

Rok 2021 v přehledu – Intenzivní medicína

Beneš J.^{1, 2, 3}, Chvojka J.^{1, 2, 3, 4, 5}, Karvunidis T.^{3, 4, 5}, Kletečka J.^{1, 2}, Máca J.^{6, 7, 8}, Zatloukal J.^{1, 2}, Matějovič M.^{3, 4, 5}

¹Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, Lékařská fakulta v Plzni, Univerzita Karlova

²Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, Fakultní nemocnice Plzeň

³Biomedicínské centrum, Lékařská fakulta v Plzni, Univerzita Karlova

⁴Jednotka intenzivní péče, I. interní klinika, Lékařská fakulta v Plzni, Univerzita Karlova

⁵Jednotka intenzivní péče, I. interní klinika, Fakultní nemocnice Plzeň

⁶Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, Fakultní nemocnice Ostrava

⁷Ústav fyziologie a patofyziologie, Lékařská fakulta, Ostravská univerzita

⁸Katedra intenzivní medicíny, urgentní medicíny a forenzních oborů, Lékařská fakulta, Ostravská univerzita

Rok 2021 proběhl ve stínu běžící pandemie onemocnění covid-19. To se podepsalo nejen na množství ošetřených pacientů, ale také na zaměření naprosté většiny významných publikací. Přesto lze identifikovat několik publikačních počínů, které se vážou k běžné agendě oboru Intenzivní medicína. K těm předním patří publikace doporučených postupů resuscitace a péče o pacienty v septickém šoku. V tomto přehledovém článku přinášíme čtenářům časopisu výběr toho nejpodstatnějšího, co bylo v tomto roce publikováno a nemělo by utéct pozornosti.

Klíčová slova: intenzivní péče, sepse, multiorgánová dysfunkce, covid-19.

Year 2021 in review – Intensive care

The year 2021 took place in the shadow of the ongoing pandemic of the COVID-19. This affected not only the number of patients treated, but also the focus of the vast majority of important publications. Nevertheless, several important publications can be identified that relate to the current agenda of the field of Intensive Care Medicine. One of the leading ones is the publication of resuscitation guidelines and guidelines for the treatment of sepsis. In this review article, we bring the readers of the journal a selection of the most important things that have been published this year and should not run away.

Key words: intensive care, sepsis, multiorgan dysfunction, COVID-19.

Úvod

V loňském článku věnujícím se přehledu nejdůležitějších publikací v oboru intenzivní medicína jsme zmiňovali, že byl patrný odklon běžné agendy oboru a vše bylo potlačeno výzkumem v oblasti Coronavirus disease 2019 (covid-19). Nutno podotknout, že ze zřejmých důvodů tento trend v průběhu roku 2021 dále zesílil. Tento stav glosoval již koncem roku 2020 Holly Else v Nature [1], kdy poukázal nejen na nárůst publikací, ale i změnu studovaných témat počínaje popisnými publikacemi, přes epidemické práce, menší randomizované studie až po rozsáhlejší práce. Nutno podotknout, že většina výsledků rozsáhlých adaptivních studií konsorcia REMAP-CAP [2] a RECOVERY [3] byla publikována až v tomto roce. Z pohledu medicíny založené na důkazech je období pandemie extrémně zajímavé, důležité, ale ve své podstatě nás více než kdy dříve nutí k významné sebekritice a přehodnocení našeho přístupu. Snaha

dosáhnout relativně rychle na klinicky aplikovatelné výsledky v kombinaci se zoufalstvím každodenního zápasu s množstvím postižených pacientů vedla k adopci a následnému upuštění od řady často až pochybných léčebných postupů. Tyto vlivy ovšem můžeme sledovat i ve vědecké a akademické rovině – již ve zmíněném komentáři Holly Else je poukázáno na významné snížení doby recenzního řízení z běžných 90 na neuvěřitelných deset dní. Časté uveřejňování rychle akceptovaných preprintů a článků předaných do recenzního řízení zákonitě vedlo k rozvíření pochybností o správnosti prováděného výzkumu. Bohužel se nutnosti retrakce již uveřejněných článků nevyhnuly ani nejprestižnější časopisy (New England Journal of Medicine nebo Lancet), což samozřejmě významně zasahuje jejich důvěryhodnost [4, 5]. O to významnější se z dnešního pohledu jeví právě výsledky získané v rámci rozsáhlých studií REMAP-CAP a RECOVERY. Rok 2021 přinesl ale vedle rozsáhlé publikační aktivity k pandemické

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:
prof. MUDr. Jan Beneš, Ph.D., benesj@fnplzen.cz

Článek přijat k tisku: 7. 12. 2021;
Cit. zkr: Anest intenziv Med. 2021; 32(6): 271–279

problematicke přeci jen i několik významných článků „mimo covid“. Zajímavými publikacemi zabývajícími se problematikou perspektivy oboru intenzivní medicína je série článků k výročí 50 let od založení americké společnosti Society of Critical Care Medicine uveřejňovaná v časopise Critical Care Medicine v průběhu celého roku.

Zástava oběhu a hemodynamická problematika

Zástava oběhu

Samozřejmě, že jedním z nejdůležitějších publikačních počínů roku 2021 je vydání komplexních resuscitačních doporučení ILCOR – v našich podmínkách zastupovaných European Resuscitation Council (ERC), které byly mj. v českém překladu uveřejněny jako suplementum našeho časopisu. Tyto doporučené postupy mají samozřejmě zásadní dopad na provádění jak základní neodkladné, tak rozšířené resuscitace, již v posledním vydání z roku 2015 ovšem začala být významnou součástí i péče o pacienty za specifických situací v tzv. peri-arrest období [6]. Tato doporučení přináší velmi jednoduché schematické postupy řešení naléhavých situací a jsou velmi dobrou pomůckou každého lékaře urgentní i intenzivní péče. Druhá významná kapitola ERC zpracovaná za spoluúčasti Evropské společnosti intenzivní medicíny (ESICM) se týká péče o pacienta po zástavě oběhu a prognostikace pacientů [7]. Hlavní změny v konceptu léčebné hypotermie ovšem přinesla recentní metodicky excelentně zvládnutá TTM2 trial [8]. Ta potvrdila absenci lepšího neurologického výstupu i mortality u pacientů po mimonemocniční zástavě oběhu s 24hodinovým teplotním managementem s cílem 33 °C v porovnání s udržováním cílené normotermie do 37,7 °C. Recentní metaanalýza všech dosud provedených studií zabývajících se teplotním managementem u pacientů po mimonemocniční zástavě oběhu [9] neprokázala významné rozdíly v neurologickém výstupu anebo mortality pacientů držených v hluboké (31–32 °C), střední (33–34 °C), mírné (35–36 °C) hypotermii nebo normotermii (37–37,8 °C) – jakkoli je nutné zmínit, že vzájemná porovnání nedosahují dostatečné statistické síly a vykazují vysokou míru nejistoty. Naopak ve skupině hluboké a střední hypotermie bylo zaznamenáno významně vyšší riziko vzniku arytmií. Je jisté předčasné činit striktní závěry a opouštět koncept řízeného teplotního managementu, hlavně ve smyslu úplného uvolnění a ponechání pacientů v neřízených febrilních reakcích. V kontextu aktuálních dat se ale jeví, že striktní hluboké chlazení, které je významně zatěžující pro personál a má i nezanedbatelné ekonomické a zdravotní konsekvence, pravděpodobně není potřebné.

Specifickou kapitolou poresuscitační péče je prognostikace špatného neurologického výstupu (tzv. outcome), tedy stavu, který je extrémně zatěžující po všech stránkách pro všechny zúčastněné, včetně příbuzných. Nová resuscitační doporučení využívají adaptované, již dříve navržené schéma multiparametrického rozhodovacího procesu a kritérií s velmi nízkou falešnou prediktivní hodnotou (FPR – false predictive rate). Zásadní rozhodovací moment je motorická komponenta Glasgow Coma Scale nižší nebo rovna 3, hodnocená 72 hodin po zástavě. Tento faktor v kombinaci s některými dalšími parametry (absence pupilárního reflexu, hodnota neuron specifické enolázy nad 60 µg/l po 48–72 hodinách, maligní vzorec na EEG, časný myoklonický status, bilaterální absen-

ce N20 komponenty na somatosenzorických evokovaných potenciálech nebo známky strukturálního poškození na zobrazovacích metodách) jsou známkami špatné prognózy. Na druhou stranu přistoupení k rozhodnutí o limitaci péče by měla vždy přihlídnout i k ostatním faktorům a individuálním možnostem falešné pozitivitu v kontextu předchozích přání nemocného. Nedávno publikovaná práce Moseby-Knappe et al. se dále zabývá problematikou využití biomarkerů špatné prognózy, jakkoli řada těchto nových markerů není rutinně dostupná, prediktivní potenciál některých (např. NFL – neurofilament light chain) se ukazuje být potenciálně lepší než běžně užívané NSE [10].

Hemodynamika v perioperačním období

Po opuštění konceptu early goal directed therapy se pozornost preemptivních hemodynamických intervencí zaměřila hlavně na pacienty podstupující rozsáhlé operační zákroky – tedy perioperative goal-directed therapy (pGDT). V průběhu roku 2021 jsme zaznamenali publikaci dvou randomizovaných multicentrických studií: Aaen et al. [11] se zabývali studiem využití pGDT u pacientů podstupujících urgentní laparotomii – nejčastěji pro perforaci žaludku nebo poruchu průchodnosti tenkého střeva. Perioperační léčba zaměřená na maximalizaci tepového objemu byla spojena s podáním menšího množství tekutin, nevedla ovšem k zásadní změně v počtu komplikací nebo mortality. De Waal et al. [12] se zaměřili na využití dynamických prediktorů tekutinové reaktivity a optimalizace srdečního výdeje u otevřených nitrobršních výkonů (nejčastěji pankreatektomie a další velké střevní a cévní výkony). V této multicentrické studii také nebyl pozorován zásadní rozdíl mezi skupinou pGDT a kontrolními pacienty stran primárních cílů (významné komplikace včetně mortality do 30 dní po operaci). V intervenční skupině byl signifikantně nižší výskyt plicního otoku, ale v celkovém úhrnu a při četnosti 5 % toto není klinicky hodnotitelný výstup. Zajímavý je fakt, že množství perioperačně podaných tekutin oscilovalo mezi 360–17 500 ml, což svědčí pro extrémní variabilitu v rámci nastaveného protokolu. Do jaké míry se toto může podílet na pozorovaném výstupu je v daném okamžiku zcela nejasné. Odstranění iatrogení heterogenity v interpretaci léčebného protokolu může paradoxně vést k lepším výsledkům. V práci Joostena et al. [13] bylo využití automatického algoritmu spojeno s významně nižší incidencí hypotenze (1,2 % vs. 21,5 %), ačkoli s ohledem na malý vzorek probandů nebyl patrný žádný klinický korelát. Heterogenita v léčebném postupu při využití automatizace byla významně menší a zdaleka nedosahovala rozsahu patrného v práci de Waal et al. [12].

Tekutinová léčba a farmakoterapie oběhového selhání

Tekutinová terapie v perioperační a intenzivní péči je již několik let v centru pozornosti lékařů intenzivistů. V průběhu roku 2021 bylo opět publikováno několik prací týkajících se tekutinové léčby, a hlavně vztahu pozitivní bilance na výstup pacientů. Pravděpodobně nejzásadnější je kombinovaná analýza evropské CENTER-TBI a australské OzENTER-TBI publikovaná v Lancet Neurology [14]. Práce opět poukazuje na významnou heterogenitu mezi jednotlivými centry stran přístupu k tekutinové terapii i u pacientů s mozkovým poraněním. Zásadní je ovšem evidentní asociace pozitivní tekutinové bilance

s horším výstupem hodnoceným pomocí Glasgow outcome scale extended skóre a nemocniční mortalitou.

Nedílnou součástí tekutinové terapie v intenzivní medicíně ovšem není jen přetížení bezsolutovou vodou, ale konkomitantní přetěžování ionty – nejčastěji sodíkem a chloridy. Skupina kolem Malbraina publikovala v letošním roce excelentní přehled konsekvencí sodíkové nálože kritických pacientů [15]. Jakkoli jsou tato fyziologická expertní stanoviska jistě hodná následování, bohužel vědecky robustní důkazy pro striktní odmítnutí fyziologického roztoku v léčbě kriticky nemocných zatím stále chybějí [16]. Ani v tomto roce publikovaná rozsáhlá multicentrická práce BASICS [17] neprokázala významný rozdíl mezi použitím 0,9% NaCl proti balancovaným roztokům v rámci péče o kriticky nemocné. Paralelně k porovnání složení infuzních roztoků BASICS hodnotila i vliv rychlosti podání tekutinového bolusu [18], přičemž se jeví, že pomalé (333 ml/hod) i rychlé (999 ml/hod) podání infuzního bolusu nemá významný vliv na celkový outcome.

Podobně jako v problematice tekutinové terapie bylo i ve věci farmakoterapie oběhového selhání publikováno několik menších, leč zajímavých prací a metaanalýz. Již několik let propagovaný koncept minimalizace zátěže a ochrany myokardu v hyperkinetické cirkulaci (tedy klinicky hlavně v sepsi) pomocí různých mechanismů, například stimulací vagu [19] nebo pomocí různých farmak, byl v roce 2021 opět zdůrazněn významně pozitivními výsledky metaanalýzy Hasegawa et al. [20]. Po zhodnocení 7 publikovaných RCT u dospělých pacientů v septickém šoku s přetrvávající tachykardií vzor provedené iniciální resuscitaci bylo použití ultrakrátkých betablokátorů (esmolol, landiolol) spojeno s významně nižší 28denní mortalitou. Na potenciální výhodu utlumení perzistentní tachykardie u septických pacientů poukázala i malá randomizovaná práce Datta et al. [21], v níž aplikace enterálního ivabradinu vedla k významně lepšímu hemodynamickému profilu, nižší potřebě vazopresorů i nižším hladinám sérového laktátu, jakkoli s ohledem na počet probandů ($n = 60$) nedosáhla klinicky významných výsledků. Problematikou dekatecholaminizace a využití alternativních vazopresorů se zabývalo i několik jiných přehledových článků [22] a metaanalýz. Za zmínku stojí hlavně metaanalýza časného nasazení vazopresinu v sepsi od čínských autorů Huang et al. [23]. Autoři neprokázali benefit časného nasazení (do 6 hodin po začátku šoku) vazopresinu na mortalitu, délku pobytu na JIP či v nemocnici nebo na vznik nových arytmií. Jako sekundární výstup se jeví trend k nižší potřebě mimotělní náhrady funkce ledvin. Je ale nutno zdůraznit, že žádná ze zmíněných prací nemá dostatečnou sílu a validitu, aby významným způsobem zasáhla naši každodenní praxi.

Problematika krevní srážlivosti

Prevence tromboembolické nemoci je důležitou součástí každodenní práce na jednotkách intenzivní péče. Pandemie onemocnění covid-19 a s ním spojené koagulopatie tuto problematiku významně akcentovali. Onemocnění covid-19 se ukazuje jako významně protrombogenní stav, a z tohoto důvodu se v průběhu pandemie objevila celá řada doporučení pro využití terapeutického antikoagulačního zajištění včetně podání nízkodávkované trombolýzy u skupiny pacientů s vysokou hodnotou D-dimerů [24, 25]. Postupná akumulace důkazů z randomizovaných studií v průběhu posledního roku ovšem prokázala, že navyšování běžného

profylaktického antikoagulačního zajištění u pacientů bez známek žilní trombózy nevede k významně lepšímu výstupu nemocných. ACTION trial demonstrovala rovnocenné výsledky u hospitalizovaných pacientů při využití léčebné antikoagulace rivaroxabanem nebo enoxaparinem [26]. Podání antikoagulancií v plné terapeutické dávce nevedlo k vyššímu přežívání, a naopak zvyšovalo riziko krvácení (relativní riziko 3,64 (95 % CI 1,61–8,27), $p = 0,001$). Recentní výsledky kombinace dat ze studií REMAP-CAP, ACTIV-4a a ATTAC [27] ukončených po první interim analýze pro marnost (futility) prokázaly absenci významného benefitu při použití léčebné heparinizace. Z pohledu každodenní praxe tedy aktuálně nemáme žádný důkaz svědčící pro použití plné antikoagulace u kritických pacientů s onemocněním covid-19.

V průběhu roku 2021 bylo publikováno několik dalších studií věnujících se problematice masivního krvácení a pozitivního vlivu podání kyseliny tranexamové. Na předchozí práci WOMAN [28] navázala publikace Senthiles et al. [29], která prokázala snížení krevní ztráty po podání TXA u žen podstupujících porod sekci, ale také bezpečnost tohoto postupu stran rozvoje tromboembolických komplikací v následujících 3 měsících. Tři rozsáhlé publikované metaanalýzy prokazují benefit podání TXA u rodiček [30], traumat [31] a netraumatického nitrolebního krvácení [32]. Naopak bezpečnost podání TXA za různých okolností byla prokázána metaanalýzou 216 studií (125 550 pacientů) uveřejněnou v JAMA [33]. Tromboembolická příhoda byla v této analýze studií popsána u 2 % pacientů bez ohledu na expozici TXA. Excelentní review k problematice podání TXA přinesly článek Ockerman et al. [34] a ilustrovaná publikace Relke et al. [35].

Respirační selhání a náhrada plicních funkcí

Převážná většina publikovaných prací s tématem respiračního selhání a náhrady plicních funkcí se v roce 2021 věnovala především problematice stále aktuální pandemické situace při infekci SARS-CoV-2. Covid-19 nadále vede u nezanedbatelné části nakažených k život ohrožujícímu respiračnímu selhání s rysy syndromu akutní dechové tísně (ARDS). Tento těžký průběh onemocnění pak vyžaduje, kromě oxygenoterapie, také použití různého stupně mechanické dechové podpory od high-flow nasal oxygentherapy (HFNO) a neinvazivní ventilace (NIV), až po invazivní umělou plicní ventilaci, pronaci a extrakorporální membránovou oxygenaci (ECMO).

Respirační selhání

Mezi nevýznamnější aktivity patří mezinárodní, multicentrická, open-label platforma RECOVERY [3] sledující v randomizovaném a kontrolovaném módu vliv několika potenciálně účinných intervencí u pacientů s podezřením nebo potvrzenou covid-19. Mezi zkoumané farmakologické intervence patří: aspirin (ovlivnění hyperkoagulace), azithromycin (antivirový efekt inhibicí vstupu viru do buněk), kolchicin (imunomodulační vliv, ovlivnění virové replikace a prezentace antigenu), rekonvalescentní plazma (transfer virus neutralizačních protilátek), dexamethason (imunosuprese a modulace), hydroxychlorochin (léčba malárie a revmatických onemocnění), lopinair-ritonavir (proteázový inhibitor, antivirotikum užívaný k léčbě infekce HIV typu 1), baricitinib (selektivní a reverzibil-

ni inhibitor Janus kinázy JAK1 a JAK2), Regeneron's antibody cocktail (REGN-COV2, casirivimab a imdevimab, monoklonální protilátky proti spike proteinu), dimethyl fumarát (imunomodulační látka užívaná k léčbě psoriázy a roztroušené sklerózy), empagliflozin (antidiabetikum, inhibitor sodíko-glukózového transportéru 2 užívaného k léčbě diabetu mellitu 2), a tocilizumab (monoklonální protilátka proti receptoru pro interleukin-6).

Řada studií prováděných participujícími pracovišti v rámci výše zmíněné platformy nepřinesla významné výsledky (aspirin, azithromycin, kolchicin, hydroxychlorochin, lopinavir-ritonavir). Některé další aktuálně pokračují v náboru pacientů (baricitinib, dimethyl fumarát, empagliflozin). Nejvýznamnější výsledky přineslo srovnání skupin léčených dexamethasonem (dávka 6 mg i. v. nebo p. o. 1x denně po 10 dní) oproti kontrolní skupině, která kortikosteroidy nedostávala [36]. Studie zařadila celkem 6 425 pacientů (dexamethason n = 2 104 a kontrolní skupina n = 4 321). 28denní mortalita byla 22,9 % ve studijní a 25,7 % v kontrolní skupině ($P < 0,001$). Pozitivní efekt dexamethasonu se lišil podle míry respirační podpory (invasivní ventilace, rate ratio 0,64; oxygenoterapie kyslíkovou maskou, rate ratio 0,82; bez podpory, rate ratio 1,19). Další významné výsledky u pacientů s covidem-19 provázené hypoxií a zánětovou odpovědí přinesla práce sledující efekt blokátoru receptoru pro interleukin (IL)-6 (tocilizumab) ve srovnání s kontrolní skupinou [37]. Studie zařadila 4 116 pacientů. Mortalita 28. den byla 31 % ve studijní a 35 % v kontrolní skupině ($P = 0,0028$). Tocilizumab zvýšil i šanci na propuštění z nemocnice v intervalu do 28. dne od přijetí ($P < 0,0001$) a pacienti co v době randomizace neměli žádnou invazivní respirační podporu, měli menší riziko přechodu sledovaného do kompozitního výsledku (invasivní ventilace nebo smrt) ($P < 0,0001$). Pozitivní efekt tocilizumabu byl zřetelnější u kohorty pacientů, kteří dostávali zároveň dexamethason. Autoři závěrem navrhují zvážit podání tocilizumabu jako vhodného aditivního léku, který zvyšuje pozitivní efekt kortikosteroidů u pacientů se středně těžkou a těžkou formou covidu-19. Podání tocilizumabu v této práci nebylo provázeno signifikantním zvýšením výskytu bakteriálních superinfekcí.

Umělá plicní ventilace a ECMO

Nová éra zájmu o extrakorporální metody zajišťující výměnu respiračních plynů v případě plicního selhání začala s nástupem pandemie prasečí chřipky v roce 2009. V téže roce byla také publikována poměrně kontroverzní CESAR trial [38], která prokázala benefit pro pacienty transportované, a poté léčené v centrech poskytujících ECMO podporu, více než samotný pozitivní efekt ECMO podpory. Na další velkou RCT se čekalo až do roku 2018, kdy byla publikována EOLIA trial [39], která ovšem superioritu ECMO podpory u pacientů s ARDS neprokázala. I výsledky dalších publikací nepřinesly jednoznačnou odpověď na některé stále trvající nejistoty týkající se zavedení ECMO podpory mezi standardní metody orgánové podpory v intenzivní medicíně. Recentní prací týkající se v tomto případě umožnění vyšší protektivity ventilace pomocí extrakorporální eliminace CO_2 (extracorporeal CO_2 removal, ECCO₂R) byla publikována v srpnu tohoto roku v JAMA (The REST Randomized Clinical Trial) [40]. Jednalo se o randomizovanou, multicentrickou, open-label studii, která srovnávala studijní skupinu pacientů s akutní hypoxemickým respiračním selháním na umělé plicní

ventilaci (n = 202), u níž bylo, díky použití ECCO₂R, cílem dosažení velmi malých dechových objemů (Vt) cca 3 ml/kg predikované hmotnosti (PBW) po dobu alespoň 48 hodin a kontrolní skupinou (n = 210) se standardní péčí (Vt 6 ml/kg PBW). Primární end-point byla 90denní mortalita. V rámci studie bylo plánováno zařadit 1 120 pacientů, ale po první interim analýze byla studie zastavena pro nízkou pravděpodobnost (futility) k signifikantnímu rozdílu ve výsledcích mezi skupinami. Neúspěch nelze ovšem vysvětlit jen selháním metody, protože studie měla řadu zásadních limitací: 1) jen 6 % pacientů v primárním screeningu bylo zařazeno do finální analýzy, 2) ve studijní skupině (8,4 %, n = 17) pacientů nebylo napojeno na ECCO₂R, a 3) řada z center neměla s metodou zkušenosti. Vzhledem k tomu, že ECMO je aktuálně nejvyšší formou náhrady orgánových funkcí (plíce, srdce) tak je a bude nadále využíváno, a to i přes dosud trvající nedostatek kvalitních vědeckých důkazů o jejich prospěšnosti. Tento trend se zvyrazňuje v rámci pandemie SARS-CoV-2, kdy stoupá počet center, které jsou schopny extrakorporální podporu indikovaným pacientům poskytnout. V souvislosti s covidem-19 stojí za zmínku systematické review a metaanalýza 22 observačních studií, které byly téměř všechny publikované v roce 2020 [41]. Tato deskriptivní analýza zahrnuje celkem 1 896 pacientů, u kterých byla dominantně užitá veno-venózní forma ECMO zapojení (98 %), sdružená hospitalizační mortalita byla 37,1 % (95 % CI 32,3–42,0 %). Věk byl významně asociován s mortalitou. Délka ECMO podpory se pohybovala kolem 15,1 dní (95 % CI, 13,4–18,7). Celkově bylo popsáno 1 583 komplikací spojených s ECMO podporou, kdy nejčastější byly komplikace renální, většinou ve smyslu akutního renálního selhání či potřeby eliminačních metod. Autoři tedy uzavírají, že výsledky se významně neliší od použití ECMO podpory u pacientů s non-covid-19 etiologií respiračního selhání. Zajímavé srovnání přežití na ECMO podpoře pro covid-19 pacienty přináší multicentrická (n = 55) studie autorů iniciativy STOP-COVID [42]. Práce hodnotila klinický výsledek pacientů na ECMO podpoře (napojení do 7 dnů od přijetí k hospitalizaci) za použití dat z multicentrické kohortové studie (n = 5 122). Srovnány byly skupiny ECMO (n = 190) versus pacienti bez ECMO podpory ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100$ mmHg, n = 1 297) do propuštění z nemocnice nebo smrti, s limitem alespoň 60 dnů od přijetí. ECMO skupina měla nižší mortalitu (HR 0,55; 95 % CI 0,41–0,74). Hospitalizační, popřípadě 60denní mortalita v ECMO skupině byla 34,6 % oproti kontrolní skupině, kde byla 48,9 %. Autoři uzavírají, že ačkoliv použití ECMO podpory v jejich studii vedlo signifikantně k redukci mortality pacientů s covidem-19, je vhodný další výzkum k identifikaci podskupiny pacientů s covidem-19, kteří by z ECMO měli největší benefit. Zajímavou non-covid-19 publikací byla metaanalýza užití pronační polohy v rámci ECMO podpory [43]. K finální analýze bylo zařazeno 11 studií (celkem 640 pacientů). Srovnání kumulativního přežití mezi skupinou pacientů s pronací a bez ní nepřineslo signifikantní rozdíl (RR: 1,19, 95 % CI 0,92–1,55; $P = 0,19$). Navíc pacienti s pronací byli významněji déle na jednotce intenzivní péče (+14,5 dne, 95 % CI 3,4–25,7; $P = 0,01$) a měli delší dobu trvání ECMO podpory (+9,6 dnů, 95 % CI 5,5–13,7; $P < 0,0001$). Autoři uzavírají, že ačkoliv je pronace pro pacienty na ECMO podpoře bezpečná, je třeba další výzkum, především v podobě kvalitně designované randomizované studie.

Sepse a imunita

Všichni příznivci obšírných doporučení typu „one size fits all“ jistě v letošním roce přivítali nová Surviving sepsis guidelines 2021 (SSC 2021) [44]. Na téměř sedmdesáti stranách jsou aktualizována komplexní doporučení pro diagnostiku a léčbu sepse a septického šoku. Je jistě lepší je chápat jako hrubý návod jak základně postupovat v těchto klinických situacích než jako striktní dogma, a konkrétní diagnostické a léčebné kroky je potřeba vždy individualizovat, minimálně z důvodu, že je většina z těchto doporučení založena na slabé vědecké evidenci vycházející z klasického pojetí sepse (Sepsis-3) [45].

Tento pohled na sepsi však ani zdaleka nepostihuje významnou heterogenitu a patofyziologické mechanismy tohoto syndromu. Právě tato skutečnost je hlavním důvodem selhání drtivé většiny dosavadních studií s intervencemi vybraných molekulárních cílů a hledání „magic-bullet“ ve smyslu imunomodulace. Stratifikace septických nemocných do skupin dle konkrétních sdílených charakteristik „deregulované odpovědi“ (imunitní, neuroendokrinní/metabolické, koagulační, klinické) může vést ke zlepšení pochopení patofyziologie sepse, efektu cílené léčby (targeted therapy), predikce léčebné odpovědi a prognostikace [46, 47]. Toto je koncept tzv. precizní medicíny (precision medicine).

Septické nemocné lze rozdělit do skupin na základě klinicko-laboratorních charakteristik (subfenotypy) nebo dle patofyziologických/patobiologických mechanismů (endotypy) [48–50]. Příkladem může být definice čtyř subfenotypů s ohledem na typ a rozsah orgánového poškození septických nemocných při přijetí do nemocnice resp. na urgentním příjmu: α subfenotyp (prevalence 33 %; méně orgánových poškození; mortalita 2 %), β subfenotyp (prevalence 27 %; více chronických onemocnění a poškození funkce ledvin; mortalita 5 %), γ subfenotyp (prevalence 27 %; významná inflamace, vyšší tělesná teplota/febrilie; mortalita 15 %) a δ subfenotyp (prevalence 13 %; významnější hyperlaktémie a hypotenze; mortalita 32 %) [49].

Užití subfenotypů jako dodatečné (a stále velmi hrubé) stratifikace heterogenních skupin septických nemocných může pozměnit pohled na negativní výsledky některých dřívějších studií. Například retrospektivní analýzy údajů ze studie testujících účinnost rIL-1Ra (anakinra) při sepsi [51] prokázaly, že i když tato léčba nepřináší prospěch v celkové studované populaci, snížila mortalitu v podskupinách (subfenotypech) identifikovaných vysokou výchozí hodnotou endogenního IL-1Ra [52] nebo hepatobiliární dysfunkcí a DIC (hyperinflamatorní syndrom) [53].

Analýza specifické imunitní odpovědi septických jedinců nejčastěji pomocí detekce genové exprese leukocytů periferní krve (transkriptomická analýza; mRNA) může dále stratifikovat uvedené subfenotypy do ještě precizněji definovaných a již zmíněných endotypů (také „sepsis response signatures – SRS“) [48, 50, 54–56]. Těmito mohou například být: SRS1 (asociovaný s imunosupresivním fenotypem, relativní tolerancí LPS, sníženou expresí HLA-DR molekul na monocitech, exhaustič T-lymfocytů a vyšší mortalitou) a SRS2 (imunokompetentní fenotyp), identifikované a definované v prospektivní studii 256 septických jedinců s komunitní pneumonií (CAP) a následně validované nezávislou studií nemocných s CAP a fekální peritonitidou [57, 58]. Jinou klasifikaci a nomenklaturu pak přinesla analýza septických nemocných v dětské populaci (endotypy A, B a C) [55].

Užitím takové stratifikace nemocných k sekundární detailní analýze efektu léčby noradrenalinem, vazopresinem či kortikosteroidy v septickém šoku (VANISH trial [59]) lze pozorovat signifikantně vyšší mortalitu nemocných se SRS2 endotypem (imunokompetentním) při léčbě hydrokortizonem v porovnání s placebem a absencí efektu této intervence u SRS1 endotypu [54]. Obdobná analýza VANISH trialu byla provedena recentně také Wongem et al. a prokázala, že nemocní s endotypem A léčení hydrokortizonem měli mnohem vyšší mortalitu (46 %) v porovnání s placebem (22 %). Mortalita pacientů s endotypem B byla v obou terapeutických skupinách obdobná (19 % s hydrokortizonem a 22 % s placebem) [60]. Tato pozorování naznačují, že případné použití zmíněné stratifikace může mít relevantní váhu pro terapeutická rozhodování a obrací pozornost k rozporuplným výsledkům i dalších (minimálně těch) obdobných studií (např. ADRENAL trial, APROCCHSS trial apod.) i obecným doporučením (SSC 2021).

Stratifikace nemocných pomocí subfenotypů a endotypů je stále v počátcích. Jedním z prvních úkolů bude dosažení mezinárodního konsenzu v jejich definici a způsobu detekce (kandidátní geny a metodika) a nomenklatury. Významnou pomocnou roli bude mít jistě zapojení analýzy velkých dat (big data analysis) i za pomoci umělé inteligence. Tento způsob pohledu na sepsi vyžaduje a současně nabízí mnohem hlubší pochopení patobiologických mechanismů. Lze předpokládat, že tato cesta může vést i k nové definici sepse, resp. opuštění konceptu syndromu sepse jako takového a jeho nahrazení relativně precizně biologicky definovanými nozologickými jednotkami s lepšími možnostmi cílené léčby (targeted therapy).

Nefrologie kritických stavů

Nefrotoxicita

Jedním ze základních pilířů prevence vzniku nově vzniklého či prevence progresu již existujícího poškození ledvin je minimalizace nefrotoxicit vlivů. Mezi jedny z nejzávažnějších typů infekcí nejen u kriticky nemocných patří infekce způsobené stafylokoky. Incidence infekcí stafylokoky rezistentních ke konvenčním antibiotikům typu methicilinu/oxacilinu narůstá a konsenzuální doporučení americké IDSA doporučují v takovém případě vankomycin jako lék první volby [61]. Nefrotoxicita vankomycinu je dobře známým faktem a je jedním z důvodů, proč by v případě podávání vankomycinu mělo být vždy použito terapeutické monitorování hladin (TDM, therapeutic drug monitoring) s pečlivým udržováním (úrodních) hladin mezi 15–20 mg/l. Rizikovými faktory pro rozvoj vankomycinové nefrotoxicity (VN) jsou obezita, diabetes mellitus, vysoké hladiny vankomycinu, konkomitantní podávání dalších nefrotoxicitických látek. Podezření na VN je vysloveno obvykle na základě klinického kontextu, laboratorních nálezů a potvrzeno v případě úpravy renálních testů po vysazení vankomycinu. Mechanismus VN byl dosud přičítán především vzniku tubulo-intersticiální nefritidy (TIN), popřípadě rozvoji akutní tubulární nekrózy (ATN), a to na základě nečetných analýz renálních biopsií [62]. Relativně nový mechanismus VN popsali v tomto roce autoři z amerického Houstonu, kteří hodnotili celkem 37 renálních biopsií od pacientů léčených v době biopsie vankomycinem [63]. S využitím imunofluorescenčních technik, světelné

a elektronové mikroskopie prokázali v 26 vzorcích přítomnost tubulárních válců složených z uromodulinu a současně z vankomycinu v různém stadiu precipitace a krystalizace především v distálních tubulech. U pacientů bez laboratorních známek VN tyto válce v biopsiích chyběly. Patogeneze vzniku těchto válců není zcela objasněna. Přítomnost uromodulinu uvnitř tubulů může vést k lokální zvýšené koncentraci vankomycinu, jeho precipitaci a krystalizaci a lokálnímu poškození tubulárních epiteliálních buněk s potencií tubulárního poškození. Přestože renální biopsie není standardní vyšetřovací metoda u pacientů s akutním poškozením ledvin (AKI, acute kidney injury), stávající studie ukazuje, že pečlivá histologická analýza může přinést nové světlo do vysvětlení patofyziologie AKI. V případě nefrotoxicity nelze také nezmínit přibývajcí důkazy o potentní nefrotoxicke antibiotické kombinaci vankomycinu a piperacilinu/tazobactamu, kdy dosavadní práce poukazují na minimálně dvojnásobné riziko rozvoje AKI, je-li použita tato kombinace v porovnání s jinými kombinacemi antibiotik nebo v případě použití monoterapie vankomycinem. Potenciálními patogenetickými mechanismy se zabýval systematický přehled publikovaný v American Journal of Nephrology [64]. Klinicky zásadní informací je, že není-li jiné antibiotické volby, měla by kombinace vankomycinu a piperacilinu/tazobactamu být použita jen na minimální nutnou dobu, za pečlivé monitorace hladin vankomycinu.

Očišťovací metody

Zahájení náhrady funkce ledvin – wait and watch?

Každé zahájení náhrady funkce ledvin (KST, kidney support therapy) u kriticky nemocného pacienta s AKI je komplexním intenzivistickým rozhodnutím. Vždy musí být pečlivě zváženo, zda je pokus o normalizaci relevantních fyziologických parametrů spojen s reálným mortalitním přínosem pro daného pacienta, a vždy musí být pečlivě zvážena rizika případného zahájení, jako např. komplikace se zajištěním cévního vstupu, alterace metabolismu léčiv, stopových prvků, aminokyselin či riziko infekce. Zatímco konzervativními prostředky neovlivnitelná těžká hyperkalemie, těžká metabolická acidóza, známky převodnění v terénu oligo/anurie jsou jasnými indikacemi pro zahájení KST, mnoho pacientů s AKI těchto indikačních kritérií nedosahuje a dle recentních studií AKIKI, STARRT-AKI, IDEAL-ICU je ospravedlnitelným bezpečným přístupem se zahájením KST vyčkat [65]. Jak dlouho však lze vyčkávat, když současně z těchto studií víme, že pakliže již pacienti s pokročilým AKI dosáhnou zmíněných „klasických“ indikačních kritérií, je jejich mortalita nejvyšší? Na tuto otázku hledali odpověď autoři francouzské studie AKIKI-2 publikované letos v časopisu Lancet [66]. V této multicentrické randomizované studii bylo celkem zahrnuto 278 pacientů na umělé plicní ventilaci anebo vazopresorické podpoře, kteří splňovali kritéria pro pokročilé AKI s > 72 h trvající oligo/anurií anebo hladinou urey > 40 mmol/l. Teprve tehdy byli randomizováni do „pozdni“ větve, kdy KST byla zahájena do 12 hodin nebo do „ještě pozdnější“ větve, kdy KST byly zahájeny až v případě rozvoje hyperkalemie > 6 mmol/l, metabolické acidózy < 7,15, plicního edému či uremie > 50 mmol/l. Primárním outcomem byly „dialysis-free“ dny 28. den. V tomto kritériu nebyl pozorován statisticky významný rozdíl, stejně jako v žádném ze sekundárních cílů: počet dní bez umělé plicní ventilace, doba

pobytu na JIP, zotavení ledvinných funkcí. V multivariantní analýze se však ukázalo, že skupina „ještě pozdnějšího“ zahájení KST měla vyšší mortalitu 60. den (HR 1,65; p = 0,018) navzdory stejnému procentu komplikací či stejné délce pobytu na JIP. V reálné klinické situaci to znamená, že strategie věčného vyčkávání může být také pro pacienta nebezpečná. Bohužel žádná z dosud provedených studií nenabízí relevantní klinický či laboratorní ukazatel, který by napomohl individuální patientské riziko z příliš dlouhého vyčkávání stratifikovat. Velmi pravděpodobně se v nejbližší době nedočkáme indikátoru, který by s dostatečnou mírou spolehlivosti umožnil rozeznat pacienty, kteří z napojení na KST budou či naopak nebudou mít prospěch. Kombinace individuální klinické zkušenosti s nejlepší dostupnou vědeckou evidencí budou i nadále opěrnými pilíři dobré klinické praxe. A to nejen v případě KST.

Ultrafiltrace – ovlivňuje její nastavení klinický výsledek?

Z klinických studií vyplývá, že pozitivní kumulativní tekutinová bilance je u kriticky nemocných pacientů nejen promotorem orgánových dysfunkcí, ale je nepříznivě asociována s mortalitou. Očišťovací metody představují účinný nástroj v dynamické kontrole akumulace tekutin. Jak rychlé a agresivní má však být odstranění tekutin pomocí mimotělní ultrafiltrace je nejasné. Některé práce poukazují na zhoršení šancí na zotavení ledvinných funkcí při míře ultrafiltrace vyšší > 1,75 ml/kg/h [67], popřípadě na riziko rozvoje intradialyzační hypotenze s rizikem potenciace poškození ledviny [68]. V retrospektivní observační studii Murugana et al. [69], analyzovali autoři data 1 433 pacientů na kontinuální náhradě funkce ledvin (CRRT, continuous renal replacement therapy) zařazené do studie RENAL. Primárním sledovaným parametrem byla nezávislost na RRT 90. den. Míra ultrafiltrace (UFNET) byla rozdělena na tercily do skupin nízké UFNET < 1,01 ml/kg/h, střední UFNET 1,01–1,75 ml/kg/h a vysoké UFNET > 1,75 ml/kg/h. Proporce pacientů naživu a bez potřeby dialýzy mezi skupinami byla 47,8 % versus 57,2 % versus 53,0 % (p = 0,01). S využitím regresního modelu konkurujících si rizik byla prokázána asociace vysoké UFNET oproti střední UFNET (cause-specific hazard ratio [csHR], 0,79, 95 % CI, 0,6–0,95; subdistribution hazard ratio [sHR], 0,80, 95 % CI, 0,67–0,97) a nízké UFNET oproti střední UFNET (csHR, 0,69, 95 % CI, 0,56–0,85; sHR, 0,78, 95 % CI 0,64–0,95) s delším časem k nezávislosti na dialyzační proceduře a s nižší pravděpodobností úpravy renálních funkcí. Vztah míry ultrafiltrace a její škodlivosti tak získává jakýsi pomyslný tvar U křivky, kdy relativně bezpečným rozmezím se zdálo pásmo mezi 1–1,75 ml/kg/h. Tyto výsledky však nadále vyžadují další confirmaci. Přesto naznačují, že ďábel se skrývá v detailech a denní individualizované přehodnocování agresivity naší léčby si zasluhuje pozornost.

Hemadsorpční metody

I v roce 2021 pokračoval trend publikací jednotlivých kazuistik či malých patientských souborů, které někdy až nekriticky optimisticky popisují benefit hemopurifikačních metod založených na široké nespecifické adsorpci cytokinů a dalších působků na vysoce kapacitním médiu/membráně, pozitivně ovlivňujících především výši středního arteriálního tlaku, potřebu vazopresoru, popřípadě clearance laktátu. Tento pozitivní

efekt je přičítán zásahu do excesivní inflamatorní odpovědi doprovázející spoustu akutních inzultů, především eliminaci široké plejády cytokinů. Podstatě těchto metod jsme se věnovali v tomto časopisu recentně [70]. K zajímavým závěrům došla nedávná analýza 143 pacientů v těžkém inflamatorním stavu zrcadlícím se v enormně zvýšených hladinách interleukinu-6 (IL-6) > 10 000 pg/ml [71]. Tito pacienti byli rozděleni na skupinu léčenou konvenční léčbou a na skupinu léčenou kromě standardní léčby ještě s využitím hemadsorpční metody CytoSorb® (CytoSorbents, New Jersey, USA) po dobu minimálně 90 minut. Za použití propensity score matching analýzy byl sledován efekt adsorpce na hladinu IL-6, potřebu noradrenalinu, hladiny laktátu, potřebu orgánové podpory v podobě náhrady funkce ledvin či extrakorporální membránové oxygenace (ECMO). Sledován byl také efekt na mortalitu. Bylo identifikováno 19 porovnatelných párů (počáteční IL-6: 58 385 pg/ml vs. 59 812 pg/ml, SAPS II 75 vs. 77). Výsledkem bylo, že nebyl pozorován signifikantní dopad adsorpční metody na relativní redukcí hladin interleukinu (89 % versus 80 %) a nebyl pozorován efekt na hemodynamickou stabilizaci či mortalitu, která v obou skupinách byla stejná (73 %). I přes limitace retrospektivního hodnocení studie naznačila, že nadále nelze rutinně použití hemadsorpčních metod v léčbě inflamatorních stavů doporučit. K obdobným závěrům dospěla i studie CYCOV [72]. Jednalo se o single-center studii z univerzitní nemocnice ve Freiburgu, kde pacienti s těžkým průběhem covid-19 pneumonie vyžadujícím napojení na ECMO byly rozděleny do skupiny se zahájením hemadsorpční metody a do skupiny bez ní. I tato studie neprokázala signifikantní dopad Cytosorbu na hladinu IL-6 a ve skupině léčené adsorpcí bylo přežití 30. den 3 ze 17 pacientů (18 %) oproti 13 ze 17 pacientů (79 %) ve skupině bez Cytosorbu. V tomto kontextu nelze nezmínit studii COMPACT-2 [73]. Jednalo se o multicentrickou randomizovanou studii z prostředí italských JIP, která měla za cíl sledovat efekt párové plazmafiltrace adsorpce (CPFA, coupled plasmafiltration adsorption) u pacientů v septickém šoku. Jedná se o další metodu extrakorporálního očišťování krve, kdy je krev „očištěna“ v zásobníku se styrenovou pryskyřicí a následně ještě v klasickém hemofiltru.

Proponenti této metody opět argumentují neselektivní schopností CPFA eliminovat plejádu pro- i protizánětlivých cytokinů, a tím příznivě ovlivnit průběh septického šoku, a to přestože již první studie COMPACT byla z tohoto pohledu zklamáním a neprokázala žádný benefit [74]. Ve studii COMPACT-2 [73] bylo využito nového přístroje pro CPFA se schopností regionální citrátové antikoagulace a s potenciálem vyššího objemu očištěné krve. Randomizováni byli pacienti s diagnózou nově vzniklého septického šoku. V experimentální větvi pak tito pacienti byli co nejčasněji napojeni na CPFA, nejdéle do 12 hodin. Cílem studie bylo zařadit 350 pacientů a prokázat nejen funkčnost metody, ale i příznivý efekt na mortalitu. Studie však musela být z bezpečnostních důvodů při první interim analýze předčasně ukončena, jelikož bylo pozorováno významně více úmrtí v experimentální větvi, zejména v časně fázi septického šoku, CPFA 19/63 (30,2 %) versus Controls 7/52 (13,5 %), RR 2,24, $p = 0,044$ a byla současně zvýšena ICU-mortalita CPFA 34/63 (53 %) versus Controls 15/52 (28,8 %), RR 1,87, $p = 0,008$. Tato studie tak zapadla do předchozích negativních studií mimotělních očišťovacích metod v non-renální indikaci v sepsi a septickém šoku, a navíc vyslala jasný varovný signál, že neuvážená rozhodnutí o napojení nejenže nemusí přinést žádný benefit, ale mohou naopak pacientům uškodit. Hemadsorpční metody by tak nadále měly být vyhrazeny (snad s výjimkou některých těžkých intoxikací) pro pacienty zařazené do pečlivě připravených klinických studií, nikoli do běžné praxe.

Závěr

Jakkoli byl rok 2021 v rámci intenzivní péče extrémně náročný, ve čtenářské rovině jsme se dočkali publikace dvou doporučených postupů ovlivňujících naši každodenní činnost. Extrémní množství publikací k problematice covidu-19, které vytváří druhou pandemii valící se na nás z monitorů a stránek časopisů se, doufejme, podaří v následujícím období zkrotit a racionalizovat. Na závěr roku 2021 si nelze než přát, aby obě epidemie – jak ta skutečná, tak ta publikační – postupně vyvanuly z našich životů.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Práce je původní a nebyla publikována ani není zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:**

Autoři prohlašují, že nemají střet zájmů v souvislosti s tématem práce. **Podíl autorů:** JB a MM byli hlavními editory textu, na psaní jednotlivých podkapitol se podíleli: Oběh a obecná intenzivní péče – JB, JK, JZ; Respirační selhání a ventilační podpora – JM; Sepsa a imunita – TK; Nefrologie kritických stavů – JCh a MM. Všichni autoři rukopis četli, souhlasí s individuálním pohledem autorů a zněním textu jednotlivých podkapitol (ačkoli znění textu nemusí vždy plně vyjadřovat jejich názor na předmětnou problematiku) a souhlasí se zasláním do redakce časopisu Anesteziologie a intenzivní medicína. **Financování:** 1. Program rozvoje vědních oborů Univerzity Karlovy (Progres - projekt Q39). 2. Projekt CZ.02. 1. 01/0.0/0.0/16_019/0000787, Centrum výzkumu infekčních onemocnění, uděleného MŠMT ČR, financovaného z EFRR.

LITERATURA

- Else H. How a torrent of COVID science changed research publishing – in seven charts. *Nature*. 2020;588:553.
- REMAP-CAP Trial. <https://www.remapcap.org/>. Accessed 3 Dec 2021.
- Welcome — RECOVERY Trial. <https://www.recoverytrial.net/>. Accessed 3 Dec 2021.
- Piller C. Many scientists citing two scandalous COVID-19 papers ignore their retractions. *Science* (80-). 2021. doi: 10.1126/science.abg5806.
- Reardon S. Flawed ivermectin preprint highlights challenges of COVID drug studies. *Nature*. 2021;596:173–174. doi: 10.1038/d41586-021-02081-w.
- Lott C, Truhlář A, Alfonso A, Barelli A, González-Salvado V, Hinkelbein J, et al. European Resuscitation Council Guidelines 2021: Cardiac arrest in special circumstances. *Resuscitation*. 2021;161:152–219. doi: 10.1016/j.resuscitation.2021.02.011.
- Nolan JP, Sandroni C, Böttiger BW, Cariou A, Cronberg T, Friberg H, et al. European Resuscitation Council and European Society of Intensive Care Medicine Guidelines 2021: Post-resuscitation care. *Resuscitation*. 2021;161:220–269. doi: 10.1016/j.resuscitation.2021.02.012.
- Dankiewicz J, Cronberg T, Lilja G, Jakobsen JC, Levin H, Ullén S, et al. Hypothermia versus Normothermia after Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *N Engl J Med*. 2021;384:2283–2294. doi: 10.1056/NEJMOA2100591/SUPPL_FILE/NEJMOA2100591_DATA-SHARING.PDF.
- Fernando SM, Di Santo P, Sadeghirad B, Lascarrou JB, Rochwerf B, Mathew R, et al. Targeted temperature management following out-of-hospital cardiac arrest: a systematic review and network meta-analysis of temperature targets. *Intensive Care Med*. 2021;47:1078–88. doi: 10.1007/S00134-021-06505-Z/TABLES/5.

10. Moseby-Knappe M, Mattsson-Carlgen N, Stammet P, Backman S, Blennow K, Dankiewicz J, et al. Serum markers of brain injury can predict good neurological outcome after out-of-hospital cardiac arrest. *Intensive Care Med.* 2021;47:984–94. doi: 10.1007/S00134-021-06481-4/TABLES/5.
11. Aaen AA, Voldby AW, Storm N, Kildsig J, Hansen EG, Zimmermann-Nielsen E, et al. Goal-directed fluid therapy in emergency abdominal surgery: a randomised multicentre trial. *Br J Anaesth.* 2021;127:521–531. doi: 10.1016/J.BJA.2021.06.031.
12. de Waal EEC, Frank M, Scheeren TWL, Kaufmann T, de Korte DJD, Cox B, et al. Perioperative goal-directed therapy in high-risk abdominal surgery. A multicenter randomized controlled superiority trial. *J Clin Anesth.* 2021;75:110506.
13. Joosten A, Rinehart J, Van der Linden P, Alexander B, Penna C, De Montblanc J, et al. Computer-assisted Individualized Hemodynamic Management Reduces Intraoperative Hypotension in Intermediate- and High-risk Surgery: A Randomized Controlled Trial. *Anesthesiology.* 2021;135:258–272. doi: 10.1097/ALN.0000000000003807.
14. Wieggers EJA, Lingsma HF, Huijben JA, Cooper DJ, Citerio G, Frisvold S, et al. Fluid balance and outcome in critically ill patients with traumatic brain injury (CENTER-TBI and OzENTER-TBI): a prospective, multicentre, comparative effectiveness study. *Lancet Neurol.* 2021;20:627–638. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00162-9.
15. Van Regenmortel N, Moers L, Langer T, Roelant E, De Weerd T, Caironi P, et al. Fluid-induced harm in the hospital: look beyond volume and start considering sodium. From physiology towards recommendations for daily practice in hospitalized adults. *Ann Intensive Care.* 2021;11:1–12. doi: 10.1186/S13613-021-00851-3/FIGURES/2.
16. Zhu Y, Guo N, Song M, Xia F, Wu Y, Wang X, et al. Balanced crystalloids versus saline in critically ill patients: The PRISMA study of a meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2021;100:e27203. doi: 10.1097/MD.00000000000027203.
17. Zampieri FG, Machado FR, Biondi RS, Freitas FGR, Veiga VC, Figueiredo RC, et al. Effect of Intravenous Fluid Treatment With a Balanced Solution vs 0.9% Saline Solution on Mortality in Critically Ill Patients: The BaSICS Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2021;326:818–829. doi: 10.1001/JAMA.2021.11684.
18. Zampieri FG, Machado FR, Biondi RS, Freitas FGR, Veiga VC, Figueiredo RC, et al. Effect of Slower vs Faster Intravenous Fluid Bolus Rates on Mortality in Critically Ill Patients: The BaSICS Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2021;326:830–838. doi: 10.1001/JAMA.2021.11444.
19. Kohoutova M, Horak J, Jarkovska D, Martinkova V, Tegl V, Nalos L, et al. Vagus Nerve Stimulation Attenuates Multiple Organ Dysfunction in Resuscitated Porcine Progressive Sepsis. *Crit Care Med.* 2019;47.
20. Hasegawa D, Sato R, Prasitlunkum N, Nishida K, Takahashi K, Yatabe T, et al. Effect of Ultrashort-Acting β -Blockers on Mortality in Patients With Sepsis With Persistent Tachycardia Despite Initial Resuscitation: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Chest.* 2021;159:2289–2300. doi: 10.1016/J.CHEST.2021.01.009.
21. Datta PK, Rewari V, Ramachandran R, Singh PM, Ray BR, Aravindan A, et al. Effectiveness of enteral ivabradine for heart rate control in septic shock: A randomised controlled trial. *Anaesth Intensive Care.* 2021;49:366–378. doi: 10.1177/0310057X211009913.
22. Guinot PG, Martin A, Berthoud V, Voizeux P, Bartamian L, Santangelo E, et al. Vasopressor-Sparing Strategies in Patients with Shock: A Scoping-Review and an Evidence-Based Strategy Proposition. *J Clin Med* 2021, Vol 10, Page 3164. 2021;10:3164. doi: 10.3390/JCM10143164.
23. Huang H, Wu C, Shen Q, Xu H, Fang Y, Mao W. The effect of early vasopressin use on patients with septic shock: A systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med.* 2021;48:203–208.
24. Mucha SR, Dugar S, McCrae K, Joseph D, Bartholomew J, Sacha GL, et al. Update to coagulopathy in COVID-19: Manifestations and management. *Cleve Clin J Med.* 2020. doi: 10.3949/ccjm.87a.ccc024-up.
25. Godon A, Tacquard CA, Mansour A, Garrigue D, Nguyen P, Lasne D, et al. Prevention of venous thromboembolism and haemostasis monitoring in patients with COVID-19: Updated proposals (April 2021): From the French working group on perioperative haemostasis (GIHP) and the French study group on thrombosis and haemostasis (GFHT), in collaboration with the French society of anaesthesia and intensive care (SFAR). *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2021;40:100919.
26. Lopes RD, de Barros e Silva PGM, Furtado RHM, Macedo AVS, Bronhara B, Damiani LP, et al. Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for patients admitted to hospital with COVID-19 and elevated D-dimer concentration (ACTION): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial. *Lancet.* 2021;397:2253–2263. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01203-4/ATTACHMENT/3789264C-3BC1-48B8-A690-FFAF68CA272C/MMC1.PDF.
27. Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;385:777–789. doi: 10.1056/NEJM0A2103417/SUPPL_FILE/NEJM0A2103417_DATA-SHARING.PDF.
28. Shakur H, Roberts I, Fawole B, Chaudhri R, El-Sheikh M, Akintan A, et al. Effect of early tranexamic acid administration on mortality, hysterectomy, and other morbidities in women with post-partum haemorrhage (WOMAN): an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2017;389:2105–2116. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30638-4/ATTACHMENT/CB18F7B3-136D-41F1-B5DA-893F69B086BF/MMC1.PDF.
29. Sentilhes L, Sénat M V, Le Lous M, Winer N, Rozenberg P, Kayem G, et al. Tranexamic Acid for the Prevention of Blood Loss after Cesarean Delivery. *N Engl J Med.* 2021;384:1623–1634. doi: 10.1056/NEJM0A2028788/SUPPL_FILE/NEJM0A2028788_DATA-SHARING.PDF.
30. Bellos I, Pergialiotis V. Tranexamic acid for the prevention of postpartum hemorrhage in women undergoing cesarean delivery: an updated meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2021;0. doi: 10.1016/J.AJOG.2021.09.025.
31. Al-Jeabory M, Szarpak L, Attila K, Simpson M, Smereka A, Gasecka A, et al. Efficacy and Safety of Tranexamic Acid in Emergency Trauma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med* 2021, Vol 10, Page 1030. 2021;10:1030. doi: 10.3390/JCM10051030.
32. Bouillon-Minois JB, Croizier C, Baker JS, Pereira B, Moustafa F, Outrey J, et al. Tranexamic acid in non-traumatic intracranial bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Sci Reports* 2021 111. 2021;11:1–10. doi: 10.1038/s41598-021-94727-y.
33. Taeuber I, Weibel S, Herrmann E, Neef V, Schlesinger T, Kranke P, et al. Association of Intravenous Tranexamic Acid With Thromboembolic Events and Mortality: A Systematic Review, Meta-analysis, and Meta-regression. *JAMA Surg.* 2021;156:e210884–e210884. doi: 10.1001/JAMASURG.2021.0884.
34. Ockerman A, Vanassche T, Garip M, Vandenbriele C, Engelen MM, Martens J, et al. Tranexamic acid for the prevention and treatment of bleeding in surgery, trauma and bleeding disorders: a narrative review. *Thromb J* 2021 191. 2021;19:1–16. doi: 10.1186/S12959-021-00303-9.
35. Relke N, Chornenki NLJ, Sholzberg M. Tranexamic acid evidence and controversies: An illustrated review. *Res Pract Thromb Haemost.* 2021;5:e12546. doi: 10.1002/RTH2.12546.
36. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;384:693–704. doi: 10.1056/NEJM0A2021436/SUPPL_FILE/NEJM0A2021436_DATA-SHARING.PDF.
37. Abani O, Abbas A, Abbas F, Abbas M, Abbasi S, Abbass H, et al. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet.* 2021;397:1637–1645. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00676-0/ATTACHMENT/7079F7FB-CB08-4ACC-87C0-D40759E85CF0/MMC1.PDF.
38. Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, Wilson A, Allen E, Thalanany MM, et al. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet (London, England).* 2009;374:1351–63. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61069-2.
39. Combes A, Hajage D, Capellier G, Demoule A, Lavoué S, Guervilly C, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med.* 2018;378:1965–1975.
40. McNamee JJ, Gillies MA, Barrett NA, Perkins GD, Tunnicliffe W, Young D, et al. Effect of Lower Tidal Volume Ventilation Facilitated by Extracorporeal Carbon Dioxide Removal vs Standard Care Ventilation on 90-Day Mortality in Patients With Acute Hypoxemic Respiratory Failure: The REST Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2021;326:1013–1023. doi: 10.1001/JAMA.2021.13374.
41. Ramanathan K, Shekar K, Ling RR, Barbaro RP, Wong SN, Tan CS, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2021;25:1–11. doi: 10.1186/S13054-021-03634-1/TABLES/3.
42. Shaefi S, Brenner SK, Gupta S, O'Gara BP, Krajewski ML, Charytan DM, et al. Extracorporeal membrane oxygenation in patients with severe respiratory failure from COVID-19. *Intensive Care Med.* 2021;47:208–221. doi: 10.1007/S00134-020-06331-9/FIGURES/2.
43. Poon WH, Ramanathan K, Ling RR, Yang IX, Tan CS, Schmidt M, et al. Prone positioning during venovenous extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2021;25:1–9. doi: 10.1186/S13054-021-03723-1/TABLES/3.
44. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med.* 2021;47:1181–1247.
45. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *Jama.* 2016;315:801–10. doi: 10.1001/jama.2016.0287.
46. Stanski NL, Wong HR. Prognostic and predictive enrichment in sepsis. *Nat Rev Nephrol.* 2020;16:20–31.
47. Shankar-Hari M, Rubenfeld GD. Population enrichment for critical care trials: phenotypes and differential outcomes. *Curr Opin Crit Care.* 2019;25.
48. DeMerle KM, Angus DC, Baillie JK, Brant E, Calfee CS, Carrillo J, et al. Sepsis Subclasses: A Framework for Development and Interpretation*. *Crit Care Med.* 2021;49.
49. Seymour CW, Kennedy JN, Wang S, Chang CCH, Elliott CF, Xu Z, et al. Derivation, Validation, and Potential Treatment Implications of Novel Clinical Phenotypes for Sepsis. In: *JAMA – Journal of the American Medical Association.* 2019.
50. Reddy K, Sinha P, O'Kane CM, Gordon AC, Calfee CS, McAuley DF. Subphenotypes in critical care: translation into clinical practice. *Lancet Respir Med.* 2020;8:631–643.
51. Opal SM, Fisher CJJ, Dhainaut JF, Vincent JL, Brase R, Lowry SF, et al. Confirmatory interleukin-1 receptor antagonist trial in severe sepsis: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. The Interleukin-1 Receptor Antagonist Sepsis Investigator Group. *Crit Care Med.* 1997;25:1115–1124.
52. Meyer NJ, Reilly JP, Anderson BJ, Palakshappa JA, Jones TK, Dunn TG, et al. Mortality Benefit of Recombinant Human Interleukin-1 Receptor Antagonist for Sepsis Varies by Initial Interleukin-1 Receptor Antagonist Plasma Concentration. *Crit Care Med.* 2018;46:21–8.
53. Shakoory B, Carrillo JA, Chatham WW, Amdur RL, Zhao H, Dinarello CA, et al. Interleukin-1 Receptor Blockade Is Associated With Reduced Mortality in Sepsis Patients With Fe-

- atures of Macrophage Activation Syndrome: Reanalysis of a Prior Phase III Trial. *Crit Care Med.* 2016;44:275–281.
54. Antcliffe DB, Burnham KL, Al-Beidh F, Santhakumaran S, Brett SJ, Hinds CJ, et al. Transcriptomic Signatures in Sepsis and a Differential Response to Steroids. From the VANISH Randomized Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;199:980–986.
 55. Wong HR, Cvijanovich N, Lin R, Allen GL, Thomas NJ, Willson DF, et al. Identification of pediatric septic shock subclasses based on genome-wide expression profiling. *BMC Med.* 2009;7:34.
 56. Sweeney TE, Azad TD, Donato M, Haynes WA, Perumal TM, Henao R, et al. Unsupervised Analysis of Transcriptomics in Bacterial Sepsis Across Multiple Datasets Reveals Three Robust Clusters. *Crit Care Med.* 2018;46.
 57. Davenport EE, Burnham KL, Radhakrishnan J, Humburg P, Hutton P, Mills TC, et al. Genomic landscape of the individual host response and outcomes in sepsis: a prospective cohort study. *Lancet Respir Med.* 2016;4:259–271.
 58. Burnham KL, Davenport EE, Radhakrishnan J, Humburg P, Gordon AC, Hutton P, et al. Shared and Distinct Aspects of the Sepsis Transcriptomic Response to Fecal Peritonitis and Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;196:328–339.
 59. Gordon AC, Mason AJ, Thirunavukkarasu N, Perkins GD, Cecconi M, Cepkova M, et al. Effect of Early Vasopressin vs Norepinephrine on Kidney Failure in Patients With Septic Shock: The VANISH Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2016;316:509–518.
 60. Wong HR, Hart KW, Lindsell CJ, Sweeney TE. External Corroboration That Corticosteroids May Be Harmful to Septic Shock Endotype A Patients. *Crit Care Med.* 2021;49:e98–101.
 61. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ, et al. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children: executive summary. *Clin Infect Dis.* 2011;52:285–292. doi: 10.1093/CID/CIR034.
 62. Bellos I, Pergialiotis V, Perrea DN. Kidney biopsy findings in vancomycin-induced acute kidney injury: a pooled analysis. *Int Urol Nephrol.* 2021. doi: 10.1007/S11255-021-02831-9.
 63. Tantranont N, Luque Y, Hsiao M, Haute C, Gaber L, Barrios R, et al. Vancomycin-Associated Tubular Casts and Vancomycin Nephrotoxicity. *Kidney Int Reports.* 2021;6:1912. doi:10.1016/J.EKIR.2021.04.035.
 64. Blair M, Côté JM, Cotter A, Lynch B, Redahan L, Murray PT. Nephrotoxicity from Vancomycin Combined with Piperacillin-Tazobactam: A Comprehensive Review. *Am J Nephrol.* 2021;52:85–97. doi: 10.1159/000513742.
 65. Bouchard J, Mehta RL. Timing of Kidney Support Therapy in Acute Kidney Injury: What Are We Waiting For? *Am J Kidney Dis.* 2021;0. doi: 10.1053/J.AJKD.2021.07.014.
 66. Gaudry S, Hajage D, Martin-Lefevre L, Lebbah S, Louis G, Moschietto S, et al. Comparison of two delayed strategies for renal replacement therapy initiation for severe acute kidney injury (AKIKI 2): a multicentre, open-label, randomised, controlled trial. *Lancet (London, England).* 2021;397:1293–1300. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00350-0.
 67. Murugan R, Kerti SJ, Chang CCH, Gallagher M, Clermont G, Palevsky PM, et al. Association of Net Ultrafiltration Rate With Mortality Among Critically Ill Adults With Acute Kidney Injury Receiving Continuous Venovenous Hemodiafiltration: A Secondary Analysis of the Randomized Evaluation of Normal vs Augmented Level (RENAL) of Renal Replacement Therapy Trial. *JAMA Netw open.* 2019;2:e195418. doi: 10.1001/JAMANETWORKOPEN.2019.5418.
 68. Lee Y, Okuda Y, Sy J, Kim SR, Obi Y, Kovessy CP, et al. Ultrafiltration Rate Effects Declines in Residual Kidney Function in Hemodialysis Patients. *Am J Nephrol.* 2019;50:481–488. doi: 10.1159/000503918.
 69. Murugan R, Kerti SJ, Chang CCH, Gallagher M, Neto AS, Clermont G, et al. Association between Net Ultrafiltration Rate and Renal Recovery among Critically Ill Adults with Acute Kidney Injury Receiving Continuous Renal Replacement Therapy: An Observational Cohort Study. *Blood Purif.* 2021;1–13. doi: 10.1159/000517281.
 70. Horák J, Chvojka J, Tégl V, Nalos L, Peltanová M, Beneš J, et al. Hemadsorpční metody u kriticky nemocných - dvojí sázka naslepo? *Anesteziol Intenziv medicína.* 2020;31:172–175.
 71. Scharf C, Schroeder I, Paal M, Winkels M, Irlbeck M, Zoller M, et al. Can the cytokine adsorber CytoSorb® help to mitigate cytokine storm and reduce mortality in critically ill patients? A propensity score matching analysis. *Ann Intensive Care.* 2021;11. doi: 10.1186/S13613-021-00905-6.
 72. Supady A, Weber E, Rieder M, Lother A, Niklaus T, Zahn T, et al. Cytokine adsorption in patients with severe COVID-19 pneumonia requiring extracorporeal membrane oxygenation (CYCOV): a single centre, open-label, randomised, controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2021;9:755–762. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00177-6.
 73. Garbero E, Livigni S, Ferrari F, Finazzi S, Langer M, Malacarne P, et al. High dose coupled plasma filtration and adsorption in septic shock patients. Results of the COMPACT-2: a multicentre, adaptive, randomised clinical trial. *Intensive Care Med.* 2021;47:1303–1311. doi: 10.1007/S00134-021-06501-3.
 74. Livigni S, Bertolini G, Rossi C, Ferrari F, Giardino M, Pozzato M, et al. Efficacy of coupled plasma filtration adsorption (CPFA) in patients with septic shock: a multicenter randomised controlled clinical trial. *BMJ Open.* 2014;4. doi: 10.1136/BMJOPEN-2013-003536.