

Hemoperfuze s polymyxinem B v léčbě sepse – ne tak rychle!

Cruz DN, Antonelli M, Fumagalli R, Foltran F, Brienza N, Donati A, Malcangi V, Petrini F, Volta G, Bobbio Pallavicini FM, Rottoli F, Giunta F, Ronco C. Early use of polymyxin B hemoperfusion in abdominal septic shock: the EUPHAS randomized controlled trial. *JAMA* 2009;301:2445–2452.

Sepse je závažným medicínským a socioekonomickým problémem nového tisíciletí s prudce narůstající incidencí a stále chybějící kauzální léčbou. Použití mimotělních očišťovacích metod v léčbě sepse je koncepčně zajímavým, ale nadále kontroverzním tématem. Zásadní a stále nezodpovězenou otázkou je, které mediátory by měly být odstraněny především, v jaké fázi onemocnění, v jaké míře, a které by naopak pro svůj protektivní vliv odstraněny být neměly. Jednou z metod, která umožňuje více selektivní a na konkrétní cíle definovaný přístup, je hemoperfuze s polymyxinem B vázaným na polystyrenová vlákna. Takto vázaný polymyxin B nevyvolává jinak řadu nežádoucích účinků, a naopak díky své vysoké afinitě k endotoxinu umožňuje jeho efektivní odstranění z krevního oběhu. Endotoxin, komponenta zevní membrány gram-negativních bakterií, je považován za jeden z klíčových mediátorů sepse a jeho eliminace je v teoretické rovině slibnou cestou k přerušení biologických dějů u gram-negativních infekcí. Více než desetileté zkušenosti s touto metodou, pocházející zejména z Japonska, ukazují na schopnost metody zvýšit arteriální tlak a zlepšit srdeční funkce u pacientů v septickém šoku (Cruz et al., 2007). Dosavadní studie jsou však metodologicky nedostatečné a metoda nebyla dosud evropskou ani americkou odbornou komunitou akceptována. Významné periodikum *JAMA* nyní přináší výsledky prospektivní, randomizované, multicentrické studie EUPHAS (Early Use of Polymyxin B Hemoperfusion in Abdominal Sepsis), zkoumající vliv této metody na mortalitu a další klinické výsledky (arteriální tlak, potřeba vazopresorů, oxygenace, orgánové funkce) kriticky nemocných septických pacientů.

Do studie v deseti italských univerzitních centrech bylo zařazeno 64 pacientů v těžké sepsi nebo septickém šoku, kteří podstoupili urgentní operaci pro intraabdominální infekci. Pacienti byli randomizováni do šesti hodin od operace do dvou skupin: konvenčně léčená skupina vs. konvenčně léčená skupina + dvě dvouhodinové kúry hemoperfuzí s polymyxinem B (PMX-B). Primárním sledovaným ukazatelem studie byly změny krevního tlaku a potřeby vazopresorů v prvních 72 hodinách. Sekundárním sledovaným parametrem byla 28denní mortalita a změna orgánových funkcí (hodnoceno pomocí Sequential Organ Failure Assessment Score – SOFA). Sledována byla rovněž potřeba náhrady funkce ledvin, doba pobytu na JIP a v nemocnici a nemocniční mortalita. Pro dosažení 80% pravděpodobnosti rozdílu v primárních ukazatelech studie bylo nutné zařadit 120

pacientů. Průběžná analýza, provedená po zařazení 50 % pacientů, prokázala snížení mortality ve skupině léčené PMX-B (zhodnoceno dle Cox proportional hazards regression survival model), a studie byla proto předčasně z etických důvodů ukončena. Zhodnocení 34 nemocných léčených PMX-B rovněž prokázalo, na rozdíl od kontrolní skupiny, signifikantní zvýšení středního arteriálního tlaku, pokles potřeby vazopresorů a zlepšení orgánových funkcí. V závěru autoři studie konstatují, že hemoperfuze s PMX-B významně zlepšuje orgánové funkce a hemodynamiku a snižuje 28denní mortalitu u pacientů v těžké sepsi/septickém šoku, které jsou následkem nitrobrášíni gram-negativní infekce.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Martin Matějovič, Ph.D.

Výsledky komentované studie jsou zajímavé ze dvou hledisek. Jde o první randomizovanou kontrolovanou klinickou studii, která demonstruje lepší přežití septických pacientů při použití mimotělní hemoeliminační léčby z non-renální indikace. Jakkoli jsou však uvedené výsledky nadějně, jde stále pouze o předběžné výsledky a zajímavou hypotézu, která vyžaduje další zhodnocení. Druhé a závažnější hledisko se týká interpretace výsledků studie. Málokdo by pochyboval o kvalitě prezentovaných výsledků v tak prestižním časopise, jakým je *JAMA* (*Journal of the American Medical Association*, impact factor 26). Přesto uveřejněná studie trpí vážnými nedostatky, které nám opět připomínají, že samotné jméno periodika či autorů není důvodem k bezmyšlenkovitému přejímání výsledků i tzv. randomizovaných kontrolovaných studií do klinické praxe. K článku vyšly dva editoriały, které rovněž velmi kriticky hodnotí vědecký postup autorů studie (Kellum a Uchino, 2009; Vincent, 2009). Nejzávažnějším faktem je samotné předčasné ukončení studie (na podkladě předběžného zhodnocení sekundárních parametrů) a především zdůvodnění autorů k tomuto kroku: „Výsledky studie byly diskutovány s prezidentem etické komise, který prohlásil za neetické neposkytnout těmto pacientům potenciálně prospěšnou léčbu.“ Autoři, resp. etická komise na základě zcela nedostatečné velikosti hodnoceného souboru, změnili výklad standardní praxe u této populace pacientů. Pokud by však jediný pacient v kontrolní skupině přežil, statistický rozdíl v mortalitě by byl zcela anulován! Autoři se na jedné straně odvolávají na eticky nepřijatelné pokračování ve studii, na druhé straně konstatují, že „větší multicentrické studie jsou indikované k potvrzení těchto povzbudivých výsledků“. Jak se vyrovnat s tímto doporučením, když sami autoři považují pokračování studie za neetické? Slovy jednoho z autorů editoriały, neetické je vědomé ignorování skutečných výsledků studie (Kellum, 2009). Za poznámku rovněž stojí skutečnost, že jedno centrum zařadilo do studie pouze dva pacienty za jeden rok. Komentovaná studie je názorným příkladem, s jakou obezřetností je nutné přistupovat k závěrům některých studií, byť publikovaných v respektovaných a klinickou praxi ovlivňujících vědeckých časopisech a jak důležitou roli hraje kritické posouzení metodologické kvality. Komentovaná studie má sice dobrou myšlenku, ale nenapravitelné trhliny.

Literatura

- Cruz DN, Perazella MA, Bellomo R, et al. Effectiveness of polymyxin B-immobilized fiber column in sepsis: a systematic review. *Crit Care* 2007;11:R47.
Kellum JA, Uchino S. International differences in the treatment of sepsis: are they justified? *JAMA* 2009;301:2496–2497.
Vincent JL. Sepsis: clearing the blood in sepsis. *Nat Rev Nephrol* 2009;5:559–560.