

Ravijuhendi „Sepsise ja septilise šoki esmane diagnostika ja ravi“ protokoll nr 8

Kuupäev	02.02.2018
Koht	Tartu Biomeedikum, Ravila 19, ruum 1038, kell: 11.00-15.00
Osalesid	<p><i>Töörühma liikmed:</i> Joel Starkopf (juht), Kadri Tamme, Agnes Aart, Pille Märtn, Merike Rahkema, Eneli Rosin, Katri Kalju, Keili Kõlves</p> <p><i>Sekretariaadi liikmed:</i> Triinu Keskspaik (juht), Ergo Õkva, Liivi Maddison, Simo Saarniit, Piret Mitt, Hans-Erik Ehrlich</p> <p><i>Metoodikud:</i> Kaja-Triin Laisaar, Mare Oder</p>
Puudusid	<i>Töörühma liikmed:</i> Inga Karu
Juht	Joel Starkopf
Protokollija	Mare Oder, Triinu Keskspaik
Päevakord	<ol style="list-style-type: none"> 1. Koosoleku avamine, huvide deklaratsioonide uuendamine, päevakava tutvustus. 2. Ravijuhendi soovitude koostamise arutelu <ol style="list-style-type: none"> 2.1. 10. kliiniline küsimus: Kas septilise šokiga patsientidel, kellel on püsivad hüperfusiooni tunnused, tuleks kasutada inotropset ravimit, et tõsta südame minutimahtu? (Ergo Õkva) 2.2. 15. kliiniline küsimus: Kas sepsise või septilise šokiga neutropeenilistel patsientidel tuleks alustada empiirilist seenevastast ravi vs mitte? (Piret Mitt) 2.3. 18. kliiniline küsimus: Kas raskeid kroonilisi haigusi põdevate patsientide sepsise või septilise šoki ravimise esimese 24 tunni jooksul tuleks kaaluda palliatiivse või elulõpuravi rakendamist? (Simo Saarniit) 2.4. 8. kliiniline küsimus: Kas sepsise või septilise šokiga patsientidel, kes vajavad vasopressoorset ravi, tuleks keskmise arteriaalse rõhu (MAP) eesmärgiks võtta 65 mmHg vs kõrgem MAP? Lisatõendusmaterjali esitamine. (Ergo Õkva)

	<p>2.5. 17. kliiniline küsimus: Kas septilise šokiga patsientidel tuleks kasutada intravenoosseid kortikosteroide vs mitte? Lisatõendusmaterjali esitamine. (Hans-Erik Ehrlich)</p> <p>3. Ravijuhendi soovitude majandusanalüüsi tulemused (Keili Kõlves)</p> <p>4. Rakenduskava arutelu (Mare Oder)</p> <p>5. Patsiendijuhendi esmase versiooni arutelu. (Eneli Rosin)</p> <p>Koosolekul arutatud tõendusmaterjalid ja soovitude kokkuvõtted on leitavad <u>GRADEpro keskkonnast (Sepsise ja septilise šoki ravijuhend 2017).</u></p> <p>Koosoleku lõpetamine. Järgmise koosoleku aeg ja koht.</p>
<p>Arutelu põhipunktid, vastuvõetud otsused</p>	<p>Koosolekul osaleb 8 töörühma liiget, kvoorum otsusteks on koos.</p> <p>1. Koosoleku avamine, huvide deklaratsioonid, päevakava tutvustus.</p> <p>Töörühma liikmed ei avaldanud soovi deklaratsioonide täiendamiseks. Ühelgi meeskonna liikmel majanduslike huvide konflikte ei leitud.</p> <p>2. Ravijuhendi soovitude koostamise arutelu</p> <p>2.1.10. kliiniline küsimus: <i>Kas septilise šokiga patsientidel, kellel on püsivad hüpoperfusiooni tunnused, tuleks kasutada inotropset ravimit, et tõsta südame minutimahtu?</i></p> <p>Sepsisega kaasnev kardiomüopaatia on teadatuntud probleem.</p> <p>Tõendusmaterjali otsingul ei leitud randomiseeritud uuringuid, mis otseselt võrdleksid inotroobi kasutamise ja mittekasutamise mõju septilises šokis patsientide suremusele ja organpuudulikkuse esinemisele.</p> <p>Kõrge kvaliteediga metaanalüüsis, kuhu oli kaasatud 7 randomiseeritud uuringut, kokku 260 patsienti, võrreldi dobutamiini ja levosimendaani kasutamist septilises šokis patsientidel. Levosimendaani grupis leiti küll statistiliselt oluliselt soodsam laktaadi dünaamika ja südameindeksi paranemine, kuid suremuse osas vahet ei esinenud.(Bhattacharjee, 2017)</p>

	<p>Madala kvaliteediga multitsentrilises uuringus, kuhu kaasati 1600 septilises šokis patsienti, võrreldi varajase sihipärase ravi (<i>early goal directed therapy, EGDT</i>) protokolliga ning tavaravi efekti 90-päeva suremusele. Dobutamiini kasutati EGDT grupis rohkem kui tavaravi grupis (vastavalt 15,4% ja 2,6%). Inotroobi alustamise kriteeriumiks oli ScVO₂ alla 70% tingimustel, et CVP on üle 8 mmHg, MAP on üle 65 mmHg ning Hct on üle 30%. Ei leitud statistiliselt olulist erinevust suremuse ega neeruasendusravi vajaduse osas. (Bellomo, 2014)</p> <p>Madala kvaliteediga randomiseeritud uuringus, kuhu kaasati 1341 septilises šokis patsienti, hinnati raviprotokolliga mõju 60-päeva suremusele. Patsiendid jagati kolme gruppi: EGDT grupp, protokollilisele standardsele ravi grupile (EGDT-st vähem agressiivne) ning tavapärase ravi grupile (ilma etteantud standarditeta). Dobutamiini kasutati EGDT grupis tunduvalt enam (vastavalt 8 vs 1,1 vs 0,9 %). Inotroobi alustamise tingimuseks oli Hct üle 30%, CVP üle 8mmHg, MAP üle 65 ning ScvO₂ alla 70%. Statistiliselt olulist erinevust suremuse ja neerupuudulikkuse osas gruppide võrdluses ei leitud. (Yealy, 2014)</p> <p>Keskmise kvaliteediga randomiseeritud uuringus, kuhu kaasati 560 septilises šokis patsienti, vaadeldi levosimendani mõju organupuudulikkusele ja suremusele. Ei leitud statistiliselt olulist vahet 28-päeva SOFA skoori ja suremuses levosimendani ja platseebo grupi vahel. Levosimendani grupis esines aga rohkem rütmihäireid. (Gordon, 2016)</p> <p>Ravijuhendi töörühm arutas, et puuduvad otsesed randomiseeritud uuringud intotroopse ravi rakendamiseks septilise šokiga patsientidel. Kõigile septilise šoki haigetele intotroopse ravi rakendamine ei ole põhjendatud kuna kasu ei ole tõestatud ning kõrvaltoimetena võivad esineda rütmihäired ja hüpotensioon. Inotroopse ravi näidustuse selgitamiseks on vajalik mõõta/hinnata südame minutimahtu ja südamelihase kontraktiilsust. Langenud kontraktiilsusest tingitud madala südame minutimahu puhul on inotroopne ravi põhjendatud.</p> <p>OTSUSED ravisoovituste sõnastamise kohta:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Septilises šokis haigetel inotroopset ravi rutiinselt mitte rakendada (nõrk negatiivne soovitus, madal tõendus põhisisus). • Olukordades, kus on sügav kahtlus või on tõestatud, et püsiva hüpoperfusiooni ja madala südame minutimahu põhjuseks on langenud südamelihase kontraktiilsus, võiks kasutada inotroopset ravi (praktiline soovitus).
--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

2.2.15. kliiniline küsimus: Kas sepsise või septilise šokiga neutropeenilistel patsientidel tuleks alustada empiirilist seenevastast ravi vs mitte?

Sepsis ja septilise šokiga patsientidel võib esineda leukopeenia. Oluline on eristada nende hulgast immuunpuudulikke neutropeeniaga patsiente (neutrofiile $\leq 0,5 \times 10^9/l$), kellel on suurem risk seeninfektsiooni haigestumiseks.

Hematoloogiliste kasvajatega ning organsiirikuga patsientidel on kõige sagedasem invasiivne aspergilloos, kuid intensiivraviosakonna patsientidel esineb rohkem invasiivset kandidoosi. Intensiivraviosakonna patsientide haiglasuremus antud infektsioonide korral varieerub 17-98% sõltuvalt põhi- ja kaasuvatest haigustest, infektsiooni raskusastmest, ravi õigeaegsusest alustamisest ning infektsioonikolde kontrollist (Lortholary 2017, Colombo 2017, Bassetti 2017, Kollef 2012).

Tõendusmaterjali otsingul ei leitud randomiseeritud kliinilisi uuringuid, mis hindaksid empiirilise seenevastase ravi alustamise mõju neutropeeniaga sepsise ja septilises šokis patsientide suremusele.

Madala kvaliteediga süstemaatilises ülevaates ja metanalüüsis, kuhu oli kaasatud 6 randomiseeritud uuringut ning 955 palaviku ja neutropeeniaga kasvaja haiget, ei vähendanud empiirilise seenevastase ravi statistiliselt oluliselt suremust. Küll aga vähenes märkimisväärselt invasiivsesse seeninfektsiooni haigestumus ning infektsiooniga seotud suremus (Goldberg 2008).

Väga madala kvaliteediga võrgustikmeta-analüüsis, kuhu oli kaasatud 15 randomiseeritud uuringut (10 uuringurühma, 4225 hematoloogilise pahaloomulise kasvajaga patsienti) ning võrreldi erinevaid seenevastaseid ravimeid või selle puudumist ning leiti, et empiirilise antifungaalne ravi ei mõjuta üldsuremust. Samas 10 uuringu (9 uuringurühma, 2747 patsienti) analüüsi põhjal leiti, et seenevastase ravi puudumine vähendab elulemust võrreldes erinevate seenevastaste ravimitega. (Chen 2017)

Väga madala kvaliteediga SSC ravijuhendi tõendusmaterjal (metaanalüüsis), kuhu oli kaasatud 5 vaatlusuuringut ja 805 invasiivse kandidoosiga patsienti, näidati, et empiirilise seenevastase ravi invasiivse kandidoosiga haigetel vähendab suremust. (Farmakiotis 2014, Garnacho-Montero 2013, Kollef 2012, Lee 2014; Parkins 2007).

Ravijuhendi töörühm arutas, et ilma sepsise/septilise šokita neutropeenilistel patsientidel (sealhulgas febrilne neutropeenia) ei pea koheselt empiirilist seenevastast ravi rakendama. Tõendusmaterjal näitas, et pahaloomulise kasvajaga neutropeenilistel patsientidel vähendab empiiriline seeneravi haigestumust invasiivsesse seeninfektsiooni ning infektsiooniga seotud suremust. Seega tuleks pahaloomulise kasvajaga neutropeeniaga sepsise/septilise šokiga patsientidel koos empiirilise antibakteriaalse raviga alustada ka seenevastase ravimiga.

OTSUS ravisoovituse sõnastamise kohta:

Sepsise ja septilise šokiga neutropeenilistel patsientidel alustada empiirilist seenevastast ravi, kui neutropeenia põhjuseks on pahaloomuline kasvaja või selle ravi (nõrk positiivne soovitus, madal tõenduspõhisus).

2.3.18. kliiniline küsimus: Kas raskeid kroonilisi haigusi põdevate patsientide sepsise või septilise šoki ravimise esimese 24 tunni jooksul tuleks kaaluda palliativse või elulõpuravi rakendamist?

Sepsise ja septilise šoki suremus on kirjanduse andmetel kuni 40%. Suremust tõstavad oluliselt samaaegne raskete krooniliste haiguste esinemine ja kõrge vanus. Uuringud on näidanud, et mitmeid kroonilisi haiguseid põdevate sepsise või septilise šokiga haigete ellujäämise korral on nende elukvaliteet sageli küllaltki halb. Sellest tulenevalt on oluline hinnata ravi mahtu ja sisu sepsise ning septilise šokiga haigetel, kelle elulemus on ebatõenäoline või nende elukvaliteet peale intensiivravi on väga halb. Lähedaste kaasamist otsustusprotsessi peaks kaaluma iga juhtumi puhul eraldi.

Keskmise kvaliteediga randomiseeritud uuringus, kuhu oli kaasatud 309 80+ vanuses sise, kardioloogia või pulmonoloogia osakonna patsienti, võrreldi aktiivse suhtluse mõju patsientide ja nende omaste rahuolule. Näidati, et spetsialisti kaasamine elulõpu küsimusetega seotud arutellu (spetsialist vestles haigete ja nende sugulastega raviplaanidest, võimalikest tulemustest, edasise ravi soovidest jms.) vähendab statistiliselt oluliselt posttraumaatilist stressi, depressiooni ja ärevuse

	<p>esinemist võrreldes patsientide ja omastega, kellega suhtleb tavapärase meditsiinipersonal. (Detering, 2010)</p> <p>Madala kvaliteediga küsitlusuuringus, kuhu kaasati 688 tervishoiutöötajat (arstid ning õed), leiti, et 80% vastanutest peab <i>not beneficial treatment</i>-i (NBT) negatiivseks mõjuks nii patsientidele, sugulastele ning tervishoiutöötajatele. Samuti on NBT suur kuluallikas. (Downar, 2015)</p> <p>Madala kvaliteediga süstemaatilise kirjanduse ülevaates, kuhu oli kaasatud 14 uuringut (sealhulgas 3 randomiseeritud uuringut, 4 mitterandomiseeritud interventsiooniuuringut ning 7 kirjelduslikku uuringut) näidati, et lähedased olid rohkem rahul, kui: a) neid kaasati otsustamisprotsessi b) nad said rohkem vestlustel rääkida c) kasutati empaatilisi väljendeid d) haigete sümptomaatika oli hästi kontrolli all. (Hinkle, 2015)</p> <p>Multiorgansiatsiooniline konsensusdokumendis USA-s on määratud, et kohased intensiivravi eesmärgid on ravi, mille tulemusena jääb patsient mõistliku tõenäosusega ellu ka väljaspool intensiivravi osakonda sellise kognitiivse võimekusega, et on võimeline tajuma ravi kasusid. 90-95% arstidest ise ei soovinud juhitavat hingamist või elustamist situatsioonides, kui eelnevalt on tegu olnud vegetatiivse seisundi, dementsuse või raske neuroloogilise kahjustusega. 87% arstidest ei soovinud juhitavat hingamist situatsioonides, kus nad väljaspool intensiivravi osakonda ellu ei jääks. (Kon, 2015)</p> <p>Ravijuhendi tööühm arutas, et halva elukvaliteedi nimel pikaajase ning kalli intensiivravi rakendamine ei ole emotsionaalselt ega rahaliselt otstarbekas. Rakete krooniliste haigustega sepsise või septilises šokis patsientide ravimahu ja -sisu otsustamine on prioriteetne probleem. Otsustusprotsessi tuleb parimal võimalikul viisil kaasata patsienti ja tema lähedasi.</p> <p>OTSUS ravisoovituse sõnastamise kohta:</p> <p>Raskeid kroonilisi haiguseid põdevatel sepsise või septilise šokiga patsientidel tuleks aktiivravi asemel kaaluda parima toetava ravi või elulõpuravi rakendamist (nõrk positiivne soovitus, madal tõendus põhisisus).</p> <p>2.4.8. kliiniline küsimus: Kas sepsise või septilise šokiga patsientidel, kes vajavad vasopressoorset ravi, tuleks keskmise arteriaalse rõhu</p>
--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	<p>(MAP) eesmärgiks võtta 65 mmHg vs kõrgem MAP? Lisatõendusmaterjali esitamine.</p> <p>Küsimus oli arutusel 31.10. ja 30.11.2017 töörühma koosolekul (vt protokolle). Olemasoleva tõendusmaterjali alusel otsustas ravijuhendi töörühm anda nõrgal tõendusel põhineva tugeva positiivse soovitusena võtta eesmärk MAP väärtuseks vähemalt 65mmHg. Ravijuhendi koostamise käigus avaldati metanalüüs, kuhu oli kaasatud kaks randomiseeritud kontrollitud uuringut, millest ühte on juba antud küsimuse arutelul analüüsitud. Lisandus keskmise kvaliteediga randomiseeritud uuring, kuhu oli kaasatud 118 patsienti ning võrreldi kahte gruppi: madalama MAP eesmärgiga (60-65 mmHg) ning kõrgema MAP eesmärgiga (75-80 mmHg) vasopressoorset ravi tehes. Haiglasuremuse osas statistiliselt olulist vahet ei leitud. Samas uuringus leiti alagruppe analüüsides, et kõrgem MAP eesmärk tõstab suremust eakamatel patsientidel (vanus 75 ja rohkem).</p> <p>Ravijuhendi töörühm arutas, et kõrgemate MAP eesmärkväärtuste seadmisel pole näidatud elulemuse paranemist. Samas on kõrgemate vererõhu väärtuste saavutamiseks vajalik suuremas doosis vasopressoorne ravi, mis toob kaasa südame rütmihäirete suurema esinemissageduse. Soovitus sisu jäi muutmata.</p> <p>OTSUS ravisoovituse sõnastamise kohta:</p> <p>Vasopressoorse ravi rakendamisel septilise šokiga patsientidel võtke esmaseks ravieesmärgiks keskmise arteriaalse vererõhu (MAP) väärtus vähemalt 65 mmHg (tugev positiivne soovitus, kõrge tõenduspõhisus).</p> <p>2.5.17. kliiniline küsimus: Kas septilise šokiga patsientidel tuleks kasutada intravenoosseid kortikosteroide vs mitte? <i>Lisatõendusmaterjali esitamine.</i></p> <p>Küsimus oli arutusel 30.11.2017 töörühma koosolekul (vt protokolle). Ravijuhendi töörühm otsustas olemasoleva tõendusmaterjali põhjal sõnastada nõrga positiivse vastusoovituse kortikosteroidide rutiinseks kasutamiseks sepsisega patsientidel ning nõrga positiivse soovitusena kasutada kortikosteroide refraktaarse septilise šoki korral. Tõendusmaterjali kvaliteet oli madal-mõõdukas.</p> <p>Ravijuhendi koostamise käigus avaldati kõrge kvaliteediga randomiseeritud uuring ADRENAL, kuhu oli kaasatud 3800 septilises šokis patsienti (kes vajasisid enne uuringusse kaasamist kopsude</p>
--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

kunstlikku ventilatsiooni ja >4 tunni vasopressoorset ravi), kus võrreldi hüdrokortisooni toimet platseeboga. Näidati, et kortikosteroidide kasutamine ei vähendanud 90 päeva suremust võrreldes platseeboga. Samas lahenes hüdrokortisooni saanud patsientidel šokk kiiremini ja vähenes erütrotsüütide transfusiooni vajadus; lühenes IROs viibimise pikkus ja sai varem lõpetada kopsude kunstliku ventilatsiooni (esimene episood, ventilaatorpäevade koguarv gruppide vahel ei erinenud).

Võttes aluseks uue tõendusmaterjali otsustas ravijuhendi töörihm soovitus kasutada kortikosteroidide septilise šoki korral. Tõendusmaterjali ja soovitus tugevus kinnitatakse järgmisel töörihma koosolekul. Kuigi suremuse osas vahet ei leitud, siis teise tulemusnäitaja osas (intensiivravi kestuse vähenemine) esines statistiliselt oluline vahe kortikosteroidide kasuks. Oluline on ka see, et kortikosteroidide grupis ei esinenud rohkem kõrvaltoimed (hüperglükeemia). Madalas doosis kortikosteroidide manustamise näol on tegemist suhteliselt odava ja kättesaadava interventsiooniga. Sekkumine oleks kergelt teostatav tõenäoliselt kõigis Eesti haiglates. Soovitus sepise korral kortikosteroidide rutiinselt mitte kasutada jäi muutmata.

OTSUS ravisoovituse sõnastamise kohta:

Septilise šoki korral kasutage madalas doosis kortikosteroidide (nõrk positiivne soovitus, madal tõenduspõhisus).

3. Ravijuhendi soovitude majandusanalüüsi tulemused

Ravijuhendi töörihm on koostanud 10 tugevat positiivset soovitust. Antud soovitused lisakulusid ei tekita. Soovitused on vastavuses senise praktikaga ja/või ühtlustavad patsientide käsitlust ning toovad kaasa säästu.

4. Rakenduskava arutelu (Mare Oder)

Ravijuhendi rakenduskava on iga ravistandardi lahutamatu osa. Rakenduskava eesmärk on toetada väljatöötatud standardi praktikasse juurutamist. Ehk siis koostatavasse kavasse tuleks mõelda eeskätt ravijuhendi trükistele (kui palju trükiseid ja kellele) ning koolitustele (kellele on vaja milliseid koolitusi, teabepäevi, konverentsi ettekandeid). Lisaks trükistele võiks ravijuhendit jagada sotsiaalmeedias, erialastes ajakirjades (Eesti Arst, Eesti Õde), erialaseltside kodulehekülgedel. Lisaks ravijuhendile oleks mõistlik planeerida vajadused ka patsiendijuhendile, mis keskendub inimeste informeerimisele sepsisest. Lisaks on oluline jagada infot valminud patsiendijuhendist ajalehtedesse/ajakirjadesse (näiteks ajakiri 60+).

	<p>Töörühma ja sekretariaadi liikmed mõtlevad rakenduskava ettepanekute üle, täiendused järgmisel töörühma koosolekul. Rakenduskava täiendatakse ning kinnitatakse töörühma poolt 08.02.2018.</p> <p>5. Patsiendijuhendi esmase versiooni arutelu.</p> <p>Üldine ülesehitus ja sõnastus on sobilik. Patsiendijuhend kinnitatakse järgmisel töörühma koosoleku 08.02.2018.</p>
Järgmise koosoleku aeg	Järgmine koosolek: 8.veebruaril 12.00-16.00 (Tartus) ja 15.märtsil 12.00-16.00.