

systému péče. Sumárně lze konstatovat, že obecný přínos a přenositelnost této studie je minimální.

ADAPT-sepsis trial

Role prokalcitoninu v deeskalaci či ukončení antibiotické (ATB) léčby nemocných s prokázanou či suspektní infekcí se již zabývala celá řada studií. Většina z nich prokázala bezpečnost a efektivitu (či minimálně trend) tohoto postupu zejména na cíle orientované na nemocné (zkrácení doby ATB léčby). Všechny tyto studie však současně pracovaly s malým počtem nemocných, byly monocentrické a nezaslepené, a tedy s relativně významnou vulnerabilitou výsledků. Ani metaanalýza celkem 10 studií zahrnující 1 215 pacientů spolehlivost těchto závěrů příliš nezvýšila [13]. Na základě dat nízké kvality a malého počtu nemocných v jednotlivých sledovaných výstupech nebylo možné podpořit užití PCT k vedení ATB terapie ve smyslu jejího zkrácení (-1,28 dní; 95% CI -1.95 až -0.61; 4 studie, n = 313; velmi nízká kvalita dat), zlepšení mortality v jakémkoliv intervalu, zkrácení délky umělé plicní ventilace, snížení tíže onemocnění či rizika reinfekce. Na základě těchto informací je PCT tedy spíše doplňkem ke klinickému úsudku v rozhodování o délce ATB léčby u (septických) kriticky nemocných.

Koncem roku 2024 byla publikována multicentrická zaslepená RCT ADAPT-sepsis sledující efekt protokolu ATB terapie založeném na denní hodnotě PCT na délku ATB léčby a 28denní mortalitu z jakékoliv příčiny v porovnání se standardní léčbou septických nemocných [14]. Celkem 2 760 septických nemocných (cca 49 % se septickým šokem) bylo randomizováno do následujících kohort:

- PCT denně (PCT) s protokolizovaným automatickým doporučením ($PCT < 0,25 \mu\text{g/l}$ – silné doporučení k ukončení ATB; PCT s poklesem $> 80 \%$ či $PCT 0,26\text{--}0,49 \mu\text{g/l}$ – doporučení k ukončení ATB; jiná hodnota PCT – doporučení ke standardní léčbě),
- CRP denně (CRP) s protokolizovaným automatickým doporučením ($CRP < 25 \text{ mg/l}$ – silné doporučení k ukončení ATB; CRP s poklesem $> 50 \%$ – doporučení k ukončení ATB; jiná hodnota CRP – doporučení ke standardní léčbě) a
- standardní léčba (STD) bez stanovení CRP a PCT a s protokolizovaným automatickým doporučením standardní léčby. ATB léčba byla o 0,88 dne kratší v PCT skupině v porovnání se STD skupinou (9,8 vs. 10,7 dne; 95% CI 0,19–1,58; $p = 0,01$). Mortalita byla ve skupinách PCT a CRP („biomarker-guided“ skupiny) numericky vyšší (PCT 20,9 %, CRP 21,1 % a STD 19,4 %). Studie však byla koncipovaná jako noninferiorní s arbitrárně stanovenou 5,4% bezpečnostní mezí, a tak je tento výsledek vlastně „pozitivní“. Jinými slovy, ukončení antibiotické terapie podle hodnot prokalcitoninu bylo z hlediska bezpečnosti noninferiorní vůči standardní léčbě. Jako u všech noninferiorních studií, je ale nutné věnovat mimořádnou pozornost zvolenému prahu. Čím vyšší noninferiorní mez se stanoví, tím snazší je „prokázat“ noninferioritu – stačí menší počet pacientů a náklady na studii jsou nižší. V případě ADAPT-sepsis studie znamená hranice 5,4 %, že studie připouští možnost, že 1 z 20 pacientů mohl zemřít v důsledku předčasného ukončení antibiotik vedeného podle PCT.

Vlastní design studie je také zajímavý. Randomizace probíhala na úrovni jednotlivých pacientů, nikoliv celých pracovišť. To nepochybně vedlo k tomu, že se jednotliví ošetřující lékaři mohli současně starat o nemocné z různých studijních ramen. U nemocných z „biomarkery“ kohort dostávali automatizovaná doporučení ke standardní léčbě následovaná výzvami k ukončení ATB. Naopak u pacientů randomizovaných ke standardní léčbě dostávali stále jen výzvy ke standardní léčbě, ale nikdy (ujišťující) pokyn k vysazení ATB. Takové nastavení není možné považovat za neutrální. Kromě toho, že tento systém posiloval motivaci vysazovat ATB ve větvích s biomarkery, vytvářel zároveň jemný psychologický tlak opačného směru u pacientů ve standardní větvi – lékaři podvědomě očekávali signál, že ATB mohou bezpečně ukončit, ale ten nikdy nepřišel. Klastrová randomizace (např. celého pracoviště) do jedné z větví studie by tento problém omezila, ale za cenu mnohem většího potřebného počtu zařazených jedinců a mnohem vyšších nákladů.

Dalším jistým omezením potenciálně vedoucím k významnému bias byl také fakt, že ošetřující lékaři neměli možnost znát hodnoty PCT a CRP, povoleno bylo pouze vyžádané stanovení CRP mimo protokol. Tento postup také není rutinní a standardní a zásadně se liší od běžné klinické praxe. Představme si, jak nás vysoké hodnoty PCT dokáží vystrašit, a jejich významný pokles (i méně než o 80 % či dokonce až pod $0,49 \mu\text{g/l}$) uklidnit a vést minimálně k úvaze o (brzkém) ukončení ATB.

Z těchto všech perspektiv není studie ADAPT-sepsis ani zdaleka neutrální, dobře reprodukcibilní a rozhodně ne zobecnitelná.

HELLO trial

Jednou z možností, jak se v naší práci vyhnout syndromu vyhoření (burn-out syndrome – BOS), je zachovat si smysl pro humor a nadhled. S tímto záměrem zřejmě připravil kolektiv známých autorů aktuálně publikovanou sofistikovanou klastro-RCT sledující vliv interpersonálních vztahů a interakcí na celé spektrum psychosociálních proměnných pracovníků v intenzivní péči [15]. Studie proběhla na 370 pracovištích intenzivní péče v 60 zemích světa randomizovaných do dvou větví (intervence „HELLO bundle“ a kontrola). Intervenční balíček („HELLO bundle“) spočíval ve vystavení 20 plakátů s mnohojazyčným pozdravem (hello), smajlíkem a logem ESICM. Dále každé pondělí a pátek rozeslal centrální koordinátor studie těm lokálním emaily zdůrazňující vliv pozitivní motivace, týmové soudržnosti a komunikace na psychosociální zdraví personálu. Tyto emaily byly dále přeposílány dalším zúčastněným lokálním pracovníkům. Zdravotníci byli vyzýváni, aby se zdravili (hello) před každým předáním směny, brifinkem či poradou. Na každém pracovišti byly také umístěny centrálně distribuované schránky, do kterých zdravotničtí pracovníci vkládali pozitivní vzkazy pro své kolegy a pozitivní zkušenosti z práce na dané jednotce intenzivní péče (JIP). Tyto vzkazy byly volně přístupné. Lokální koordinátoři (nebo vedoucí pracovníci) osobně navštěvovali JIP minimálně dvakrát týdně, aby pozdravili personál, šli svým chováním příkladem a vysvětlili podstatu a přínos studie. Poslední součástí balíčku byly nástěnky umístěné na JIP. Byly průběžně aktualizované a obsahovaly pozitivní vzkazy, kresby, fotografie atd. adresované jednotlivým pracovníkům nebo celému pracovišti. Primárním cílem studie bylo srovnání prevalence BOS mezi intervenovanou populací a zdravotníky na JIP bez zmíněných intervencí,