



# Liečba horúčky u septických pacientov

Kula

# The NEVERENDING STORY



**Liečba horúčky u septických pacientov ...**

# The NEVERENDING STORY



## Liečba horúčky u septických pacientov ...

*“Denique ipsa febris, quod maxime mirum videri potest, saepe praesidio est”*

*„K horúčke ... **najväčším prekvapením môže***

***byť to, že je to často ochrana“***



**Aulus Cornelius Celsus**  
(c. 25 BC-50 AD)

# The NEVERENDING STORY




## Liečba horúčky u septických pacientov ...

REVIEW



EVOLUTION,  
MEDICINE, &  
PUBLIC HEALTH

### The meaning of fever in the pandemic era

Sylwia Wrotek,<sup>1,†</sup> Edmund K. LeGrand,<sup>2,†</sup> Artur Dzialuk<sup>3,†</sup> and Joe Alcock <sup>4,\*</sup>,<sup>†</sup>

*Evol Med Public Health* 2020 23;9:26-35.



# Liečba horúčky u septických pacientov ...

Niven *et al.* *Critical Care* 2013, **17**:R289

RESEARCH

Open Access

Diagnosis and management of temperature abnormality in ICUs: a EUROBACT investigators' survey

... **Európa:** tlmenie horúčky je rutinným postupom **na 99 ICU**  
**zo 117 ICU (85%)**

# The NEVERENDING STORY



## Liečba horúčky u septických pacientov ...



D. Annane

*Lancet Respir Med* 2018

Comment

The core temperature of most animals varies with ambient temperature, a phenomenon called poikilothermia. However, humans, like other mammals and birds, are homeothermic, meaning that they are able to keep their central temperature at 37°C with only

part of routine care for 92 (66%) of 139 of physicians surveyed.<sup>4</sup> However, evidence from randomised and observational studies does not support the use of pharmacological or physical temperature control for the management of patients with sepsis in intensive care

# Prínos horúčky ...



... **všetky komponentny imunitnej odpovede** zamerané na elimináciu mikroorganizmov **fungujú podstatne efektívnejšie pri horúčke**



# Prínos horúčky ...



... **všetky komponentny imunitnej odpovede** zamerané na elimináciu mikroorganizmov **fungujú podstatne efektívnejšie pri horúčke**

*Nat Rev Immunol* 2015;15:335-49

REVIEWS

## Fever and the thermal regulation of immunity: the immune system feels the heat

*Sharon S. Evans, Elizabeth A. Repasky and Daniel T. Fisher*





# Prínos horúčky ...



... **všetky komponentny imunitnej odpovede** zamerané na elimináciu mikroorganizmov **fungujú podstatne efektívnejšie pri horúčke**

# Prínos horúčky ...



- ... **všetky komponentny imunitnej odpovede** zamerané na elimináciu mikroorganizmov **fungujú podstatne efektívnejšie pri horúčke**
- ... **horúčka zhoršuje životné podmienky pre mikroorganizmy**  
= baktericidný efekt, ↓ viability (pokles množenia/replikácie) ...

# Prínos horúčky ...



- ... **všetky komponentny imunitnej odpovede** zamerané na elimináciu mikroorganizmov **fungujú podstatne efektívnejšie pri horúčke**
- ... **horúčka zhoršuje životné podmienky pre mikroorganizmy**  
= baktericidný efekt, ↓ viability (pokles množenia/replikácie) ...
- ... **horúčka potencuje „killing efect“ antibiotík**

# Prínos horúčky ...



- ... **všetky komponentny imunitnej odpovede** zamerané na elimináciu mikroorganizmov **fungujú podstatne efektívnejšie pri horúčke**
- ... **horúčka zhoršuje životné podmienky pre mikroorganizmy**  
= baktericidný efekt, ↓ viability (pokles množenia/replikácie) ...
- ... **horúčka potencuje „*killing efect*“ antibiotík**
- ... **horúčka chráni štrukturálne tkanivové bunky pred tepelným stresom**  
= aktivácia „*heat shock response*“ = ↑ zásoby HSPs

# Prínos horúčky ...



- ... **všetky komponentny imunitnej odpovede** zamerané na elimináciu mikroorganizmov **fungujú podstatne efektívnejšie pri horúčke**
- ... **horúčka zhoršuje životné podmienky pre mikroorganizmy**  
= baktericidný efekt, ↓ viability (pokles množenia/replikácie) ...
- ... **horúčka potencuje „killing efect“ antibiotík**
- ... **horúčka chráni štrukturálne tkanivové bunky pred tepelným stresom**  
= aktivácia „*heat shock response*“ = ↑ zásoby HSPs

Immunol Res (2010) 46:177–188  
DOI 10.1007/s12026-009-8122-9

## Fine-tuning immune surveillance by fever-range thermal stress

Daniel T. Fisher · Trupti D. Vardam · Jason B. Muhitch · Sharon S. Evans



# Riziko horúčky...



## ... kardio-respiračná maladaptácia

- horúčka zvyšuje energetický výdaj o 13% na každý °C
- u pacientov s kardiorespiračnou alteráciou môže dôjsť pri horúčke ku kolaterálnej ischemickej tkanivovej hypoxii

Hasday JD, et al. *Microbes Infect* 2000;2:1891-904

paralysis



# Prínos & Riziko horúčky... *úvahy*





# Prínos & Riziko horúčky... *úvahy*



... u každého pacienta s horúčkou infekčnej etiologie **existuje súčasne** antimikrobiálny „PRÍNOS“ a kardiorespiračne „RIZIKO“

- dá sa predpokladať, že u septického pacienta s dostatočnou kardiorespiračnou rezervou bude horúčka **PRÍNOSNÁ** a tlmenie horúčky **ŠKODLIVÉ**

# Prínos & Riziko horúčky... *úvahy*



... u každého pacienta s horúčkou infekčnej etiologie **existuje súčasne** antimikrobiálny „PRÍNOS“ a kardiorespiračne „RIZIKO“

- dá sa predpokladať, že u septického pacienta s dostatočnou kardiorespiračnou rezervou bude horúčka **PRÍNOSNÁ** a tmenie horúčky **ŠKODLIVÉ**

# Prínos & Riziko horúčky... úvahy



... u každého pacienta s horúčkou infekčnej etiologie **existuje súčasne antimikrobiálny „PRÍNOS“ a kardiorespiračne „RIZIKO“**

- dá sa predpokladať, že u septického pacienta s dostatočnou kardiorespiračnou rezervou **bude horúčka PRÍNOSNÁ a tlmenie horúčky ŠKODLIVÉ**

- otestovať tento predpoklad bolo zámerom našej štúdie

**Control of Fever in Septic Patients ... COVERSEP trial**

**Hypotéza štúdie**

**„Tlmenie horúčky v skupine septických pacientov bez anamnézy kardiorespiračného postihnutia bude spojené s horšou prognózou.**

# Charakteristika COVERSEP trial ...



# Charakteristika COVERSEP trial ...

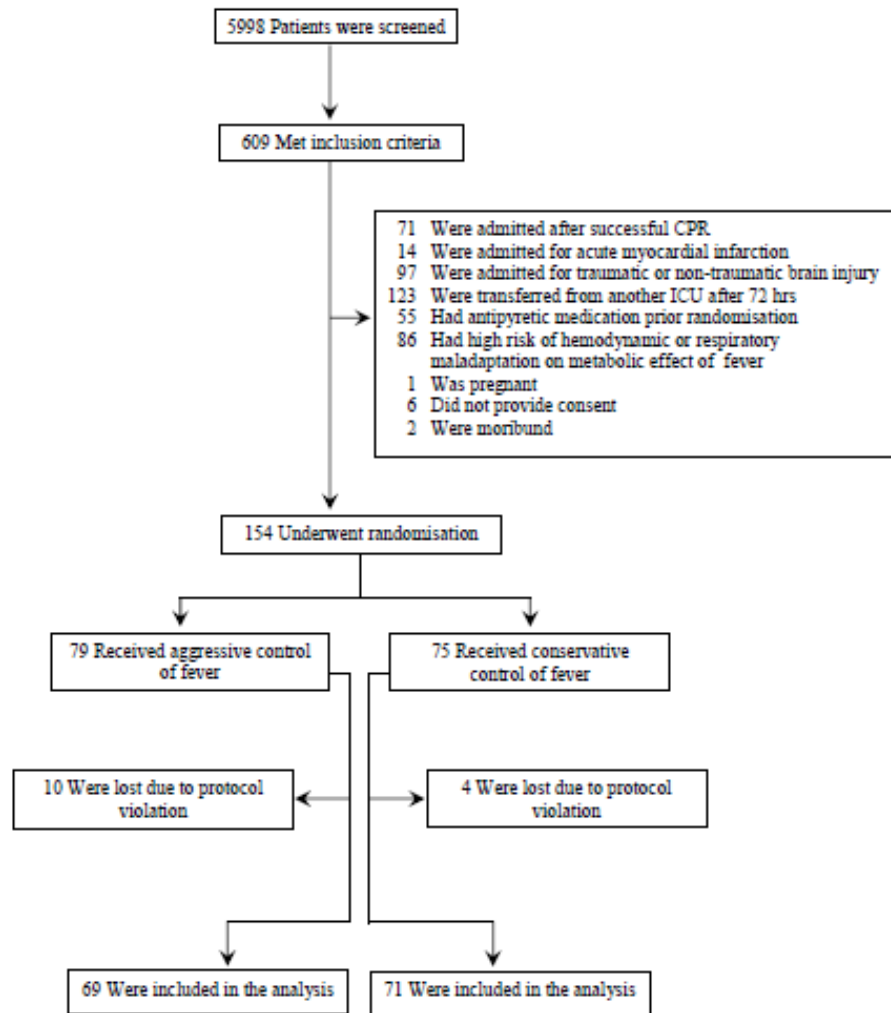


- ... prospektivna randomizovaná klinická štúdia
- ... monocentrická štúdia = prebiehala na 4 oddeleniach KARIM FNO
- ... protokol štúdie bol schválený Etickou komisiou FNO (ref.No. 523/2011)
- ... štúdia bola podporovaná Grantom inštitucionálnej podpory MZ ČR FNO/2013

# Priebeh COVERSEP trial ...

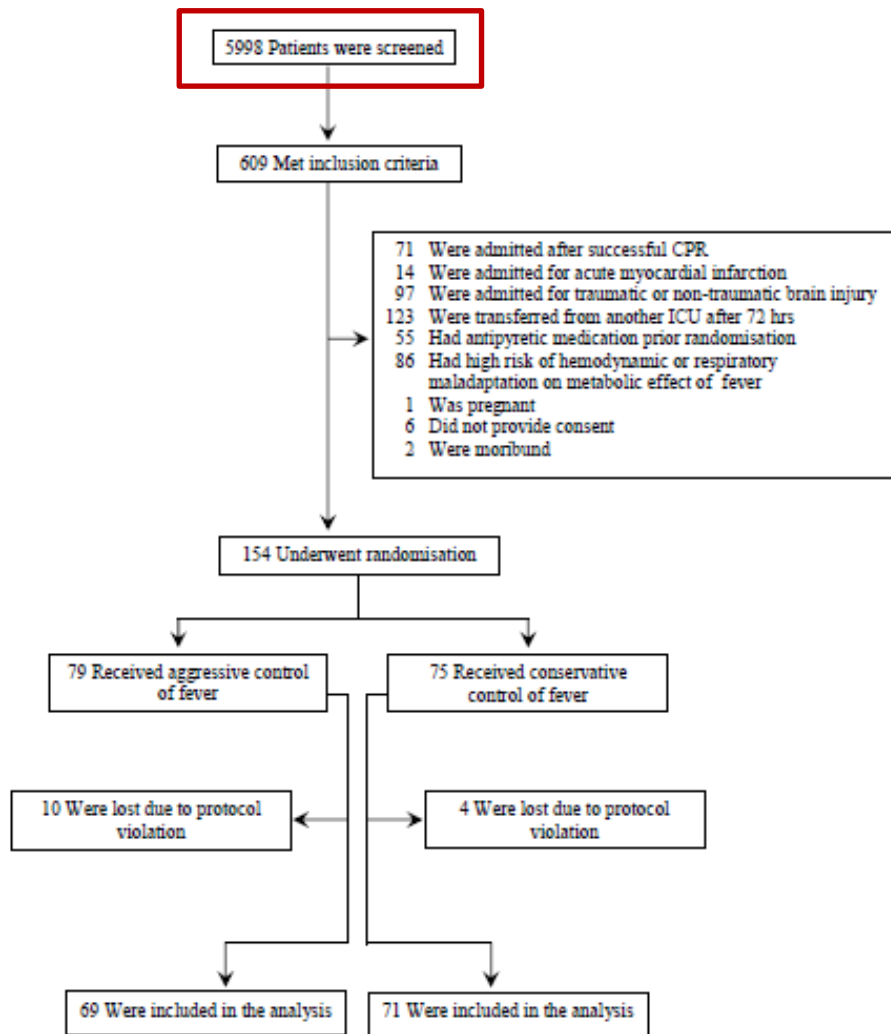


# Priebeh COVERSEP trial ...





# Priebeh COVERSEP trial ...



... kriteriom pre zaradenie do štúdie bola **horúčka infekčnej etiologie**

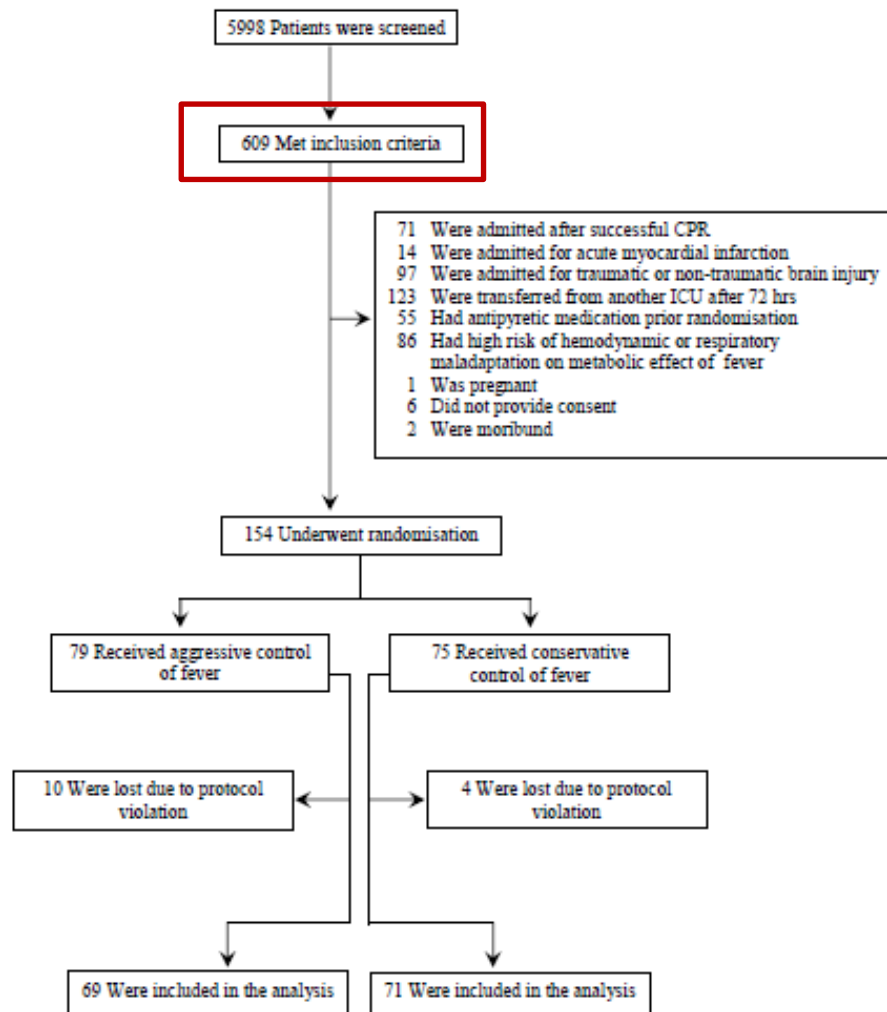
... za horúčku infekčnej etiologie bola považovaná **TT>38.3 °C** v dvoch za sebou idúcich meraniach u pacienta **s potvrdenou infekciou, alebo s podozrením na infekciu**

... na výskyt horúčky infekčnej etiologie bolo v období IX/2013 až II/2019 „skrínovaných“ celkom **5998 pacientov**

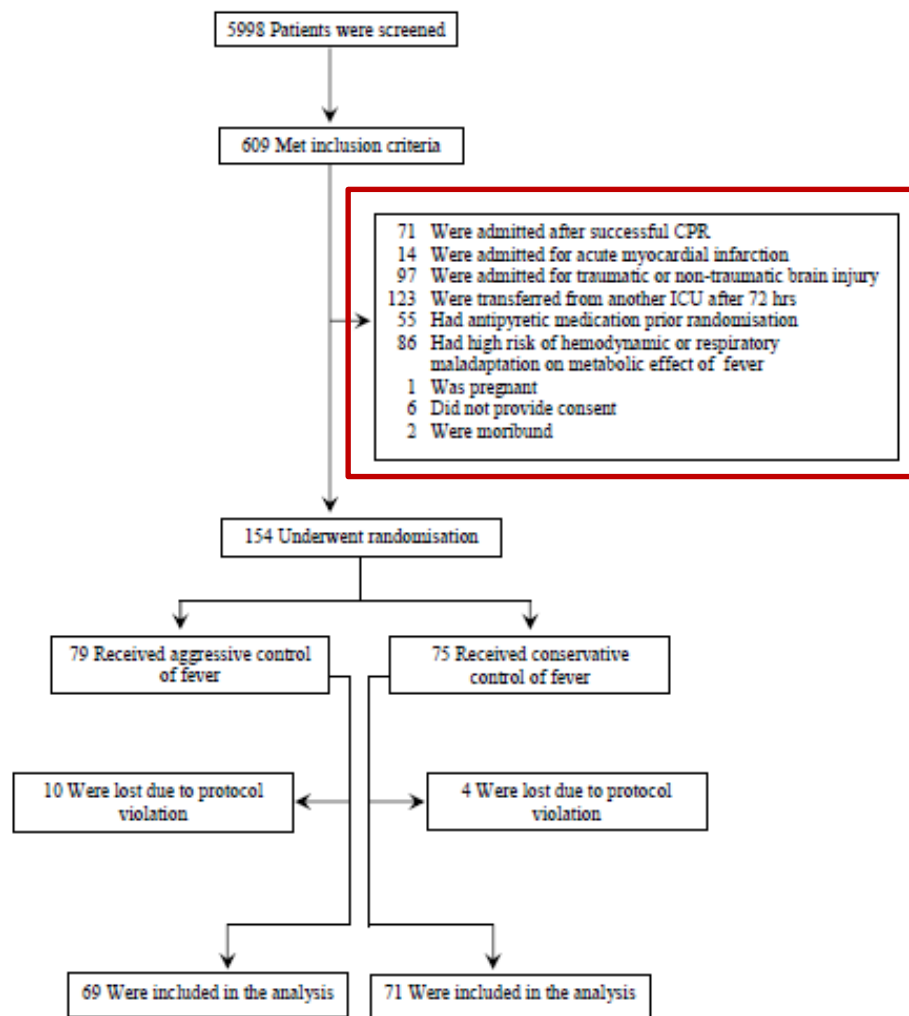
# Priebeh COVERSEP trial ...



... kritérium pre zaradenie do štúdie  
splnilo celkom **609 (10.2%)** pacientov



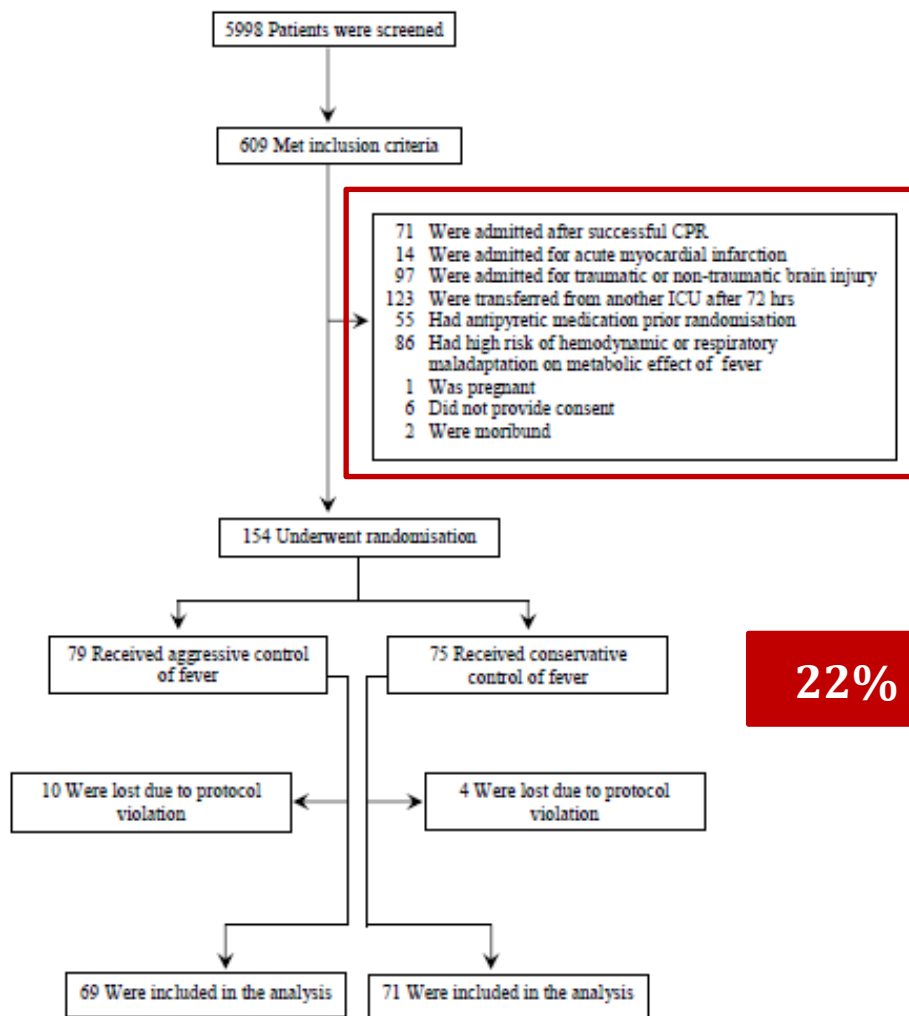
# Priebeh COVERSEP trial ...



... kritérium pre zaradenie do štúdie splnilo celkom **609 (10.2%)** pacientov

... z tohoto počtu **455** pacientov splnilo kritérium pre vyradenie zo štúdie a boli preto vyradení

# Priebeh COVERSEP trial ...



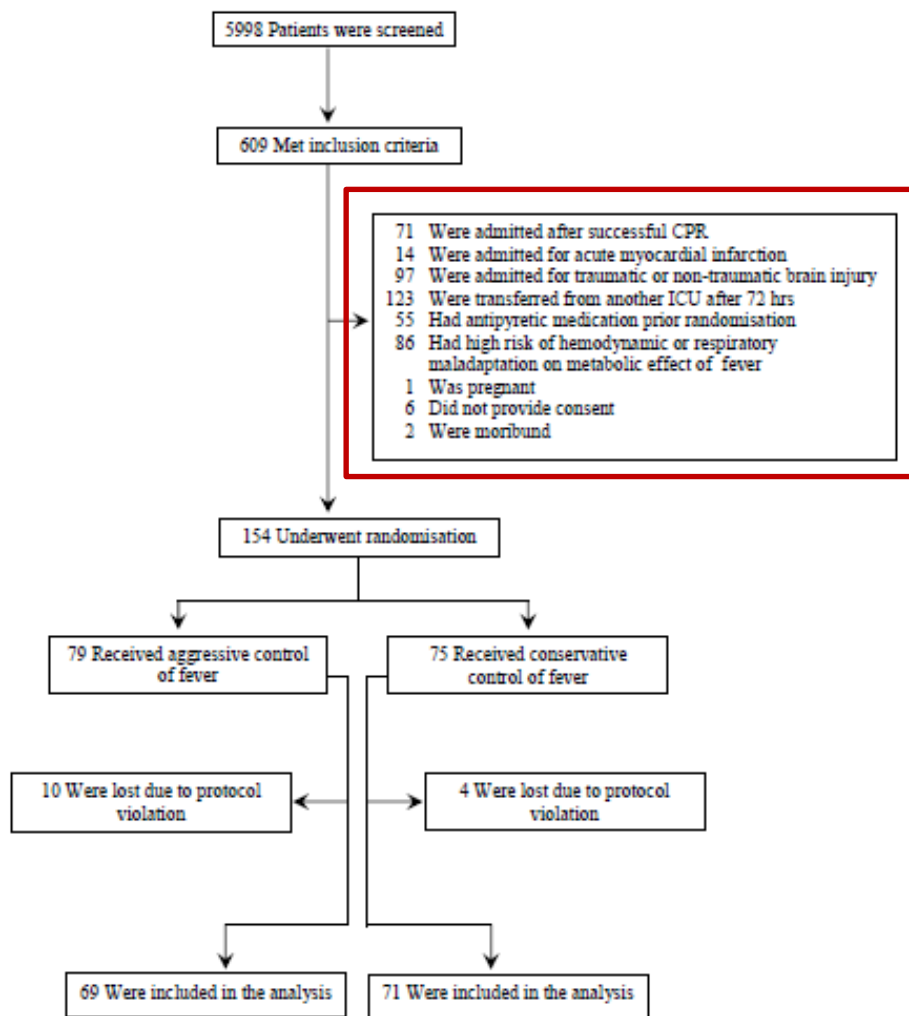
... **kritérium pre zaradenie** do štúdie **splnilo celkom 609 (10.2%)** pacientov

... z tohoto počtu **455** pacientov **splnilo kritérium pre vyradenie** zo štúdie **a boli preto vyradení**

- stp. KPR
- traumatické poškodenie mozgu
- netraumatické poškodenie mozgu
- IS pred prijatím > 72 hodín
- liečba antipyretikami pred prijatím
- tehotenstvo
- moribundný stav
- absencia informovaného súhlasu

**22%**

# Priebeh COVERSEP trial ...



... **kritérium pre zaradenie** do štúdie **splnilo celkom 609 (10.2%)** pacientov

... z tohoto počtu **455** pacientov **splnilo kritérium pre vyradenie** zo štúdie **a boli preto vyradení**

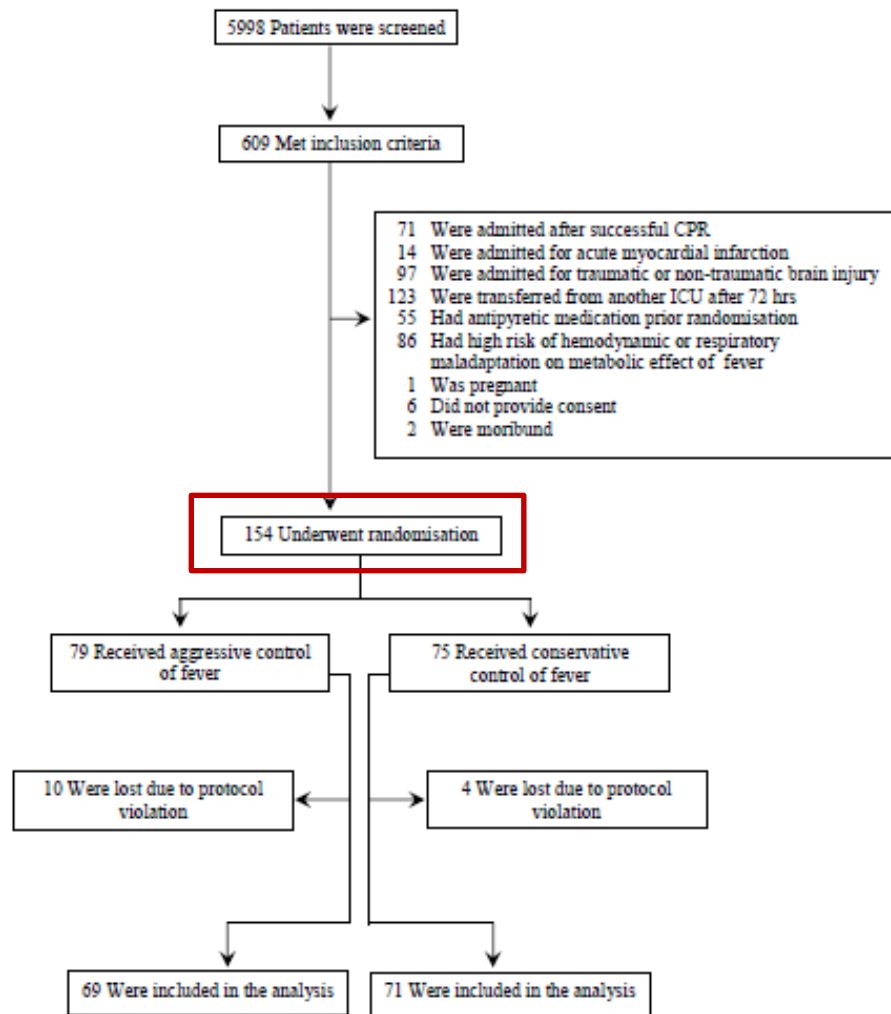
- anamnéza CHF
- anamnéza AIM/akútne AIM
- anamnéza CABG
- anamnéza srdcových arytmií
- anamnéza chlopňových vád
- anamnéza CHOPN
- anamnéza CHRPN
- pacient po chirurgii pľúc
- pacient s ARDS

**Kardiorespiračné riziko**

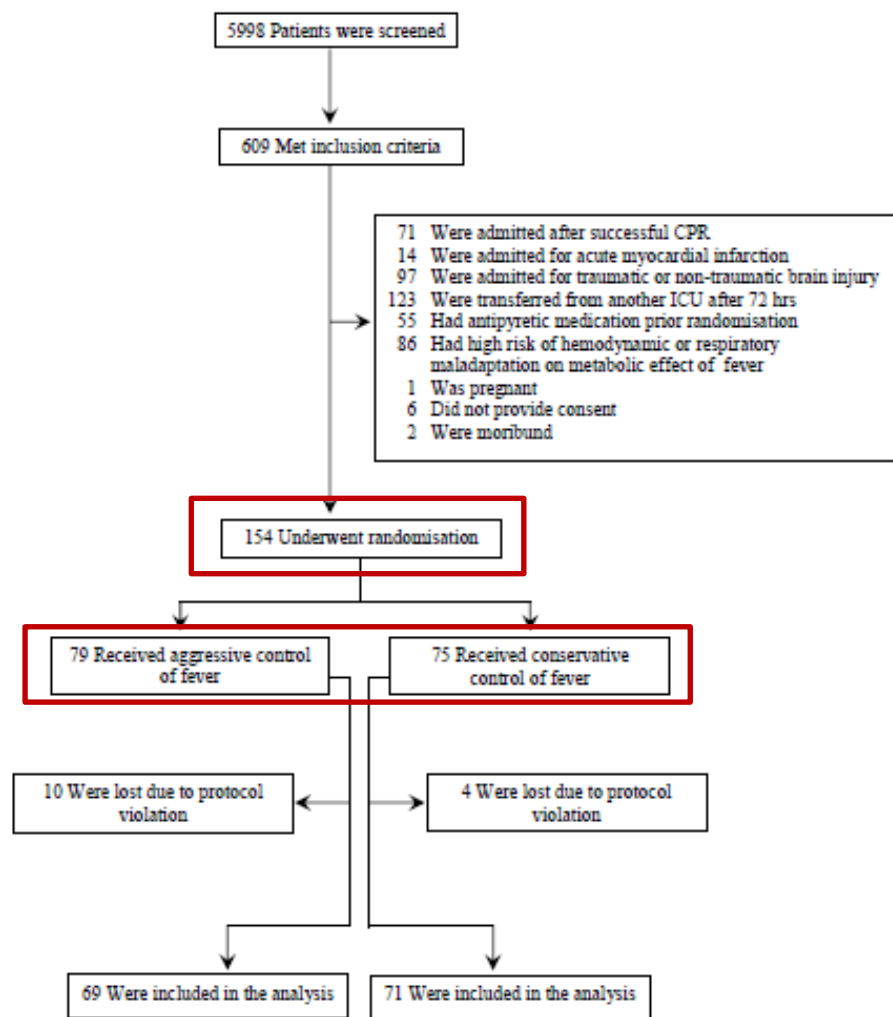
# Priebeh COVERSEP trial ...



... **154** pacientov bolo **randomizovaných**



# Priebeh COVERSEP trial ...



... 154 pacientov bolo randomizovaných

79 do ramena s agresívnou kontrolou horúčky

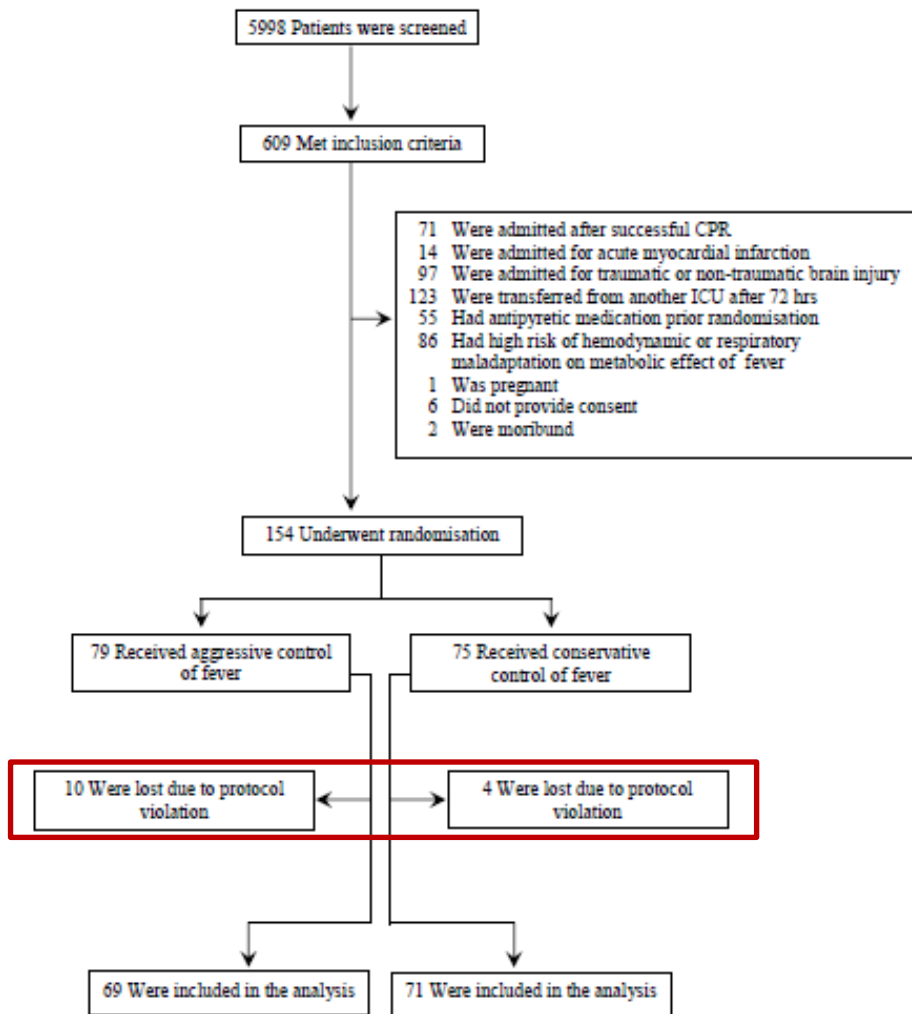
75 do ramena s konzervatívnou kontrolou horúčky



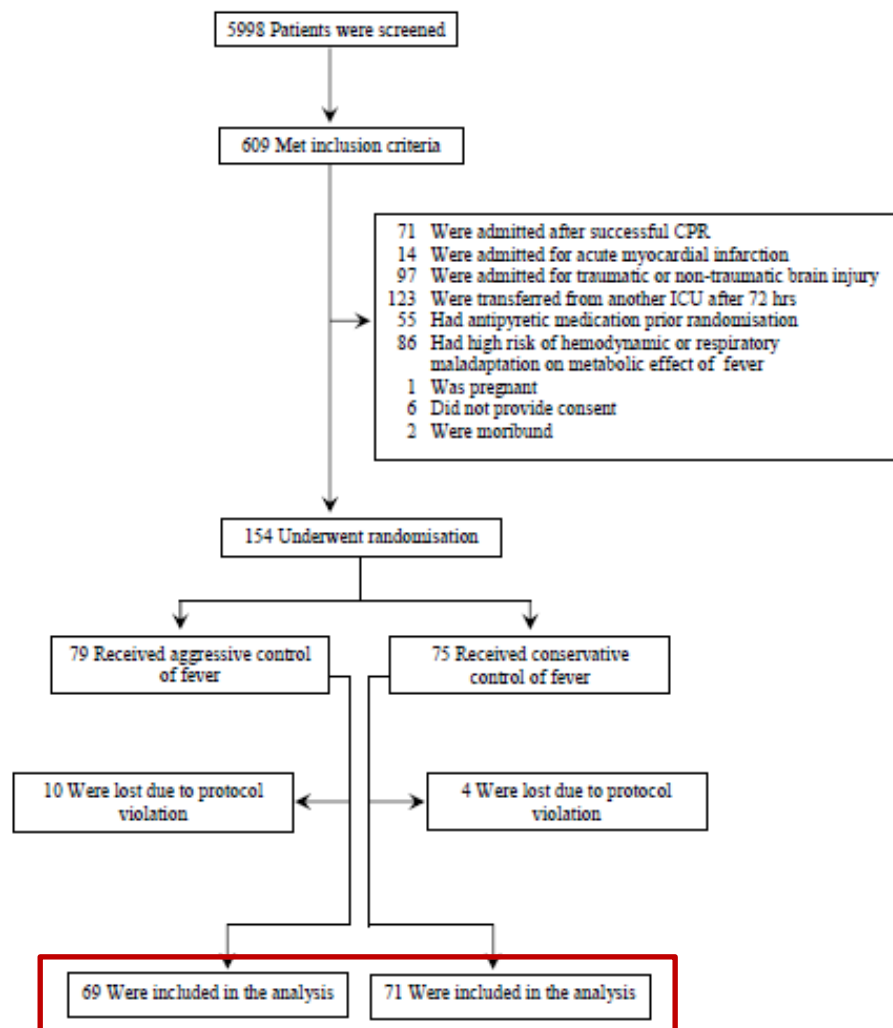
# Priebeh COVERSEP trial ...



... 14 (9%) pacientov sme po RND stratili pre porušenie protokolu štúdie



# Priebeh COVERSEP trial ...



... 140 pacientov štúdiu dokončilo

**69 v rameni s agresívnou kontrolou horúčky**

**71 v rameni s konzervatívnou kontrolou horúčky**

# Intervencie v COVERSEP trial ...



---

Ako farmakum bol použitý **ibuprofen** (tbl, supp)

Ak bol pacient randomizovaný do štúdie, potom boli u neho použité **rovnaké antipyretické intervencie až do konca pobytu na KARIM**

# „Endpoints“ v COVERSEP trial ...



**Primárne endpoints:** sumárne SOFA score na 3. a 7. deň po randomizácii

# Výsledky v COVERSEP trial ...



# Výsledky v COVERSEP trial ...



**Table 1.** Characteristics of the patients at the baseline

	<b>Aggressive arm</b> (n= 69)	<b>Conservative arm</b> (n=71)
Age – yr	56.1 ± 15.9	53.8 ± 16.3
Male sex – no (%)	54 (78.3)	62 (87.3)
Admitted after trauma – no (%)	24 (34.8)	29 (40.8)
Admitted after surgery – no (%)	35 (50.7)	39 (54.9)
APACHE II – score at admission to ICU	21.3 ± 9.2	20.1 ± 8.9
APACHE II – mortality prediction (%)	42.6 ± 25.7	38.6 ± 24.8
Sepsis status at the day of randomization		
- Sepsis – no (%)	16 (23.2)	17 (23.9)
- Severe sepsis – no (%)	12 (17.4)	14 (19.7)
- Septic shock – no (%)	41 (59.4)	40 (56.4)
- Norepinephrine support – no (%)	49 (71)	46 (64.8%)
- Mechanical ventilation – no (%)	56 (81.2)	57 (80.3)

# Výsledky v COVERSEP trial ...



**Table 1.** Characteristics of the patients at the baseline

	<b>Aggressive arm</b> (n= 69)	<b>Conservative arm</b> (n=71)
Age - yr	56.1 ± 15.9	53.8 ± 16.3
Male sex - no (%)	54 (78.3)	62 (87.3)
Admitted after trauma - no (%)	24 (34.8)	29 (40.8)
Admitted after surgery - no (%)	35 (50.7)	39 (54.9)
APACHE II - score at admission to ICU	21.3 ± 9.2	20.1 ± 8.9
APACHE II - mortality prediction (%)	42.6 ± 25.7	38.6 ± 24.8
Sepsis status at the day of randomization		
- Sepsis - no (%)	16 (23.2)	17 (23.9)
- Severe sepsis - no (%)	12 (17.4)	14 (19.7)
- Septic shock - no (%)	41 (59.4)	40 (56.4)
- Norepinephrine support - no (%)	49 (71)	46 (64.8%)
- Mechanical ventilation - no (%)	56 (81.2)	57 (80.3)

# Výsledky v COVERSEP trial ...



**Table 1.** Characteristics of the patients at the baseline

	<b>Aggressive arm</b> (n= 69)	<b>Conservative arm</b> (n=71)
Age – yr	56.1 ± 15.9	53.8 ± 16.3
Male sex – no (%)	54 (78.3)	62 (87.3)
Admitted after trauma – no (%)	24 (34.8)	29 (40.8)
Admitted after surgery – no (%)	35 (50.7)	39 (54.9)
APACHE II – score at admission to ICU	21.3 ± 9.2	20.1 ± 8.9
APACHE II – mortality prediction (%)	42.6 ± 25.7	38.6 ± 24.8
Sepsis status at the day of randomization		
- Sepsis – no (%)	16 (23.2)	17 (23.9)
- Severe sepsis – no (%)	12 (17.4)	14 (19.7)
- Septic shock – no (%)	41 (59.4)	40 (56.4)
- Norepinephrine support – no (%)	49 (71)	46 (64.8%)
- Mechanical ventilation – no (%)	56 (81.2)	57 (80.3)



# Výsledky v COVERSEP trial ...



**Table 1.** Characteristics of the patients at the baseline

	<b>Aggressive arm</b> (n= 69)	<b>Conservative arm</b> (n=71)
Age – yr	56.1 ± 15.9	53.8 ± 16.3
Male sex – no (%)	54 (78.3)	62 (87.3)
Admitted after trauma – no (%)	24 (34.8)	29 (40.8)
Admitted after surgery – no (%)	35 (50.7)	39 (54.9)
APACHE II – score at admission to ICU	21.3 ± 9.2	20.1 ± 8.9
APACHE II – mortality prediction (%)	42.6 ± 25.7	38.6 ± 24.8
Sepsis status at the day of randomization		
- Sepsis – no (%)	16 (23.2)	17 (23.9)
- Severe sepsis – no (%)	12 (17.4)	14 (19.7)
- Septic shock – no (%)	41 (59.4)	40 (56.4)
- Norepinephrine support – no (%)	49 (71)	46 (64.8%)
- Mechanical ventilation – no (%)	56 (81.2)	57 (80.3)

# Výsledky v COVERSEP trial ...



**Table 1.** Characteristics of the patients at the baseline

	<b>Aggressive arm</b> (n= 69)	<b>Conservative arm</b> (n=71)
Age - yr	56.1 ± 15.9	53.8 ± 16.3
Male sex - no (%)	54 (78.3)	62 (87.3)
Admitted after trauma - no (%)	24 (34.8)	29 (40.8)
Admitted after surgery - no (%)	35 (50.7)	39 (54.9)
APACHE II - score at admission to ICU	21.3 ± 9.2	20.1 ± 8.9
APACHE II - mortality prediction (%)	42.6 ± 25.7	38.6 ± 24.8
Sepsis status at the day of randomization		
- Sepsis - no (%)	16 (23.2)	17 (23.9)
- Severe sepsis - no (%)	12 (17.4)	14 (19.7)
- Septic shock - no (%)	41 (59.4)	40 (56.4)
- Norepinephrine support - no (%)	49 (71)	46 (64.8%)
- Mechanical ventilation - no (%)	56 (81.2)	57 (80.3)

# Výsledky v COVERSEP trial ...



**Table 2.** Description of the first septic episode (**from RND to day 7**)

	<b>Aggressive arm</b> (n= 69)	<b>Conservative arm</b> (n=71)
Source of infection		
- Lung – no (%)	35 (44.9)	39 (45.9)
- Abdomen – no (%)	16 (20.5)	23 (27.1)
- Microbiologically confirmed - no (%)	60 (87)	58 (81.7)
- ATB therapy was adequate – no (%)	54 (78.3)	58 (81.7)
- Number of febrile episodes – median (IQR)	3 (4)	3 (4)
Temperature during febrile episodes - °C	38.6±0.2	38.8±0.3
Total duration of febrile episodes in hours - median (IQR)	12 (37)	34 (86.5)
Ibuprofen was used – no (%)	56 (81.2)	41 (57.7)
Total dose of NOR in mg/kg – median (IQR)	0.1 (0.69)	0.21 (0.64)
Cumulative fluid balance in milliliters		
- median (IQR)	3600 (2720)	4980 (4600)

# Výsledky v COVERSEP trial ...



**Table 2.** Description of the first septic episode (from RND to day 7)

	<b>Aggressive arm</b> (n= 69)	<b>Conservative arm</b> (n=71)
Source of infection		
- Lung – no (%)	35 (44.9)	39 (45.9)
- Abdomen – no (%)	16 (20.5)	23 (27.1)
- Microbiologically confirmed - no (%)	60 (87)	58 (81.7)
- ATB therapy was adequate – no (%)	54 (78.3)	58 (81.7)
- Number of febrile episodes – median (IQR)	3 (4)	3 (4)
Temperature during febrile episodes - °C	38.6±0.2	38.8±0.3
Total duration of febrile episodes in hours - median (IQR)	12 (37)	34 (86.5)
Ibuprofen was used – no (%)	56 (81.2)	41 (57.7)
Total dose of NOR in mg/kg – median (IQR)	0.1 (0.69)	0.21 (0.64)
Cumulative fluid balance in milliliters		
- median (IQR)	3600 (2720)	4980 (4600)

# Výsledky v COVERSEP trial ...



**Table 2.** Description of the first septic episode (from RND to day 7)

	Aggressive arm (n= 69)	Conservative arm (n=71)
Source of infection		
- Lung – no (%)	35 (44.9)	39 (45.9)
- Abdomen – no (%)	16 (20.5)	23 (27.1)
- Microbiologically confirmed - no (%)	60 (87)	58 (81.7)
- ATB therapy was adequate – no (%)	54 (78.3)	58 (81.7)
- Number of febrile episodes – median (IQR)	3 (4)	3 (4)
Temperature during febrile episodes - °C	38.6±0.2	38.8±0.3
Total duration of febrile episodes in hours - median (IQR)	12 (37)	34 (86.5)
Ibuprofen was used – no (%)	56 (81.2)	41 (57.7)
Total dose of NOR in mg/kg – median (IQR)	0.1 (0.69)	0.21 (0.64)
Cumulative fluid balance in milliliters		
- median (IQR)	3600 (2720)	4980 (4600)

# Výsledky v COVERSEP trial ...



**Table 2.** Description of the first septic episode (from RND to day 7)

	<b>Aggressive arm</b> (n= 69)	<b>Conservative arm</b> (n=71)
Source of infection		
- Lung – no (%)	35 (44.9)	39 (45.9)
- Abdomen – no (%)	16 (20.5)	23 (27.1)
- Microbiologically confirmed - no (%)	60 (87)	58 (81.7)
- ATB therapy was adequate – no (%)	54 (78.3)	58 (81.7)
- Number of febrile episodes – median (IQR)	3 (4)	3 (4)
Temperature during febrile episodes - °C	38.6±0.2	38.8±0.3
Total duration of febrile episodes in hours - median (IQR)	12 (37)	34 (86.5)
Ibuprofen was used – no (%)	56 (81.2)	41 (57.7)
Total dose of NOR in mg/kg – median (IQR)	0.1 (0.69)	0.21 (0.64)
Cumulative fluid balance in milliliters - median (IQR)	3600 (2720)	4980 (4600)

# Výsledky v COVERSEP trial ...



**Table 2.** Description of the first septic episode (from RND to day 7)

	Aggressive arm (n= 69)	Conservative arm (n=71)	
Source of infection			
- Lung – no (%)	35 (44.9)	39 (45.9)	
- Abdomen – no (%)	16 (20.5)	23 (27.1)	
- Microbiologically confirmed - no (%)	60 (87)	58 (81.7)	
- ATB therapy was adequate – no (%)	54 (78.3)	58 (81.7)	
- Number of febrile episodes – median (IQR)	3 (4)	3 (4)	
Temperature during febrile episodes - °C	<b>38.6±0.2</b>	<b>38.8±0.3</b>	*
Total duration of febrile episodes			
in hours - median (IQR)	12 (37)	34 (86.5)	
Ibuprofen was used – no (%)	56 (81.2)	41 (57.7)	
Total dose of NOR in mg/kg – median (IQR)	0.1 (0.69)	0.21 (0.64)	
Cumulative fluid balance in milliliters			
- median (IQR)	3600 (2720)	4980 (4600)	

# Výsledky v COVERSEP trial ...



**Table 2.** Description of the first septic episode (from RND to day 7)

	Aggressive arm (n= 69)	Conservative arm (n=71)	
Source of infection			
- Lung – no (%)	35 (44.9)	39 (45.9)	
- Abdomen – no (%)	16 (20.5)	23 (27.1)	
- Microbiologically confirmed - no (%)	60 (87)	58 (81.7)	
- ATB therapy was adequate – no (%)	54 (78.3)	58 (81.7)	
- Number of febrile episodes – median (IQR)	3 (4)	3 (4)	
Temperature during febrile episodes - °C	<b>38.6±0.2</b>	<b>38.8±0.3</b>	*
Total duration of febrile episodes in hours - median (IQR)	<b>12 (37)</b>	<b>34 (86.5)</b>	*
Ibuprofen was used – no (%)	56 (81.2)	41 (57.7)	
Total dose of NOR in mg/kg – median (IQR)	0.1 (0.69)	0.21 (0.64)	
Cumulative fluid balance in milliliters			
- median (IQR)	3600 (2720)	4980 (4600)	



# Výsledky v COVERSEP trial ...



**Table 2.** Description of the first septic episode (from RND to day 7)

	Aggressive arm (n= 69)	Conservative arm (n=71)	
Source of infection			
- Lung – no (%)	35 (44.9)	39 (45.9)	
- Abdomen – no (%)	16 (20.5)	23 (27.1)	
- Microbiologically confirmed - no (%)	60 (87)	58 (81.7)	
- ATB therapy was adequate – no (%)	54 (78.3)	58 (81.7)	
- Number of febrile episodes – median (IQR)	3 (4)	3 (4)	
Temperature during febrile episodes - °C	<b>38.6±0.2</b>	<b>38.8±0.3</b>	*
Total duration of febrile episodes in hours - median (IQR)	<b>12 (37)</b>	<b>34 (86.5)</b>	*
Ibuprofen was used – no (%)	<b>56 (81.2)</b>	<b>41 (57.7)</b>	*
Total dose of NOR in mg/kg – median (IQR)	0.1 (0.69)	0.21 (0.64)	
Cumulative fluid balance in milliliters - median (IQR)	3600 (2720)	4980 (4600)	

# Výsledky v COVERSEP trial ...



**Table 2.** Description of the first septic episode (from RND to day 7)

	Aggressive arm (n= 69)	Conservative arm (n=71)	
Source of infection			
- Lung – no (%)	35 (44.9)	39 (45.9)	
- Abdomen – no (%)	16 (20.5)	23 (27.1)	
- Microbiologically confirmed - no (%)	60 (87)	58 (81.7)	
- ATB therapy was adequate – no (%)	54 (78.3)	58 (81.7)	
- Number of febrile episodes – median (IQR)	3 (4)	3 (4)	
Temperature during febrile episodes - °C	<b>38.6±0.2</b>	<b>38.8±0.3</b>	*
Total duration of febrile episodes in hours - median (IQR)	<b>12 (37)</b>	<b>34 (86.5)</b>	*
Ibuprofen was used – no (%)	<b>56 (81.2)</b>	<b>41 (57.7)</b>	*
Total dose of NOR in mg/kg – median (IQR)	0.1 (0.69)	0.21 (0.64)	
Cumulative fluid balance in milliliters			
- median (IQR)	3600 (2720)	4980 (4600)	

# Výsledky v COVERSEP trial ...



**Table 2.** Description of the first septic episode (from RND to day 7)

	Aggressive arm (n= 69)	Conservative arm (n=71)	
Source of infection			
- Lung – no (%)	35 (44.9)	39 (45.9)	
- Abdomen – no (%)	16 (20.5)	23 (27.1)	
- Microbiologically confirmed - no (%)	60 (87)	58 (81.7)	
- ATB therapy was adequate – no (%)	54 (78.3)	58 (81.7)	
- Number of febrile episodes – median (IQR)	3 (4)	3 (4)	
Temperature during febrile episodes - °C	<b>38.6±0.2</b>	<b>38.8±0.3</b>	*
Total duration of febrile episodes in hours - median (IQR)	<b>12 (37)</b>	<b>34 (86.5)</b>	*
Ibuprofen was used – no (%)	<b>56 (81.2)</b>	<b>41 (57.7)</b>	*
Total dose of NOR in mg/kg – median (IQR)	0.1 (0.69)	0.21 (0.64)	
Cumulative fluid balance in milliliters - median (IQR)	<b>3600 (2720)</b>	<b>4980 (4600)</b>	*

# Výsledky v COVERSEP trial ...



**Table 3. Study endpoints:**

# Výsledky v COVERSEP trial ...



**Table 3. Study endpoints: SOFA<sub>sum</sub> - median (IQR)**

Endpoints	Aggressive arm (n=69)	Conservative arm (n=71)	P value
<b>Primary endpoint:</b>			
SOFA <sub>sum</sub> score on the day of RND	9 (6)	10 (8)	0.35
SOFA <sub>sum</sub> score on day 3	8 (9.5)	9 (6)	0.27
SOFA <sub>sum</sub> score on day 7	8.5 (7.5)	6 (5) <sup>(*)</sup>	0.03

... SOFA<sub>sum</sub> bolo **v Agresívnom ramene** na 7 deň **významne vyššie**

# Výsledky v COVERSEP trial ...



**Table 3. Study endpoints: SOFA<sub>sum</sub> - median (IQR)**

Endpoints	Aggressive arm (n=69)	Conservative arm (n=71)	P value
<b>Primary endpoint:</b>			
SOFA <sub>sum</sub> score on the day of RND	9 (6)	10 (8)	0.35
SOFA <sub>sum</sub> score on day 3	8 (9.5)	9 (6)	0.27
SOFA <sub>sum</sub> score on day 7	8.5 (7.5)	6 (5) <sup>(*)</sup>	0.03

... **SOFA<sub>sum</sub>** bolo **v Agresívnom ramene** na 7 deň **významne vyššie**

... len **v Konzervatívnom ramene** bol zaznamenaný **významný pokles**  
**SOFA<sub>sum</sub>** (day 7 versus day of RND)

# Výsledky v COVERSEP trial ...



**Table 3. Study endpoints: LACTATE - median (IQR) ...**

Endpoints	Aggressive arm (n=69)	Conservative arm (n=71)	P value
<b>Secondary endpoints:</b>			
Lactate level on the day of RND	1.4 (1)	1.5 (1.2)	0.48
Lactate level on day 3	1.1 (0.9) <sup>(*)</sup>	1.1 (0.6) <sup>(*)</sup>	0.80
Lactate level on day 7	1.5 (0.9)	1.1 (0.4) <sup>(*)</sup>	0.01

... **Laktát** bol **v Agresívnom ramene** na 7 deň **významne vyšší**

# Výsledky v COVERSEP trial ...



**Table 3. Study endpoints: LACTATE - median (IQR) ...**

Endpoints	Aggressive arm (n=69)	Conservative arm (n=71)	P value
<b>Secondary endpoints:</b>			
Lactate level on the day of RND	1.4 (1)	1.5 (1.2)	0.48
Lactate level on day 3	1.1 (0.9) <sup>(*)</sup>	1.1 (0.6) <sup>(*)</sup>	0.80
Lactate level on day 7	1.5 (0.9)	1.1 (0.4) <sup>(*)</sup>	0.01

... **Laktát** bol **v Agresívnom ramene** na 7 deň **významne vyšší**

... len **v Konzervatívnom ramene** bol zaznamenaný **významný pokles Laktátu** (day 7 versus day of RND)

... v ostatných sekundárnych endpoints (**PCT, IL-6, ScvO2**) neboli zistené významné rozdiely



# Výsledky v COVERSEP trial ...



**Table 3. Study endpoints: TERTIARY ENDPOINTS ...**

Endpoints	Aggressive arm (n=69)	Conservative arm (n=71)	P value
<b>Tertiary endpoints:</b>			
Length of mechanical ventilation in hours	207.8 (290.5)	237.3 (328.1)	0.55
Length of ICU stay in days	12 (16)	14 (17)	0.44
Length of hospital stay in days	26 (31)	23 (17)	0.52
ICU mortality – no (%)	15 (21.7)	15 (21.1)	0.99
In-hospital mortality – no (%)	17 (24.6)	17 (23.9)	0.99

... v terciárných endpoints neboli zistené žiadne rozdiely

# Záver č.1. z COVERSEP trial ...



**Tlmenie horučky** v skupine septických pacientov **bez anamnézy kardiorespiračného postihnutia** **vedie k horšiemu SOFA skóre** na 7 deň po RND

# Riziko skreslenia SOFA skóre ...



**Tlmenie horučky** v skupine septických pacientov **bez anamnézy kardiorespiračného postihnutia** **vedie k horšiemu SOFA skóre** na 7 deň po RND

Reálny vývoj SOFA skóre **od dňa RND po deň 7** bude logicky zachytený **LEN** v podskupine pacientov **s dĺžkou pobytu na KARIM 7 a viac dní ...**

Dáta pacientov, ktorí opustili štúdiu **pred dňom 7** môžu totiž vývoj SOFA skóre **skresliť ...**

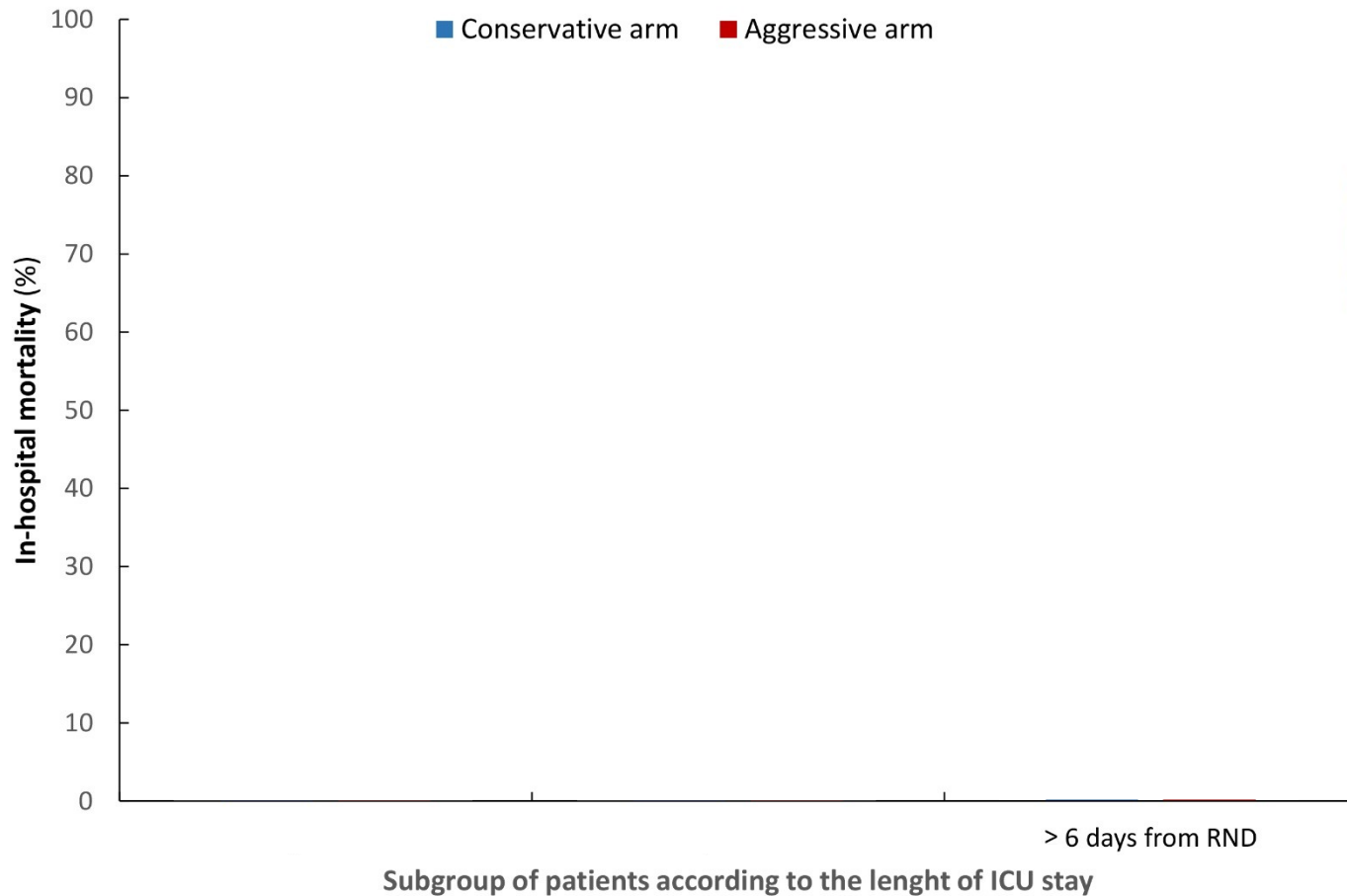


# „Povolená“ manipulácia s dátami ...

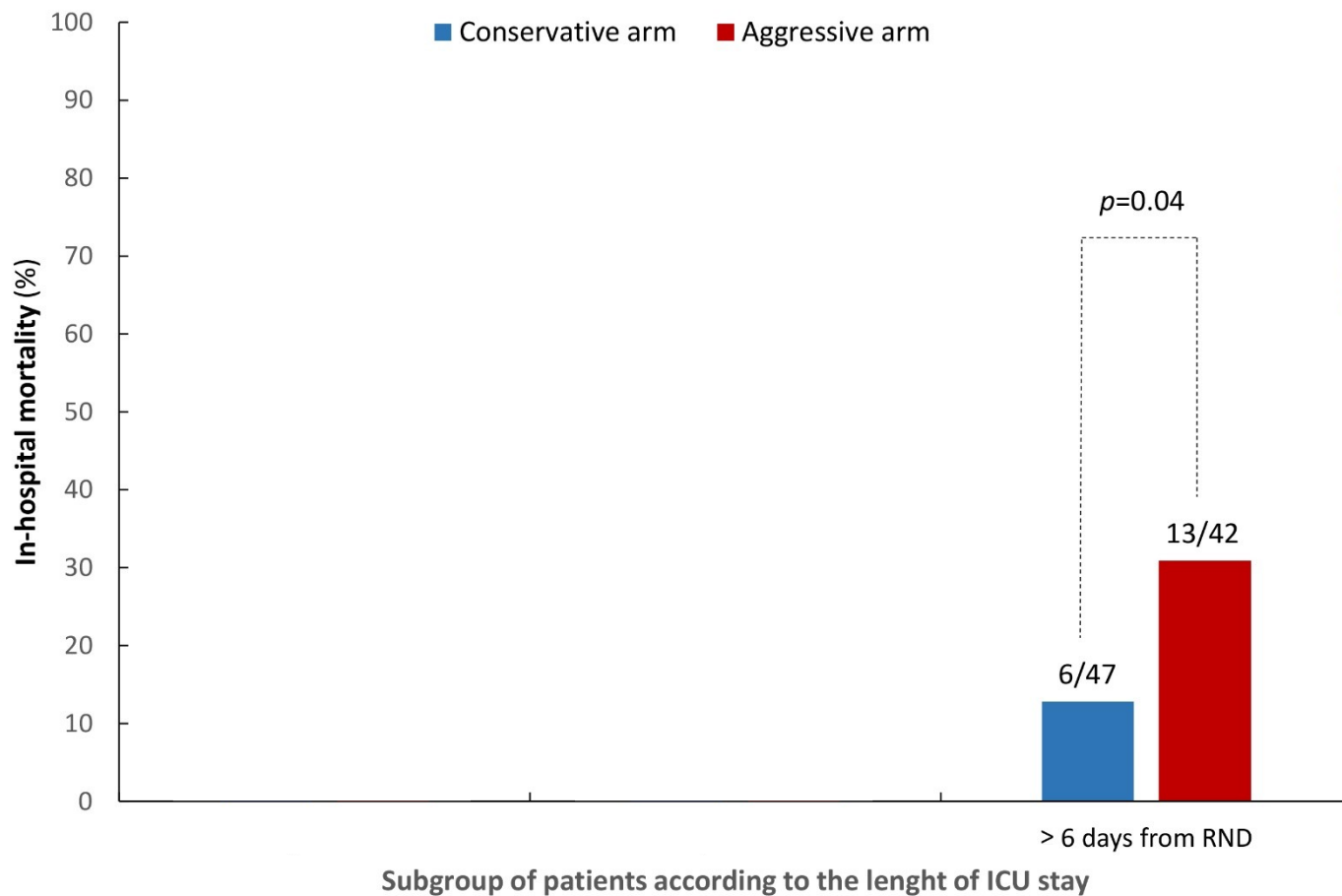


- **vyradili** sme pacientov s dĺžkou hospitalizácie **menej ako 7 dní**
- po **vyradení pacientov** s dĺžkou pobytu na KARIM **menej ako 7 dní** nám zostalo:
  - **42** pacientov v **agresívnom ramene**
  - **47** pacientov v **konzervatívnom ramene**

# „Povolená“ manipulácia s dátami ...



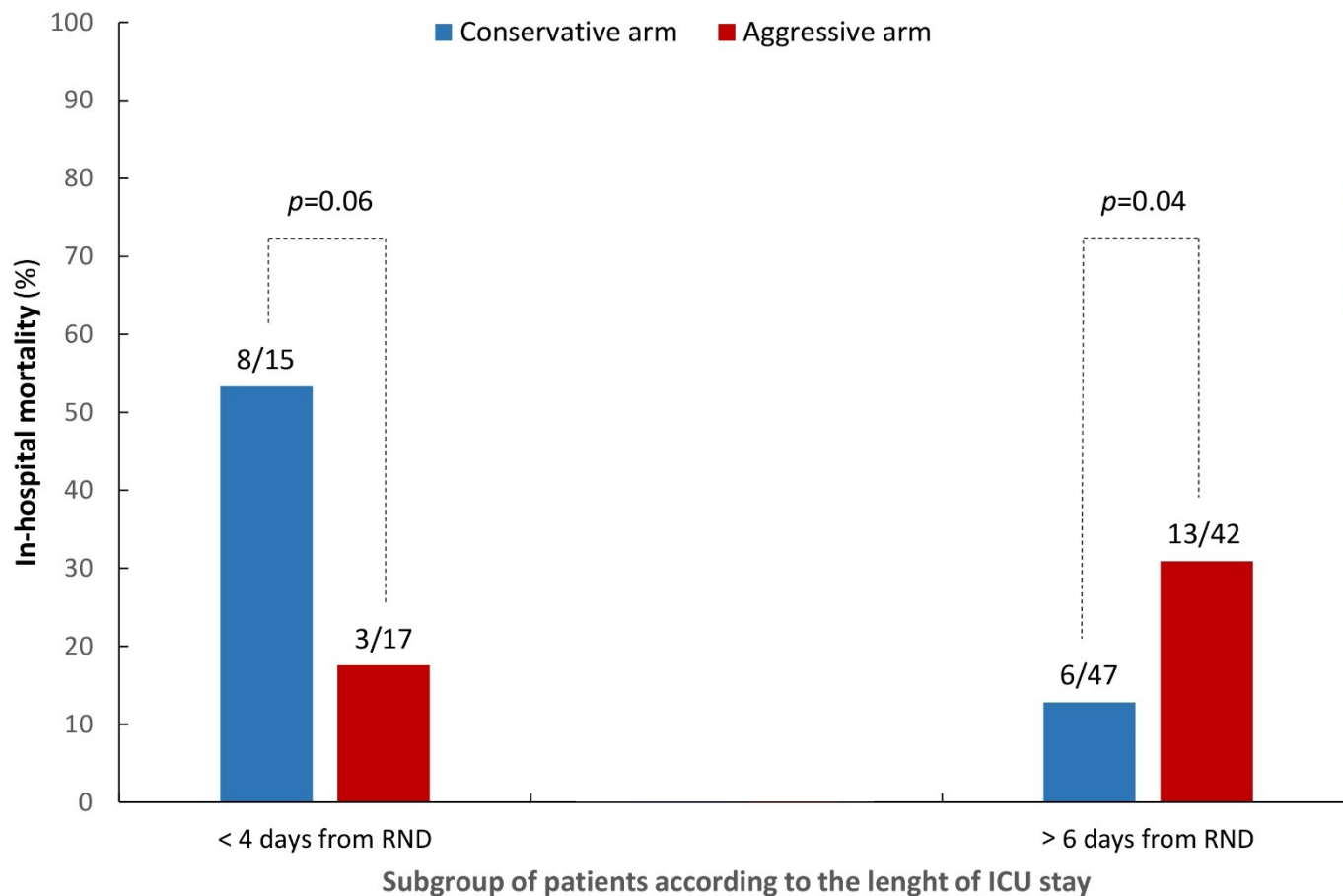
# „Povolená“ manipulácia s dátami ...



# „Povolená“ manipulácia s dátami ...



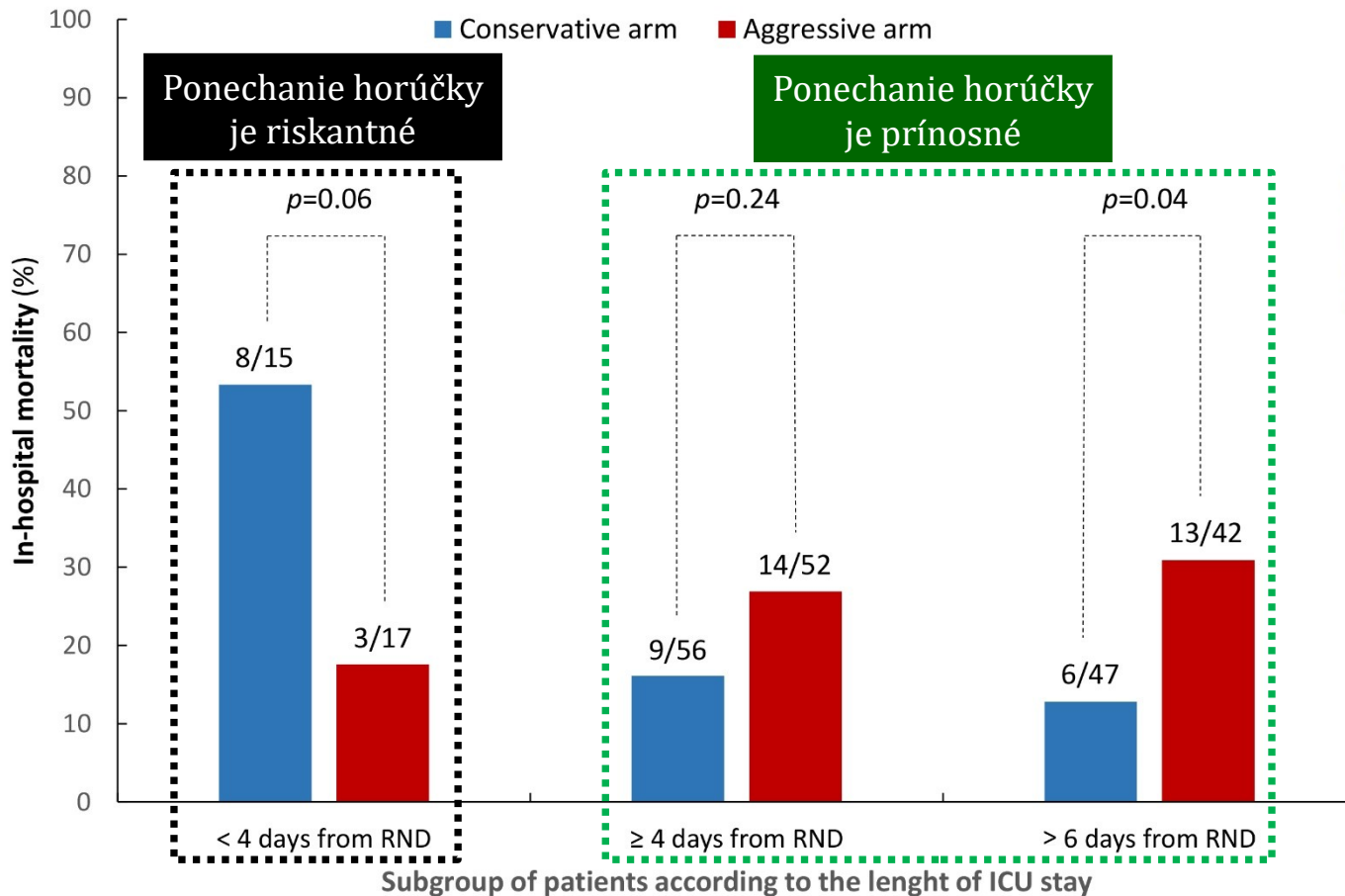
Manipulácia s horúčkou môže mať v „septickej trajektorii“ pacienta  
**PROTICHODNÉ DÔSLEDKY**



# „Povolená“ manipulácia s dátami ...



Manipulácia s horúčkou môže mať v „septickej trajektorii“ pacienta  
**PROTICHODNÉ DÔSLEDKY**





## Záver č.2. z COVERSEP trial ...



Zdá sa, že dôležitejšou otázkou než  
„ČI TLMIŤ, ALEBO NETLMIŤ HORÚČKU u septických  
pacientov“, je otázka

**KEDY U NICH HORÚČKU TLMIŤ A KEDY NIE**



# COLOURS OF SEPSIS

OSTRAVA 2022 / 24th

SEVERE SEPSIS

---

JANUARY 24 - 28, 2022, CLARION CONGRESS HOTEL OSTRAVA

[www.coloursofsepsis.cz](http://www.coloursofsepsis.cz)