

**PLEVRAL ENFEKSİYONDA
ERKEN VATS VEYA İNTRAPLEVRAL ENZİM TEDAVİSİ (İET)
FİZİBİLİTE RANDOMİZE KONTROLLÜ BİR ÇALIŞMA
(ÜÇÜNCÜ ÇOK MERKEZLİ İNTRAPLEVRAL
SEPSİS ÇALIŞMASI MIST-3)**

Bursa Uludağ Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalı
Literatür saati, 19/10/2023

Araş.Gör.Dr.Mihriban BOZKURT
Moderatör:Doç.Dr. Ezgi DEMİRDÖĞEN



Early Video Assisted Thoracoscopic Surgery (VATS) or Intrapleural Enzyme Therapy (IET) in Pleural Infection – a feasibility randomized controlled trial (The third Multicenter Intrapleural Sepsis Trial - MIST-3)

Author list

Eihab O Bedawi, Dionisios Stavroulias, Emma Hedley, Kevin G Blyth, Alan Kirk, Duneesha De Fonseka, John G Edwards, Eveline Internullo, John P Corcoran, Adrian Marchbank, Rakesh Panchal, Edward Caruana, Owais Kadwani, Lawrence Okiror, Tarek Saba, Manoj Purohit, Rachel M Mercer, Rhona Taberham, Nikolaos Kanellakis, Alison M Condliffe, Leon G Lewis, Dinesh N Addala, Rachelle Asciale, Radhika Banka, Vineeth George, Maged Hassan, David McCracken, Anand Sundaralingam, John M Wrightson, Melissa Dobson, Alex West, Graham Barnes, John Harvey, Mark Slade, Mae Chester-Jones, Susan Dutton, Robert F Miller, Nick A Maskell, Elizabeth Belcher, Najib M Rahman

SUNUM PLANI

- GİRİŞ
- YÖNTEM
- SONUÇ
- TARTIŞMA

GİRİŞ

- Plevral enfeksiyon ABD ve Birleşik Krallıkta 1 yılda yaklaşık 80.000 kişide görülmektedir.
- İnsidans zamanla 2-4 katına çıkmıştır.
- 30 günlük %10, 1 yıllık mortalite %20 artmıştır.
- Göğüs tüpü ve geniş spektrumlu antibiyotik tedavi ile yapılan standart tedavi yaklaşımının %33,5' i başarısızlıkla sonuçlanmıştır .
- Bu tür hastalar doku plazminojen aktivatörü (tPA) ve deoksiribonükleaz (DNase) kullanılarak yapılan İET metodu ile ya da cerrahi ile tedavi edilmiştir.

GİRİŞ

- VATS teknik olarak minimal invaziv bir girişim olduğundan potansiyel olarak cerrahi müdahaleye uygun popülasyonu genişletmiştir.
- Ancak yapılan geniş vaka çalışmaları ameliyat olan olguların daha genç ve yandaş hastalığının daha az olduğunu göstermektedir.*
- Kontrolsüz bir plevral sepsisin mortalitesi cerrahi ve anestezinin genel risklerinden daha fazladır.
- Cerrahi müdahalelerdeki gecikmeler torakoskopiden açık cerrahiye geçişi artırmaktadır. Bu nedenle erken cerrahi müdahalenin daha faydalı olacağı fikri doğmuştur.
- Göğüs tüpü drenajı ile cerrahiye karşılaştırılan 2 RKÇ ilk basamakta yapılan cerrahi tedavinin hastanede kalış süresini azalttığını göstermiştir.

*1.Rahman NM, Maskell NA, West A, Teoh R, Arnold A, Mackinlay C, et al. Intrapleural Use of Tissue Plasminogen Activator and DNase in Pleural Infection. New England Journal of Medicine /MIST-2
2.Maskell NA, Davies CWH, Nunn AJ, Hedley EL, Gleeson FV, Miller R, et al. U.K. Controlled Trial of Intrapleural Streptokinase for Pleural Infection. New England Journal of Medicine /MIST-1

GİRİŞ

- MIST -2 İET çalışması 600 den fazla hastayı kapsamıştır.
- Bununla İET nin ,ameliyat ihtiyacı ve hastanede kalış süresini azalttığı görülmüştür.
- 1850 hastada yapılan çok merkezli retrospektif bir çalışmada İET ile tedavi olan hastalarda kanama komplikasyonunun düşük olduğu (%4,2) ve majör komplikasyonların izlenmediği görülmüştür.
- Bu nedenle hem cerrahi hem de İET, sonuçları iyileştirmek için tedavinin erken döneminde etkili müdahaleler olarak görünmektedir.

YÖNTEMLER

- **1.Çalışmanın Tasarımı ve Katılımcılar**
- MIST-3 çalışması , 3 yılda ,Birleşik Krallıktaki 8 merkez ,33 kurumu içeren çok merkezli ,3 kollu, randomize , çift kontrollü bir çalışmadır .

YÖNTEMLER

Dahil Etme Kriterleri

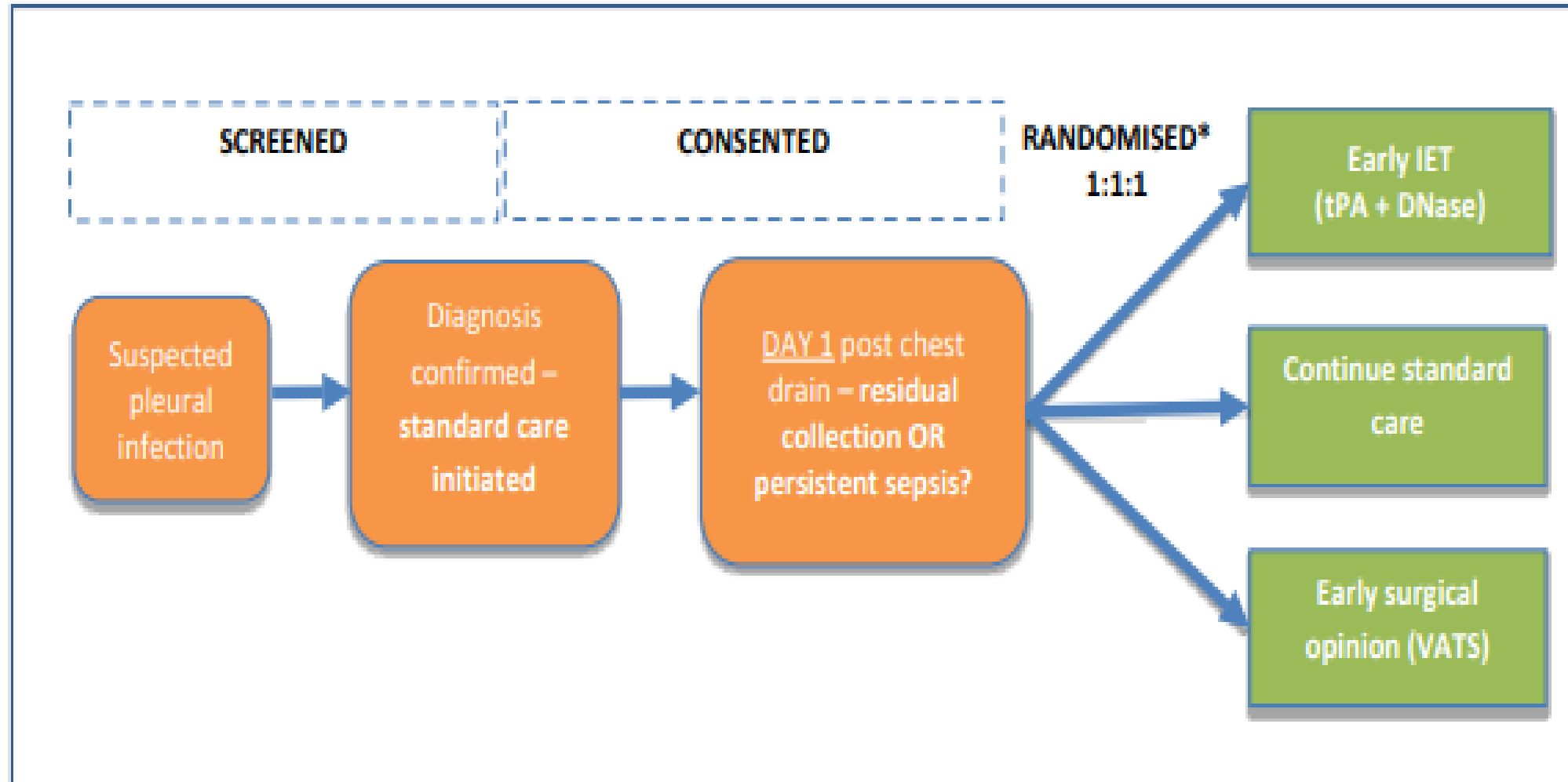
- 1.Klinik olarak plevral effüzyonu olan hastalar
- 2.Plevral sıvının örneklenmesi ve tüp torakostomi
- 3.Örneklenen plevral sıvının pürülan olması, direkt boyamada gram (+) enfeksiyon olması ,kültürde bakteri üremesi ya da plevral sıvı Ph <7,2 olması .
- 4.Ateş yüksekliği ve kanda Crp ve Wbc yüksekliğinin devam etmesi,plevral mayi varlığı ile sepsisin devam etmesi
- 5.Onam formunu doldurmuş istekli hastalar

Dışlama Kriterleri

- 1.İlk müdahale ile tam iyileşme sağlayan hastalar
- 2.Plevral sıvının örneklenmesinden 24 saat geçmesine rağmen standart tedavinin başlanmadığı hastalar

Hastalara uygulanacak tedavi 1:1:1 oranında randomize olarak seçilmiştir

Figure 1 – Trial Design



*Minimization for site and RAPID category

YÖNTEMLER

- **2.Müdahaleler**
- Randomizasyondan sonra tedavi en kısa sürede başlatıldı.
- **Standart Tedavi** grubundaki hastalar BTS klavuzuna göre tedavi edildi.
- **İET** grubundaki hastalara 72 saatte en fazla 6 doz olmak koşulu ile göğüs tüpü yolu ile intraplevral tPA(10 mg) ve DNase (5 mg) verildi. (tPA dozları bireysel vaka bazında azaltıldı)
- **Cerrahi** grubunda olan hastalar hastane cerrahi ekibi tarafından (yoksa anlaşmalı yakın merkezli cerrah tarafından)değerlendirilerek uygun ise ameliyata alındı.

- Klinik olarak farklı bir müdahalenin kabul edilmesi durumunda çapraz geçişe izin verildi.
- 3 grupta ; standart tedavi grubunda olup İET/ VATS uygulananlar,İET grubunda olup klinisyenin tedavi olmadığı düşünülüp tedavi değişikliği yaptığı hastalar ve VATS grubunda olup 48 saat içinde opere olmak istemeyen hastalar arasında gruplar arası geçişe izin verildi.

YÖNTEMLER

- **3.Sonuçlar**
- **Birincil sonuçlar;** 3 kolda olguların randomizasyon uygunluğunun değerlendirilmesidir.
- Başlangıç kriterlerine göre randomizasyonu kabul eden olguların oranları,taranma oranları ve çalışmaya devamlılık oranlarını içermektedir.
- **İkincil sonuçlar;** hastanede kalış süresi ,yeniden yatış sıklığı, yeniden müdahale gereksinimi, görsel analog ağrı skorları (VAS) ve yaşam kalitesini içermektedir.
- Tüm ayrıntılar online suplementte vardır.

YÖNTEMLER

4.Verı Toplama

- Temel klinik veriler kayıt sırasında toplandı.
- Hastanede kalış süresi randomizasyon tarihinden itibaren hesaplandı. (Taburcu tarihi baz alındı .Taburculuk öncesi olan ölümler dahil edilmedi.)
- Takip, her bir kolda tedavinin erken ve geç etkilerini de izlemek için isteğe bağlı sırasıyla 2.hafta-2.ay ile 6.ay arasında yapıldı.
- Hasta depresyonu, Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeęi (HADS) kullanılarak hesaplandı.
- EQ-5D-5L ölçümleri kullanılarak sağlık hizmeti puanları değerlendirildi.
- Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi(metre/dk cinsinden IPAQ) ile başlangıç,2 hafta ,2 ay, 6 aylık değişimler takip edildi.
- Ağrı skorları 100 mm görsel analog skala (VAS) kullanılarak ölçüldü.

YÖNTEMLER

- **5.Covid 19 Etkisi**
- Mart 2020 de İngiltere'de ilk dalga başladı.
- COVID-19 ile Birleşik Krallıkta plevral enfeksiyon ile hastaneye başvuru oranı ve çalışmaya alım oranı düştü.
- COVID-19 kapsamında zamanında ameliyata alma veya müdahale etme imkanı azaldı.
- COVID-19 bazlı çalışmalara yönelim arttığı için bu çalışmaya vaka alımı zaman aldı.

Figure E1 – Trial Recruitment

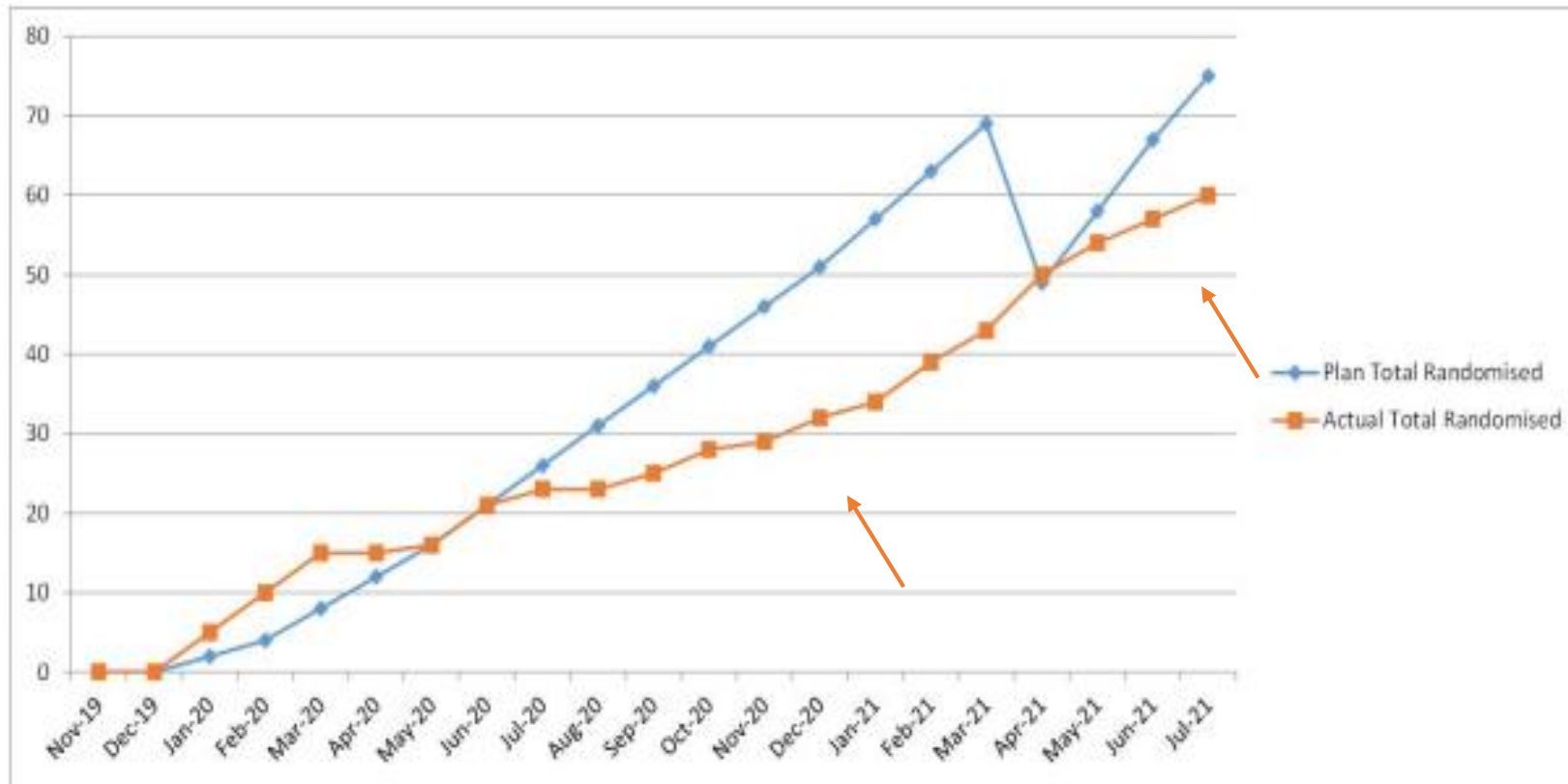


Figure 2 – CONSORT diagram from screened to analysis

1 Kasım 2019 -30 Temmuz 2021

SONUÇLAR

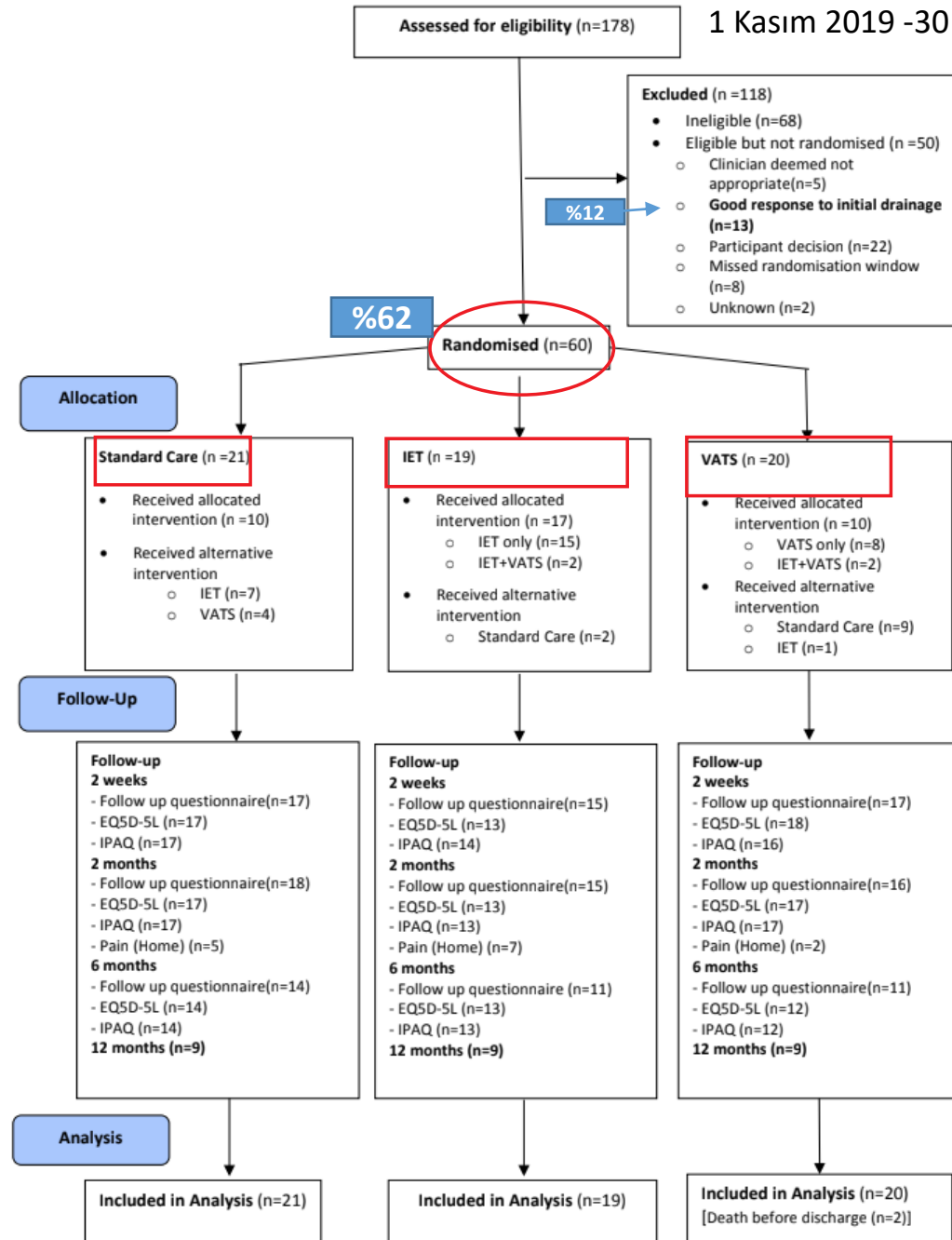


Table 1 – Baseline characteristics according to treatment groups

Characteristics	Standard Care (n=21)	IET (n=19)	VATS (n=20)
Age, years - median (IQR)	58 (51 – 72)	66 (56 – 71)	66 (59 – 74)
Male sex	13 (61.9%)	14 (73.7%)	11 (55.0%)
RAPID score			
0 to 2 (Low)	9 (42.9%)	9 (47.4%)	9 (45.0%)
3 to 4 (Moderate)	8 (38.1%)	7 (36.8%)	7 (35.0%)
5 to 7 (High)	4 (19.0%)	3 (15.8%)	4 (20.0%)
Comorbidities			
Respiratory disease	8 (38.1%)	4 (21.1%)	6 (30%)
Gastro-intestinal	7 (33.3%)	7 (77.8%)	8 (40%)
Renal	2 (9.5%)	2 (10.5%)	2 (10%)
Cardiac	8 (38.1%)	10 (52.6%)	10 (50%)
Pleural fluid characteristics			
Purulence	10 (47.6%)	11 (57.9%)	7 (35%)
Micro positive	6 (28.6%)	4 (21.1%)	5 (25%)
Pleural fluid pH			
Median	6.98	6.90	7.03
IQR	(6.89 - 7.17)	(6.74 – 7.03)	(6.80 – 7.25)
Pleural fluid LDH (IU/L)			
Median	1160	1650	1660
IQR	(172 – 2160)	(820 – 4360)	(600 – 3000)
Chest tube size			
12F	17 (81.0%)	14 (73.7%)	18 (90.0%)
16F	1 (4.8%)	0 (%)	0 (%)
18F	3 (14.3%)	4 (21.1%)	2 (10.0%)
Other	0 (%)	1 (5.3%)	0 (%)

Table 2 - Feasibility outcomes

Screened		
178		
Eligible	Not Eligible due to being a quick responder*	Quick responder rate
110	13	12% (95%CI 6% - 19%)
Actual Eligible	Randomised	Randomization Rate[‡]
97	60	62% (95%CI 54% - 66%)
Survivors to discharge	Completed hospital discharge	Retention to discharge⁺
58	58	100% (95%CI 100% - 100%)
Survivors to 2-weeks	Completed week 2 follow-up	Retention to 2-weeks[†]
58	49	84% (95%CI 73% - 93%)
<p>* Quick responders are those screened, not eligible as they did not have a residual collection on day 1 or CRP dropped by more than one half ‡ Randomised out of actual number eligible + Number who completed hospital discharge/number of survivors † Number who completed 2 week/number of survivors to 2 weeks post discharge</p>		

%88

2 aylık takip tamamlama

Table E1 - CRF completeness at 2 weeks, 2 months and 6 months

Completeness of CRF	Standard Care (n=21)	IET (N=19)	VATS (n=20)	Expected (n) [†]	Completed (n)	Completion Rate (%) [*]
2-week CRFs[†]						
Follow-up	17 (81.0%)	15 (78.9%)	17 (85.0%)	58	49	84.5%
IPAQ	17 (81.0%)	13 (68.4%)	16 (80.0%)	58	46	79.3%
EQ-5D-5L	17 (81.0%)	14 (73.7%)	16 (80.0%)	58	47	81.0%
2-month CRFs[†]						
Follow-up	18 (85.7%)	15 (78.9%)	16 (80.0%)	56	49	87.5%
IPAQ	17 (81.0%)	13 (68.4%)	17 (85.0%)	56	47	83.9%
EQ-5D-5L	17 (81.0%)	13 (68.4%)	17 (85.0%)	56	47	83.9%
6-month CRFs^{†§}						
Follow-up	14 (66.7%)	11 (57.9%)	11 (55.0%)	55	36	65.5%
IPAQ	14 (66.7%)	13 (68.4%)	12 (60.0%)	55	39	70.9%
EQ-5D-5L	14 (66.7%)	13 (68.4%)	12 (60.0%)	55	39	70.9%

**Calculated as number completed divided by actual people that were alive up to that time point*

†These are excluding those face to face follow-up data that could not be extracted during the pandemic

†Number of survivors up to this time point

§ The follow-up visits at 6 months is optional.

IPAQ (Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi)

EQ-5D-5L (sağlık hizmeti puanları)

Table 3 – Compliance with study intervention

	Standard Care (n=21)	IET (n=19)	VATS (n=20)
Received as randomised*			
Yes	10 (47.6%)	12 (63.2%)	10 (50.0%)
No	11 (52.4%)	7 (36.8%)	10 (50.0%)
Treatment(s) received during hospital stay			
No VATS or IET	10 (47.6%)	2 (10.5%)	9 (45.0%)
IET	7 (33.3%)	15 (78.9%)	1 (5.0%)
VATS	4 (19.0%)	0 (0%)	8 (40.0%)
IET +VATS	0 (0%)	2 (10.5%)	2 (10.0%)

***Genel Tedavi Uyum**

Table 3 – Compliance with study intervention

	Standard Care (n=21)	IET (n=19)	VATS (n=20)
Received as randomised*			
Yes	10 (47.6%)	12 (63.2%)	10 (50.0%)
No	11 (52.4%)	7 (36.8%)	10 (50.0%)
Treatment(s) received during hospital stay			
No VATS or IET	10 (47.6%)	2 (10.5%)	9 (45.0%)
IET	7 (33.3%)	15 (78.9%)	1 (5.0%)
VATS	4 (19.0%)	0 (0%)	8 (40.0%)
IET +VATS	0 (0%)	2 (10.5%)	2 (10.0%)

***Standart tedavideki uyumsuzluklar ;
Klinisyenin hastanın daha fazla müdahaleye ihtiyaç duyduğu endişesinden kaynaklanıyordu.**

Table 4 – reasons for non-compliance with intervention

	Standard Care (n=21)	IET (n=19)	VATS (n=20)
Patient intolerance	X	3 (15.8%)	0 (0%)
Complications	X	0 (0%)	0 (0%)
Unavailability of staff to administer	X	0 (0%)	0 (0%)
Clinician choice	X	4 (21.1%)	0 (0%)
Operator access	X	0 (0%)	0 (0%)
Theatre access	X	0 (0%)	0 (0%)
Anesthetic risk deemed too high	X	0 (0%)	2 (10.0%)
Clinician choice (improving/no longer required)	X	0 (0%)	7 (35.0%)
Surgical capacity	X	0 (0%)	1 (5.0%)
Not Applicable	21 (100%)	12 (63.2%)	10 (50.0%)

Kanama riski

Subdiyafragmatik
geçiş endişesi

Table 4 – reasons for non-compliance with intervention

	Standard Care (n=21)	IET (n=19)	VATS (n=20)
Patient intolerance	X	3 (15.8%)	0 (0%)
Complications	X	0 (0%)	0 (0%)
Unavailability of staff to administer	X	0 (0%)	0 (0%)
Clinician choice	X	4 (21.1%)	0 (0%)
Operator access	X	0 (0%)	0 (0%)
Theatre access	X	0 (0%)	0 (0%)
Anesthetic risk deemed too high	X	0 (0%)	2 (10.0%)
Clinician choice (improving/no longer required)	X	0 (0%)	7 (35.0%)
Surgical capacity	X	0 (0%)	1 (5.0%)
Not Applicable	21 (100%)	12 (63.2%)	10 (50.0%)

Anestezi yüksek risk

Klinik iyileşme

Alet yetersizliği

Table E2 – Details of intervention - IET

	Standard Care (n=21)	IET (n=19)	VATS (n=20)
IET			
N, Mean (SD)	7, 1.7 (1.4)	14, 0.6 (0.6)	3, 2.0 (1.0)
Median(IQR)	1.0 (1.0, 2.5)	1.0 (0.0, 1.0)	2.0 (1.5, 2.5)
Range	0,4	0,2	1,3
Number of total IET doses received (max=6)**			
1	1 (14.3%)	0 (0%)	2 (66.7%)
2	2 (28.6%)	1 (5.9%)	0 (0%)
3	1 (14.3%)	2 (11.8%)	0 (0%)
4	1 (14.3%)	3 (17.6%)	1 (33.3%)
5	1 (14.3%)	1 (5.9%)	0 (0%)
6	1 (14.3%)	7 (41.2%)	0 (0%)
Missing	0 (0%)	3 (17.6%)	0 (0%)
Mean(SD)	3.3 (1.8)	4.8 (1.4)	2.0 (1.7)
Time to first dose of IET**			
Within 24 hours	1 (14.3%)	6 (35.3%)	0 (0%)
24-48 hours	3 (42.9%)	7 (41.2%)	1 (33.3%)
> 48 hours	3 (42.9%)	1 (5.9%)	2 (66.7%)
Missing	0 (0%)	3 (17.6%)	0 (0%)

***İET kolundaki çalışmadaki 59 tPA dozunun %68'i 10 mg ,%32'si 5 mg idi.**

Table 3 – Compliance with study intervention

	Standard Care (n=21)	IET (n=19)	VATS (n=20)
Received as randomised*			
Yes	10 (47.6%)	12 (63.2%)	10 (50.0%)
No	11 (52.4%)	7 (36.8%)	10 (50.0%)
Treatment(s) received during hospital stay			
No VATS or IET	10 (47.6%)	2 (10.5%)	9 (45.0%)
IET	7 (33.3%)	15 (78.9%)	1 (5.0%)
VATS	4 (19.0%)	0 (0%)	8 (40.0%)
IET +VATS	0 (0%)	2 (10.5%)	2 (10.0%)

Bekleme aşamasında

Tedavi başarısızlığı

***VATS olan hiçbir hastada torakostomiye geçilmedi.**

Table E2 – Details of intervention - IET

	Standard Care (n=21)	IET (n=19)	VATS (n=20)
IET			
N, Mean (SD)	7, 1.7 (1.4)	14, 0.6 (0.6)	3, 2.0 (1.0)
Median(IQR)	1.0 (1.0, 2.5)	1.0 (0.0, 1.0)	2.0 (1.5, 2.5)
Range	0,4	0,2	1,3
Number of total IET doses received (max=6)**			
1	1 (14.3%)	0 (0%)	2 (66.7%)
2	2 (28.6%)	1 (5.9%)	0 (0%)
3	1 (14.3%)	2 (11.8%)	0 (0%)
4	1 (14.3%)	3 (17.6%)	1 (33.3%)
5	1 (14.3%)	1 (5.9%)	0 (0%)
6	1 (14.3%)	7 (41.2%)	0 (0%)
Missing	0 (0%)	3 (17.6%)	0 (0%)
Mean(SD)	3.3 (1.8)	4.8 (1.4)	2.0 (1.7)
Time to first dose of IET**			
Within 24 hours	1 (14.3%)	6 (35.3%)	0 (0%)
24-48 hours	3 (42.9%)	7 (41.2%)	1 (33.3%)
> 48 hours	3 (42.9%)	1 (5.9%)	2 (66.7%)
Missing	0 (0%)	3 (17.6%)	0 (0%)

3,5 gün

Table E3 – Details of intervention – VATS

	Standard Care (N=21)	IET (N=19)	VATS (n=20)
Details of intervention			
Time to intervention in days			
VATS Surgery			
N, Mean (SD)	4, 7.2 (6.7)	2, 10.5 (6.4)	10, 5.8 (9.4)
Median(IQR)	5.0 (4.2, 8.0)	10.5 (8.2, 12.8)	3.5 (1.2, 4.0)
Range	2,17	6,15	1,32
VATS Operation			
Was operation conducted			
VATS	4 (19.0%)	2 (10.5%)	10 (50.0%)
Operation within 3 days of randomisation (N, %)**	1 (25.0%)	0 (0%)	5 (50.0%)
Operation within 5 days of randomisation (N, %)**	3 (75.0%)	0 (0%)	8 (80.0%)

***Müdahale Zamanı**

- Çalışma popülasyonunda genel ortalama tedavi süresi 9 gündü.
- RAPID kategorisine göre tedavi süresi düşük 6 gün ,orta 8.5 gün ,yüksek 13 gündü.
- Ortalama tedavi süresi standart tedavide 10 gün,İET'de 7 gün,VATS'da 7 gündü.

Table E4 – Length of stay comparison between intervention arms (p-value)

	p-value
Standard care vs IET	0.52
Standard care vs VATS	0.43
IET vs VATS	0.62

Table 5 – Further admission and surgery

	Standard Care (n=21)	IET (n=19)	VATS (n=20)
Further hospital admission	5 (23.8%)	5 (26.3%)	6 (30.0%)
Further intervention			
Surgery	1 (4.8%)	0 (%)	1 (5.0%)
Chest drain	0 (%)	1 (5.3%)	1 (5.0%)
Other	1 (4.8%)	1 (5.3%)	0 (%)

***Taburculuk sonrası müdahale 3 grupta benzerdir.**

Table 6a– All-cause mortality between treatment groups

	Standard Care (N=21)	IET (N=19)	VATS (N=20)
Mortality	1 (4.8%)	1 (5.3%)	4 (20.0%)
Mortality before discharge	0 (%)	0 (%)	2 (10.0%)
Days on trial median (IQR)	59 (59, 59)	174 (174, 174)	58 (20, 115)

12 aylık genel mortalite %10

Table 6b – Treatment details for participants who died during the trial

	Treatment allocated	Treatment received	Days on trial	Follow-up point at the time of death	Final cause of death
1	VATS	No VATS or IET	23 days	before discharge	Aspiration Pneumonia
2	Standard Care	No VATS or IET	59 days	two months	Septic shock secondary to community acquired pneumonia on a background of acute myeloid leukemia and chronic kidney disease
3	IET	IET	174 days	six months	Natural death in nursing home
4	VATS	No VATS or IET	92 days	two months	Metastatic lung cancer
5	VATS	No VATS or IET	185 days	twelve months	Subdural hematoma
6	VATS	VATS	10 days	before discharge	Large retroperitoneal hematoma secondary to hepatic artery rupture*

*Reported SAE

Sağlıklı Yaşam Kalitesi ve Fiziksel Aktivite :

Randomizasyondan sonraki 1-2.günde tüm çalışma genelinde HADS puanı 16,7 idi.

Table E5 - Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), (N,Mean(SD))[†]

	Standard Care (N=21)	IET (N=19)	VATS surgery (N=20)
Anxiety	20, 8.3 (5.8)	19, 7.6 (5.4)	18, 7.9 (4.1)
Depression	20, 8.5 (5.8)	18, 8.7 (6.0)	18, 9.6 (4.9)
HADS overall score	20, 16.8 (9.9)	18, 15.9 (10.3)	18, 17.5 (8.0)

Gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu.

2 ayda en büyük iyileşme

Table 7 – EQ-5D and pain scores

	Standard care (n=21)	IET (n=19)	VATS (n=20)
	mean (SD)	mean (SD)	mean (SD)
EQ-5D utility index**			
Baseline	0.485 (0.181)	0.351 (0.157)	0.382 (0.159)
2 weeks	0.629 (0.232)	0.704 (0.223)	0.591 (0.276)
2 months	0.616 (0.389)	0.833 (0.126)	0.587 (0.354)
EQ-5D VAS** (Patient perception of overall health)			
Baseline	49.9 (20.7)	45.1 (16.2)	54.2 (23.8)
2 weeks	59.5 (29.1)	67.7 (14.2)	66.2 (17.0)
2 months	63.6 (25.8)	79.5 (16.0)	72.0 (19.2)
Pain score post tube insertion	32.8 (16.8)	36.4 (19.0)	29.2 (14.5)
Pain score in 2 months post discharge	19.4 (8.2)	4.9 (2.1)	22.2 (9.5)

**EQ5D VAS scores range from 0 (worst possible health) to 100 (best possible health)

**EQ-5D utility scores range from 0 to 1 with 1 representing perfect health and 0 equivalent to death. Participants who died prior to an EQ5d measurement time point utility scores were imputed as 0.

*Sağlıklı yaşam anketinde EQ-5D fayda indeksi puanları 0(ölüm eşdeğeri) ile 1 (mükemmel sağlığı temsil eder) arasında değişir.

2 ayda ağrı skorunda en iyi düşme

Table 7 – EQ-5D and pain scores

	Standard care (n=21)	IET (n=19)	VATS (n=20)
	mean (SD)	mean (SD)	mean (SD)
EQ-5D utility index**			
Baseline	0.485 (0.181)	0.351 (0.157)	0.382 (0.159)
2 weeks	0.629 (0.232)	0.704 (0.223)	0.591 (0.276)
2 months	0.616 (0.389)	0.833 (0.126)	0.587 (0.354)
EQ-5D VAS** (Patient perception of overall health)			
Baseline	49.9 (20.7)	45.1 (16.2)	54.2 (23.8)
2 weeks	59.5 (29.1)	67.7 (14.2)	66.2 (17.0)
2 months	63.6 (25.8)	79.5 (16.0)	72.0 (19.2)
Pain score post tube insertion	32.8 (16.8)	36.4 (19.0)	29.2 (14.5)
Pain score in 2 months post discharge	19.4 (8.2)	4.9 (2.1)	22.2 (9.5)

**EQ5D VAS scores range from 0 (worst possible health) to 100 (best possible health)

* EQ-5D utility scores range from 0 to 1 with 1 representing perfect health and 0 equivalent to death. Participants who died prior to an EQ5d measurement time point utility scores were imputed as 0.

*Yatan hastaların ortalama ağrı skorları tüm müdahalelerde yüksekti.

*EQ-5D fayda indeksi,EQ5D 100mm VAS ve Ağrı skorları başlangıç ile 2 aylık dönem karşılaştırıldığında gruplar arası benzerdi

Table E6 – Per protocol analysis of hospital readmission and/or reintervention

	2w FU	2m FU	6m FU	TOTAL
Standard care	2/10	2/10	1/10	5/10 = 50%
IET	2/15	3/15	2/15	7/15 = 47%
VATS	1/10	1/10	0/10	2/10 = 20%

***6 ayda ileri müdahale gerekliliği ;standart tedavide %50 ,İET’de %47, VATS ile %20’dir.**

Güvenlik ve Yan Etkiler

- Ameliyat olan ve ameliyattan 10 gün sonra ex olan 1 VATS hastasında ciddi bir yan etki meydana geldi.
- Hastada ameliyat sonrası akut böbrek hasarı gelişti.
- Hepatik arter hasarına sekonder büyük bir retroperitoneal hematoma olduğu tespit edildi.

Table 8 – Adverse events according to treatment received.

	Standard Care (n=21)	IET (n=19)	VATS (n=20)
Number of participants with probably or possibly related AEs*	1 (4.8%)	3 (15.8%)	0 (0%)
Pain	0	2	0
Acute Kidney Injury (AKI)	1	0	0
Dizziness/presyncope	0	1	0
Other	0	1	0
Number of participants with unrelated AEs*	6 (28.6%)	7 (36.8%)	5 (25.0%)
Pain	1	4	1
GI upset (nausea/vomiting)	2	3	0
Transient delirium or confusion	1	0	1
Acute Kidney Injury	0	0	2
Swelling/erythema around drain site	0	0	1
Other	6	5	3

**Number of participants reported at least one AE*

***Ciddi olmayan yan etkilerin çoğu İET kolundaydı ve en yaygın olay ağrıydı.**

TARTIŞMA

- Tedavinin erken döneminde İET ve cerrahiyi karşılaştıran bu çalışmada ;plevral enfeksiyon tedavisi olarak erken dönemde standart tedavi dıŐında daha agresif yaklaŐımların tedaviyi erken tamamlamada yararlı bulunmuŐtur .
- Aktif müdahaleler açısından tedaviye uyum;cerrahi kolda %50, İET'de %79 idi.
- Hastaların ameliyat olmamalarının en sık nedeni VATS'ın risk /yarar dengesi ve baŐarısızlık durumunda bir baŐka cerrahi müdahaleye geçilme olasılığıdır.
- Bu çalışmada ameliyata seçilecek adayların rastgele seçimine hastaların uyumu tamdı ve anestezi den geçmeme olasılığı çok düŐüktü.

TARTIŞMA

- Önceki randomize çalışmalarla da karşılaştırıldığında dahil etme kriterleri optimize edilebilir.
- Seçim yanlılığı nedeniyle 7.ve 8.dekatlarda da cerrahinin başarısını gösteren çalışmalar mevcut olup bu çalışmalar bu dekatlarda da geliştirilebilir .
- Genel advers olaylar tüm çalışma boyunca %6,7 ile minimum düzeydeydi.
- En yaygın advers etki İET kolunda olan ağrı şikayeti idi.Uygulama sırasında artan ağrıya rağmen ortalama ağrı skorunda azalma gözlenmesi ise ilgi çekiciydi.
- İkincil sonuçlar arasında dikkate değer bir bulgu ise hastanede kalış süresi idi.(İET'de ortalama 1 gün VATS'da 3,5 gün)

TARTIŞMA

- COVID-19 salgınının MIST-3 çalışmasında etkisi hafife alınamaz ölçüdeydi.
- Salgın , yönelim noktası değişiminden dolayı hastaneye plevral enfeksiyon nedenli yatışları 1/3 oranında azalttı.
- **Çalışmanın güçlü yönleri** ;açık ,standardize edilmiş plevral enfeksiyon tanı kriterlerini içermesi ve randomizasyondan önce tıbbi tedavinin başarısızlığının gösterilmesidir.
- Her ne kadar çalışma küçük olsa ve de gruplar arası tedavi farklılığı olsa da genel olarak erken müdahalenin standart tedavi ile karşılaştırıldığında kalış süresi açısından önemli fayda sağladığı açıkça görünmektedir.
- Daha geniş ve kesin bir çalışmaya ihtiyaç duyulduğuna inanılmaktadır.

SONUÇ

- Bu çalışma ,erken intraplevral enzim tedavisi ile plevral cerrahide erken cerrahi uygulamasını karşılaştıran çok merkezli RKÇ'dır.
- VATS ile hastanede kalış süresinin kısalması enfeksiyon ve işe erken başlama açısından önemli yararlar doğurmuştur .
- İET ile ağrının erken çözülmesi hastalarda olağan işlere dönüşü hızlandırmıştır.
- Bu çalışma plevral enfeksiyon erken dönem optimal tedavisinde başlangıç tedavi planlanması için daha çok faz III çalışmasına ihtiyaç olduğunu göstermiştir.

• **TEŞEKKÜR EDERİM...**