

této RCT (n = 2 659) nebyl kauzální patogen identifikován u 56,4 % septických pacientů [4].

V kontextu syndromu s enormní variabilitou klinického fenotypu, bez jasné definice a spolehlivého diagnostického testu, je sepsa pracovní, předpokládanou diagnózou častěji, než jsme si možná ochotni připustit. Sepsu rozhodně nelze považovat za medicínský axiom, který přijímáme bez důkazů a stavíme na něm další hypotézy a konání. Kriticky lze konstatovat, že jde častěji o kvalifikovaný odhad než o jistotu. A tento náš nejlepší kvalifikovaný odhad je také naším nejlepším diagnostickým testem. Je potřeba si uvědomit, že tímto způsobem pracujeme celosvětově s miliony („septických“) pacientů ročně [5].

Vše uvedené samozřejmě platí i pro klinické studie, které hodnotí heterogenní populace nemocných definované nejlepšími odhady kliniků v různých prostředích a za různých okolností. Toto mějme na paměti vždy při hodnocení přínosu poznání, validnosti informací a před převzetím poznatků do klinické praxe, a to i z těch nejrigoróznějších a nejsložitějších designovaných studií zaštitěných renomovanými odborníky a publikovaných v renomovaných periodikách.

Studie

REMAP-CAP trial

V roce 2023 jsme na tomto místě diskutovali rozporuplnost výsledků studií sledujících efekt adjuvantní kortikoterapie u těžké komunitní pneumonie (sCAP) (ESCAPe [6] a CAPE-COD [7]) a následných metaanalýz prací s touto problematikou [8]. Přes více než dvě desítky let trvající kontroverze a nejasnosti lze připustit jistý pozitivní přínos (minimálně v proměnných orientovaných na pacienty) tohoto typu imunomodulace v situacích s významně aktivovanou imunitní odpovědí (hyperinflamace). Ve vybraných klinických situacích (vč. sCAP) byla kortikoterapie recentně podpořena doporučením American Thoracic Society (ATS) [9] i dalšími [10]. Studie REMAP-CAP Corticosteroid Domain Randomized Clinical Trial [11], resp. „pseudo-RCT“, publikovaná v letošním roce, vychází z enormně komplikované multicentrické prospektivní studijní platformy REMAP-CAP (Randomised Embedded Multifactorial Adaptive Platform Trial for Community-Acquired Pneumonia), která vytváří klastry (domains) pacientů a nezaslepeně je současně randomizuje k nejrozličnějším intervencím (antibiotika, antivirotika, kortikosteroidy, statiny, vitaminy atd.). Data jednotlivých (a extrémně heterogenních) skupin vzájemně kombinuje a následně opět separuje v regresních analýzách a Bayesovské statistice. Některé porovnávané skupiny nemocných dokonce ani vůbec neměly možnost být randomizovány k léčbě kortikosteroidy, a tak teoreticky může být v důsledku porovnávání např. efekt léčby sCAP virostatikem a statinem. Tímto způsobem pak tato konkrétní studie (Corticosteroid Domain) hodnotila efekt adjuvantní kortikoterapie (hydrokortizon 50 mg i. v. a 6 h, 7 dní) na 90denní mortalitu v porovnání s kontrolní skupinou bez kortikoidů u nemocných s sCAP přijatých do intenzivní péče. Jak jsme již naznačili výše, cíl – významně pozitivní efekt kortikoterapie (tzn. > 20% redukce mortality) – takto nebyl prokázán. Překvapující jsou i výsledky sofistikované plánované sekundární analýzy. Touto analýzou dat pacientů pouze ze studijních center, ve kterých mohli být skutečně

randomizováni ke zmíněné kortikoterapii, dospěli autoři k závěru, že OR pro 90denní mortalitu při léčbě hydrokortizonem je 1,55 (95% CI 0,75–3,36), což odpovídá 14,4% pravděpodobnosti, že hydrokortizon je benefiční, 4,4% pravděpodobnosti, že zlepšší šanci na přežití o více než 20 % a 85,6% pravděpodobnosti, že způsobí újmu. Tyto výsledky jsou v závěru práce interpretovány více než opatrně: „smaller benefits and possible harm are not excluded“. Dalšími slabunami studie jsou: otevřený/nezaslepený design, nevyvážená randomizace (hydrokortizon n = 532, kontrola n = 122), enormní heterogenita populace (např. etiologie pneumonie – bakteriální, virová, kombinace, neznámá; demografické proměnné; tíže stonání atd.), absence identifikace patogenu až v 60 % případů, 23 % nemocných v kontrolní skupině bylo také léčeno kortikoidy (medián 4 dny). Toto vše spolu s naprosto nevyhovujícím designem studie a neprůhlednou statistickou analýzou nás vede k závěru, že spolehlivost a reproducibilita výsledků této práce je minimálně sporná. I přes auru prestiže a skvělou propagaci by tedy tato studie naši běžnou práci neměla jakkoliv ovlivnit.

SCREEN trial

Tato RCT hodnotila efekt elektronického screeningu sepse, vedoucímu k časné diagnóze a léčebné intervenci na 90denní nemocniční mortalitu [12]. V sofistikovaném designu „stepped-wedge cluster-randomizace“ bylo u 60 055 nemocných na standardních odděleních 5 nemocnic na základě hodnoty qSOFA skóre ≥ 2 aktivováno elektronické upozornění pro „tým rychlého zásahu“ (emergency response team). Tento následně aplikoval opatření v souladu Surviving Sepsis Campaign 1-hour bundle. Rozdíl ve sledované mortalitě byl 0,1 % (3,2 % elektronický screening sepse a 3,1 % bez screeningu). Jak překvapující a matoucí je potom závěr, že elektronický screening sepse vedl k signifikantnímu snížení 90denní mortality s rozdílem 0,0 %. K této signifikantní nule (prezentované i vizuálním abstraktem na webových stránkách časopisu) autoři dospěli adjustací mortality na celou řadu nejrozličnějších hospitalizačních proměnných a covid-19 status (aRR 0,85%, 95% CI 0,77–0,93). Zajímavý je také fakt, že při registraci studie (ClinicalTrials.gov) uvedli autoři jako primární cíl hrubou (neadjustovanou) 90denní mortalitu z jakékoliv příčiny.

Nehledě na reálná fakta a výsledky je celá studie založena na chybném konceptu, že prognóza je diagnóza. Skóre qSOFA je nástrojem predikčním, ne diagnostickým. A i bez něj je zcela logické, že hypotenzní nemocný či pacient s poruchou vědomí bude mít prognózu horší. Stejně tak je jasné, že stanovení laktatemie a časné podání i. v. bolusů tekutin životy nezachraňují a antibiotiky bylo léčeno až 82 % nemocných již před samotným elektronickým upozorněním. Další velkou limitací studie je zobecnitelnost (externí validita) jejích výsledků intervence silně závislé na kontextu. V nemocnicích, kde dochází často k chybné a/nebo pozdní diagnostice komplikované infekce (sepsy), a kde mají dostatek zdrojů, může být zavedení elektronického upozornění přínosné. Naopak, na pracovištích, kde je tato diagnostika bezproblémová a včasná a zdroje jsou limitované, může být tento koncept až škodlivý (overdiagnostika, odklonění zdrojů k chybně diagnostikovaným případům atd.). Nejde tedy o jednoduché srovnání dvou různých terapeutických intervencí. Zde se efekt může výrazně odvíjet od zvyklostí a postupů v daném