (-4 to 20)
Use of inotropes, No./total (%) ^f	31/101 (30.7)	24/104 (23.1)	55/205 (26.8)	24/101 (23.8)	17/103 (16.5)	41/204 (20.1)	6.7 (-1.5 to 14.9)
Duration of mechanical ventilation, median (IQR), d	5 (2 to 10)	6 (3 to 12)	5 (2 to 10)	5 (2 to 16)	5 (2 to 12)	5 (2 to 13)	0 (-2 to 2)
Mean total SOFA score, mean (SD)	6.1 (3.4)	5.8 (3.1)	6.0 (3.3)	6.1 (3.1)	6.3 (3.5)	6.2 (3.3)	-0.2 (-0.9 to 0.4)
ICU length of stay, median (IQR), d	6 (3 to 10)	7 (3 to 14)	7 (3 to 11)	5 (3 to 15)	6 (3 to 11)	5 (3 to 13)	2 (-1 to 3)
Hospital length of stay, median (IQR), d	13 (7 to 31)	17 (9 to 40)	16 (7 to 36)	16 (8 to 42)	15 (8 to 36)	16 (8 to 38)	0 (-5 to 4)

RRTの施行は
Vasopressin群で少ない

AKIの罹病期間、RRT
の期間は有意差なし

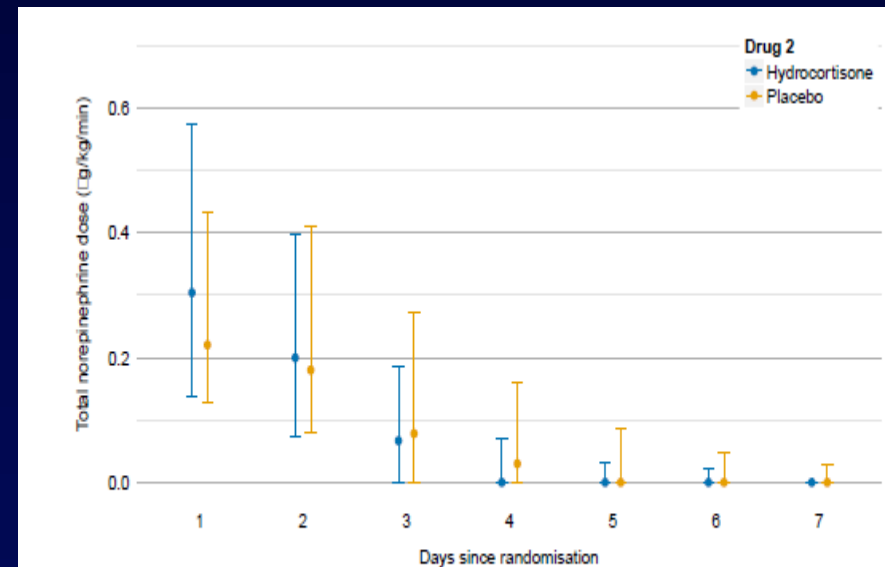
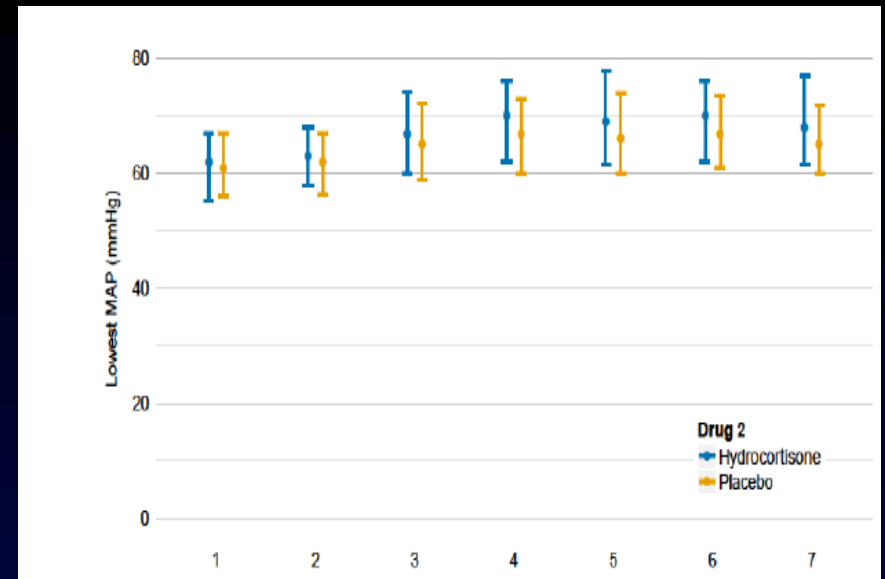
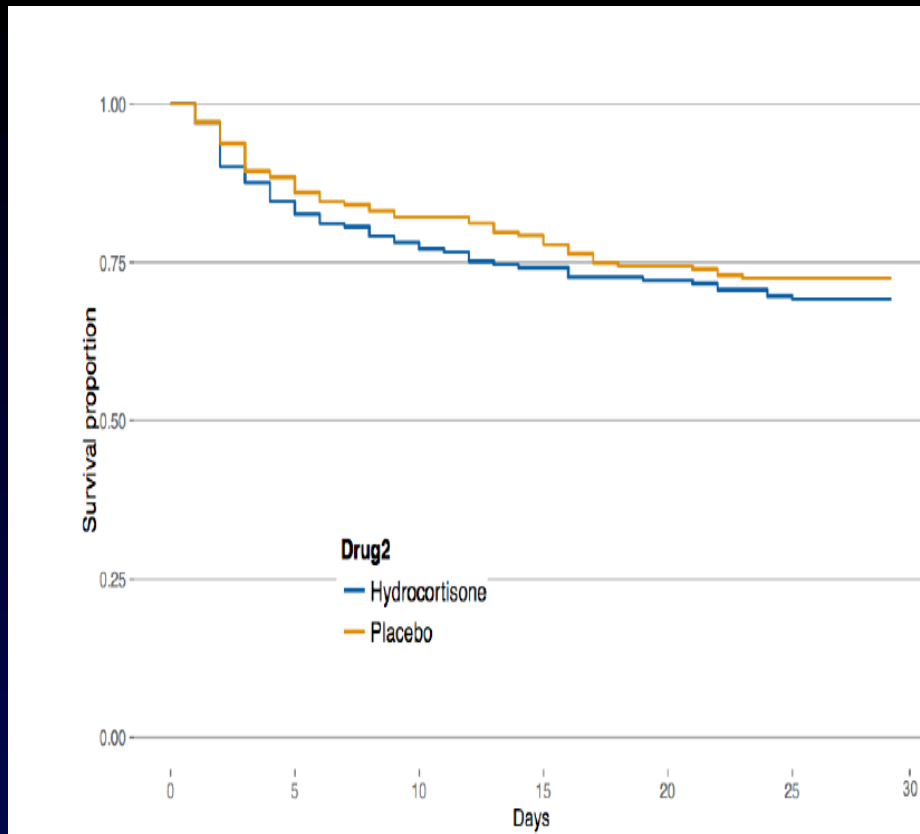
ショックの期間、強心薬
の使用はVasopressin群
で多い

Result5

	Vasopressin			Norepinephrine			Vasopressin vs Norepinephrine, Absolute Difference (95% CI) ^b
	Hydrocortisone ^a	Placebo	Total ^a	Hydrocortisone	Placebo	Total	
Patients who had ≥1 serious adverse events, No./total (%)	9/101 (8.9)	13/104 (12.5)	22/205 (10.7)	11/101 (10.9)	6/103 (5.8)	17/204 (8.3)	2.5 (-3.3 to 8.2)
Digital ischemia ^g	4/101 (4.0)	7/104 (6.7)	11/205 (5.4)	2/101 (2.0)	1/103 (1.0)	3/204 (1.5)	3.9 (-0.1 to 7.9)
Mesenteric ischemia ^g	2/101 (2.0)	3/104 (2.9)	5/205 (2.4)	4/101 (4.0)	1/103 (1.0)	5/204 (2.5)	0.0 (-3.0 to 3.0)
Life-threatening arrhythmia ^g	2/101 (2.0)	0/104 (0.0)	2/205 (0.98)	1/101 (1.0)	4/103 (3.9)	5/204 (2.5)	-1.5 (-4.5 to 1.5)
Acute coronary syndrome ^g	4/101 (4.0)	3/104 (2.9)	7/205 (3.4)	2/101 (2.0)	0/103 (0.0)	2/204 (1.0)	2.5 (-0.9 to 5.8)
Other ^g	2/101 (2.0)	2/104 (1.9)	4/205 (2.0)	3/101 (3.0)	1/103 (1.0)	4/204 (2.0)	0.0 (-2.7 to 2.7)

副作用の発生に関して両群間で有意差なし

Result6



	Hydrocortisone <u>Total</u>	Placebo <u>Total</u>	Hydrocortisone vs placebo, Absolute difference ^a (95% CI)
28-day mortality, N/Total (%)	62/201 (30.8)	57/207 (27.5)	3.3 (-5.5, 12.1)

ステロイドの併用で死亡率の改善なし

著者の見解

- 敗血症性ショックの患者において早期の Vasopressin の使用で、AKI の発症を抑えることはできなかった。
→ Vasopressin は Norepinephrine に代わる昇圧剤とは言えない。
- 有意差は出なかったが、腎臓に対し Vasopressin は保護的に働く可能性がある。

Limitation

- RRTの適応はコントロールされておらず臨床医に委ねられていた。
→RRT導入の割合のみで腎臓に対して保護的に働くとはいえない。
- 追跡機関が28日と短い。
→予後の評価としては不十分。

VASSTとVANISHの患者背景の比較

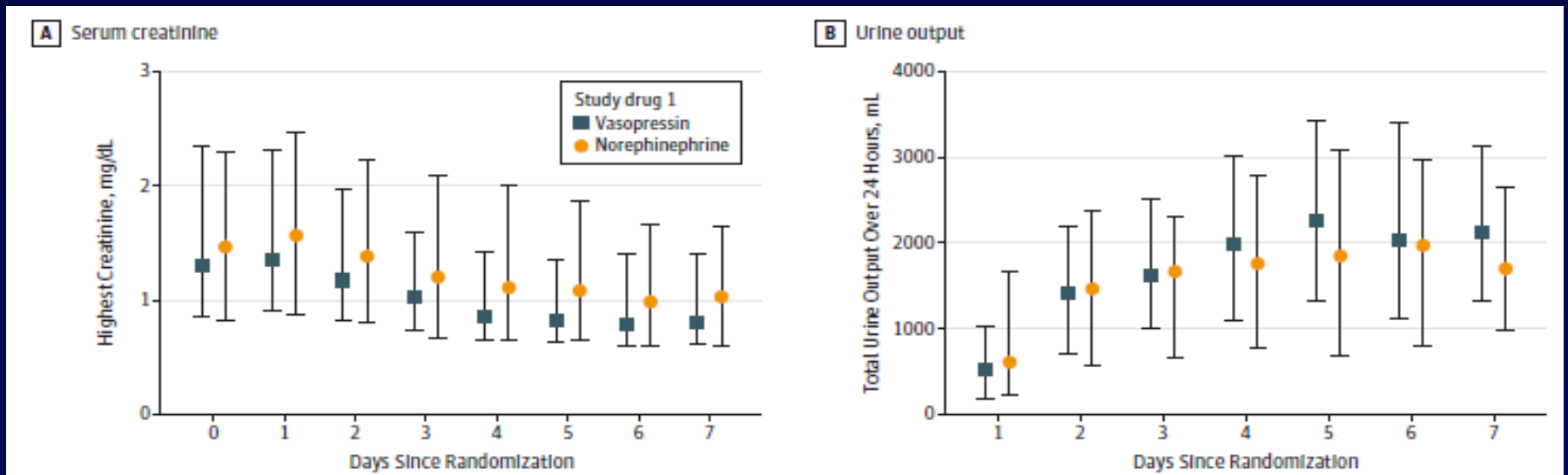
	VASST		VANISH
	More severe	Less severe	
APACHE II	28.7 ± 7.1	25.3 ± 7.2	24(19-30)
Serum Lac (mmol/l)	4.3 ± 3.6	2.4 ± 2.0	2.3 (1.4-4)
Norepinephrine 投与量	30.0 ± 23.3* (µg/min)	9.8 ± 5.5* (µg/min)	0.16γ(0.1-0.31) [約12 µg/min]
28日死亡率(%)	43.25	30.95	29

※参考: VASST Norepinephrine群 20.7 ± 18.1 µg/min (0.28 ± 0.26 γ)
Vasopressin群 20.7 ± 22.1 µg/min (0.26 ± 0.27 γ)

**VANISHの方がVASSTに比べて全体的に軽症
VASSTのLess severe群とVANISHはほぼ同程度**

Discussion 1 腎臓

- Outcomeに関してVasopressinは有意差を認めて優れたわけではなかったが、AKIの発生の絶対数は有意差を認めて優れていた。
- RRTの頻度はVasopressin群で少なかった。
→3～6日目の血清Cre低値、尿量が多いことが透析導入を減らした要因の可能性あり。



- CKDの割合

VASST:

Norepinephrine群 : 48 (12.6%)

Vasopressin群 : 40 (10.1%)

less severe群 : 40 (10.6%)

VANISH: 27 (7%)

VANISHの方がCKDの割合が低い。
有意差が出なかった要因の可能性あり。

Discussion2 Vasopressinの用量

- 高用量でもVasopressinの優位性を示すデータ得られなかった.

→VANISHの患者群では重症度が低く、高用量の効果を示すには不十分であった可能性あり.

用量と副作用の検討

VASST (Vasopressin : 低用量)

Table 3. Serious Adverse Events in Patients Who Had Septic Shock.

Variable	Norepinephrine Group (N=382)	Vasopressin Group (N=396)	P Value*
	no. (%)		
At least one serious adverse event	40 (10.5)	41 (10.3)	1.00
Acute myocardial infarction or ischemia	7 (1.8)	8 (2.0)	1.00
Cardiac arrest	8 (2.1)	3 (0.8)	0.14
Life-threatening arrhythmia	6 (1.6)	8 (2.0)	0.79
Acute mesenteric ischemia	13 (3.4)	9 (2.3)	0.39
Hyponatremia†	1 (0.3)	1 (0.3)	1.00
Digital ischemia	2 (0.5)	8 (2.0)	0.11
Cerebrovascular accident	1 (0.3)	1 (0.3)	1.00
Other‡	2 (0.5)	5 (1.3)	0.45

Vasopressinの低用量・高用量の使用どちらでも副作用はNorepinephrineと比較して有意差はなかった。

VANISH (Vasopressin : 高用量)

Patients who had ≥1 serious adverse events, No./total (%)	9/101 (8.9)	13/104 (12.5)	22/205 (10.7)	11/101 (10.9)	6/103 (5.8)	17/204 (8.3)	2.5 (-3.3 to 8.2)
Digital ischemia [§]	4/101 (4.0)	7/104 (6.7)	11/205 (5.4)	2/101 (2.0)	1/103 (1.0)	3/204 (1.5)	3.9 (-0.1 to 7.9)
Mesenteric ischemia [§]	2/101 (2.0)	3/104 (2.9)	5/205 (2.4)	4/101 (4.0)	1/103 (1.0)	5/204 (2.5)	0.0 (-3.0 to 3.0)
Life-threatening arrhythmia [§]	2/101 (2.0)	0/104 (0.0)	2/205 (0.98)	1/101 (1.0)	4/103 (3.9)	5/204 (2.5)	-1.5 (-4.5 to 1.5)
Acute coronary syndrome [§]	4/101 (4.0)	3/104 (2.9)	7/205 (3.4)	2/101 (2.0)	0/103 (0.0)	2/204 (1.0)	2.5 (-0.9 to 5.8)
Other [§]	2/101 (2.0)	2/104 (1.9)	4/205 (2.0)	3/101 (3.0)	1/103 (1.0)	4/204 (2.0)	0.0 (-2.7 to 2.7)

有意差はないが...

- Vasopressin群で末梢虚血が多い傾向.
- 高用量での使用で末梢虚血は数字上増加傾向.

Discussion3 Vasopressinの早期投与

- 早期のVasopressinの投与をしても、AKIの発症に影響がなかった。
- 重症度が低いため、投与時期が予後に影響しなかった可能性。

軽症例では早期投与に急ぐ必要はなさそう。
重症例での早期の使用に関しては検証が必要。

Discussion4 ステロイド

- ステロイド使用群の優位性は認めなかった。
→VANISHの患者群は重症度が低く、ステロイドの有無で有意差が出なかった可能性あり。
- ステロイドの使用者が少ない。
→ステロイドとVasopressinの相互作用を比較するには本研究では不十分。

ステロイド使用の優位性はなし
さらなる検証が必要

おわりに: 日常診療へのfeed back(私見)

- VasopressinはNorepinephrineに代わる薬剤とは言えない.
→Norepinephrine抵抗性症例、Norepinephrine減量目的.
- Vasopressinは高用量でも予後を悪化させない.
- 副作用の発現に有意差は認めなかった.
→敗血症性ショックの治療に高用量のバソプレシン投与は可能.
(ただし末梢虚血に注意は必要.)

おわりに: 日常診療へのfeed back(私見)

- RRTの導入を減らす、AKIを減らす。
 - 腎臓に関して保護的に働く可能性あり。
 - 軽度の腎機能障害が生じている患者に比較的軽症の段階からAKIの進行の抑制・RRTの回避を期待して、Vasopressinを併用する意義はある。