

ných se sepsí (40 %) a septickým šokem (60 %) [7]. Precizní vedení studie (vč. náročného zaslepení), adekvátní výběr vzorku nemocných s reprezentativní tíží stonání (SOFA 9) a vysoké procento identifikace kauzálních patogenů (až v 70 %) vč. těch s vysokou MIC či frekventně rezistentních ke karbapenemům (*Enterobacteriaceae*) otvíralo příležitost pro průkaz prospěšnosti kontinuální aplikace zvoleného antibiotika. Autoři však i přesto nebyli schopni prokázat jakýkoliv rozdíl mezi sledovanými kohortami, a to v žádném z definovaných cílů (mortalitní, hospitalizační i cílené na pacienta) a v žádné definované subpopulaci pacientů. Dvacetiosmidenní mortalita, jako komponenta diskutabilně zvoleného kompozitního primárního cíle (28denní mortalita a výskyt panrezistentních či extenzivně rezistentních patogenů v tomto intervalu) se lišila o 2,5 % ($p = 0,50$) ve prospěch kontinuálního podání meropenemu. Významnou a stále opakovanou miskoncepcí i této studie je opět rigorózní primární cílení na mortalitu (navíc „mortalitu z jakékoliv příčiny“); přičemž prokázat významnou změnu této proměnné je extrémně obtížné až nerealné [8]. Pomineme-li tuto skutečnost, tak významnou limitací a zdrojem chyb je jistě dlouhá doba od začátku hospitalizace, resp. přijetí do IP do samotné randomizace (9 dní resp. 5 dní). Více než 70 % z rekrutovaných nemocných bylo léčeno ATB již před progresí infekce či propuknutím nové infekce, která vedla ošetřující lékaře k zahájení léčby meropenemem (a zařazení do studie). Výsledek této studie také rozhodně nelze extrapolovat na ostatní ATB ze skupiny β -laktamů; existují data poukazující na „ATB-specifický“ efekt prolongované aplikace [9].

Další důležité informace v této oblasti přináší letos publikovaná studie BLING III – mezinárodní multicentrická otevřená RCT, dosud největší v této problematice [10]. Autoři v ní srovnali efekt β -laktamových ATB (piperacilin-tazobaktam a meropenem) podávaných kontinuálně ($n = 3\,498$) nebo intermitentně (s úvodní nasycovací dávkou) ($n = 3\,533$) u septických kriticky nemocných (septický šok 70 %). Randomizace proběhla v průměru do 80 hodin od přijetí do IP. Ani zde se autorům nepodařilo dokumentovat efekt na primární cíl – 90denní mortalitu z jakékoliv příčiny v celé studované populaci (rozdíl 1,9 % ve prospěch kontinuální aplikace ATB; OR 0,91; $p = 0,08$; NTT 50) ani v předdefinovaných podskupinách; roli nehrál věk, pohlaví, zdroj infekce, tíže stonání, ani zvolené ATB. Klinického vyléčení (sekundární cíl, definovaný jako dokončení léčebné kúry β -laktamovými ATB do 14. dne bez opětovného zahájení ATB léčby do 48 hodin od jejího ukončení pro stejnou infekční epizodu) však dosáhlo signifikantně více nemocných v rameni s kontinuálním podáním ATB (55,7 % vs. 50,0 %; $p < 0,001$). Spolu se zjištěním, že kontinuální aplikace studovaných ATB neovlivňuje (nezhoršuje) další klinické cíle (dobu UPV, dobu RRT, délku hospitalizace a mortalitu v IP), ani incidenci sekundárních infekcí multirezistentními patogeny či *Clostridioides difficile*, lze dokumentovaný benefit lepší eradikace infekce považovat za velmi dobrou a pozitivní evidenci a platformu pro další evaluaci. Absence dat o citlivosti (a MIC) izolovaných mikroorganismů na empirickou ATB léčbu je i v případě této studie významnou limitací.

Studie BLING III se stala součástí i nejnovější metaanalýzy zahrnující celkem 18 RCT srovnávajících prolongované vs. intermitentní podání β -laktamových ATB u kriticky nemocných v sepsi či septickém šoku ($n = 9\,108$; 77,1 % ze studie BLING III) [11]. Studována byla následující

ATB: meropenem (11 studií), piperacilin-tazobaktam (8), cefepim (3), tikarcilin-klavulonát (2), amoxicilin-klavulonát (1), ampicilin-sulbaktam (1), ceftriaxon (1) a imipenem-cilastatin (1). Bayesovská i frekvenční analýza dat poměrně spolehlivě prokázala 3% absolutní redukci dlouhodobé mortality (RR 0,86; NTT 26), 3% absolutní snížení ICU-mortality (RR 0,84) a 11% absolutní zvýšení klinického vyléčení (RR 1,16) při prolongované aplikaci β -laktamových ATB. Vliv na mikrobiologickou eradikaci patogenu, délku hospitalizace v IP a výskyt nežádoucích účinků a komplikací není jasný vzhledem na malý počet vyhovujících analyzovaných studií (4/12/4). Redukce mortality popisovaná v této metaanalýze je v souladu se závěry i těch předchozích z roku 2023 [12, 13]. Naopak v rozporu s předchozími závěry [6, 14], tato práce neprokázala rozdíly při léčbě gram-pozitivních a gram-negativních infekcí. Je potřeba však upozornit na významnou heterogenitu analyzovaných RCT; z těch nejnapadnějších rozdílů jmenujme např. použití odlišných definic sepse a septického šoku, kombinaci extendované a kontinuální aplikace ATB zahrnuté v definici „prolongovaného podání“, a také výrazně se lišící definice „klinického vyléčení“ napříč jednotlivými RCT.

Bezpečnost antimikrobiální léčby

Uplynulý rok přinesl také několik nových informací z pohledu bezpečnosti ATB léčby. Piperacilin-tazobaktam (PIP-TAZ) byl v minulosti řadou retrospektivních „korelačních“ studií obviňován z významné nefrotoxicity, a to zejména v kombinaci s léčbou vankomycinem [15–17]. Tyto velmi nekvalitně podložené informace a závěry spolehlivě vyvrátila monocentrická otevřená RCT studie ACORN komparující léčbu PIP-TAZ a cefepimem (CFP) na 2 511 hospitalizovaných nemocných s infekcí (sepsé cca 54 %) [18]. Incidence jakéhokoliv stupně poškození ledvin ani mortalita se mezi kohortami nelišila v průběhu 14 až 28 dní (OR 0,95; 95% CI 0,80–1,13), a to ani při kombinaci s vankomycinem (cca 77 % nemocných). Léčba CFP byla (očekávaně) spojena s vyšším výskytem neurotoxicity (OR 0,79; 95% CI 0,65–0,95). Studie má samozřejmě několik limitací vycházejících především z jejího designu, relativně častého crossoveru v léčbě, a také relativně krátké doby ATB léčby (medián 3 dny).

K opačnému závěru dospěli autoři retrospektivní observační studie sledující vliv empirické léčby PIP-TAZ vs. CFP (vždy v kombinaci s vankomycinem) na 90denní mortalitu septických nemocných v důsledku cca 15měsíční nedostupnosti PIP-TAZ [19]. S využitím tohoto přírodního experimentu autoři poukazují na její 5% rozdíl v neprospěch PIP-TAZ. Negativní efekt přisuzují nevyžádané anaerobní aktivitě antibiotika a narušení střevní mikrobioty. Nicméně při bližší analýze studie zjistíme, že se mortalita pacientů před a po období nedostupnosti PIP-TAZ a nemocných během této periody (pouze 3 % pacientů léčených PIP-TAZ) vůbec neliší (20,8 % vs. 19,8 %, $p = 0,3$). Dále také, že se významnější rozdíl v mortalitě začíná objevovat až po 75 dnech, což je poněkud v logickém rozporu s uváděným mechanismem nežádoucího účinku. Závěry této práce jsou rovněž v přímé kontradikci s množstvím kvalitních literárních dat (RCT a jejich metaanalýzy), které hodnotí bezpečnost PIP-TAZ [20]. Vysvětlení s velkou pravděpodobností vyplývá již ze samotného designu studie – přirozený experiment (v tomto případě nedostupnost ATB) automaticky vede k vynucené změně terapeutického managementu,