

# Antimikrobiální léčba u kritických stavů - kde děláme chyby???

V. Adámková

Klinická mikrobiologie a ATB centrum 1. LF UK a VFN, Praha

„Inteligentní lidé se snaží problémy řešit,  
geniální se je snaží nedělat!“

Albert Einstein (1879–1955)

# Nejčastější chyby při užívání ATB

- Pozdní zahájení ATB terapie u sepsy
- Nasazení ATB před odběrem klinického materiálu
- Kontaminace HK, či nedostatečné odběry
- Zbytečně dlouho nasazená ATB
- Bludné změny ATB při nelepším se klinickým stavu
- Neadekvátní dávky
- Špatná volba iniciálního ATB
- Nerespektování průniku do tkání
- Nezvážení toxicity či lékových interakcí
- Polyfarmacie

„Téměř každý člověk umírá na své léky, nikoliv na svoji nemoc.“

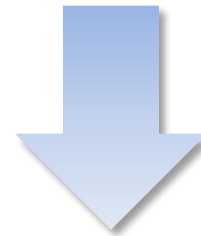
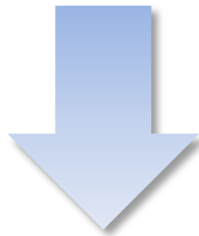
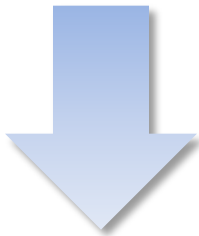
Molière (1622–1673)

# Konsekvence nevhodného používání ATB: „civilní ztráty“

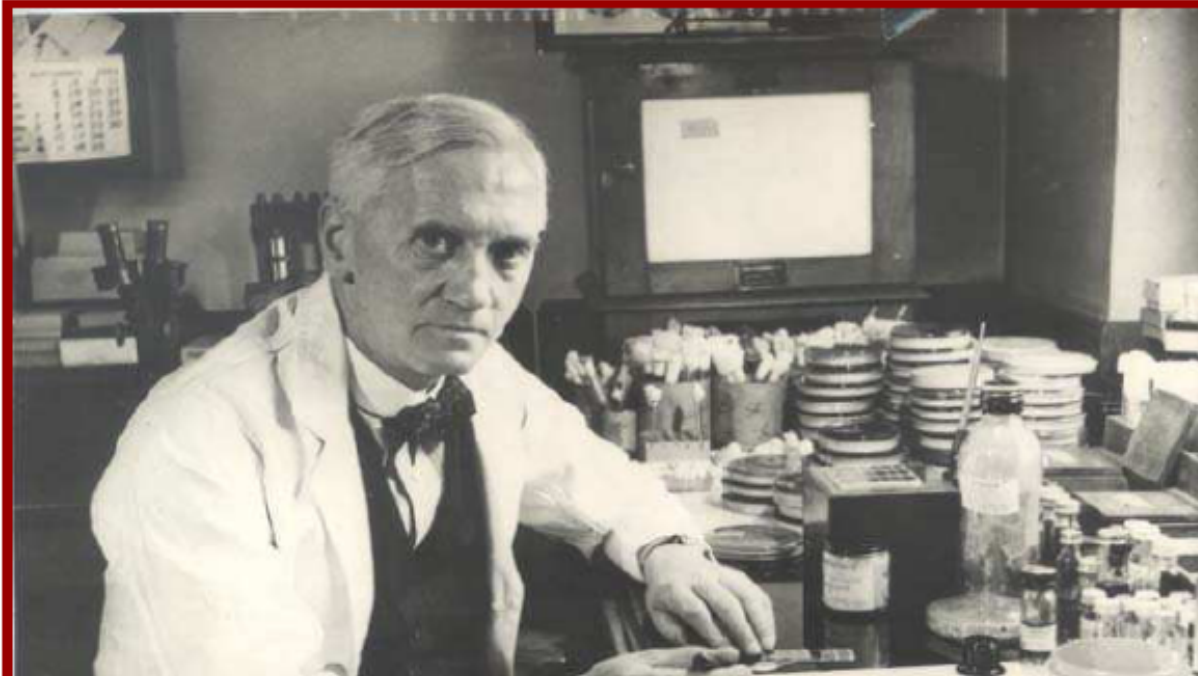
**Nadměrné  
užívání**

**Nevhodné  
užívání**

**Poddávkování**



- **„Civilní ztráty“**
  - **Selekce multirezistentních kmenů**
  - **Infekce vyvolané MDR patogeny**
  - **Mykotické superinfekce**
  - **CDI**



**“It is not difficult to make microbes resistant to penicillin ....**

**.... The time may come when penicillin can be bought by anyone in the shops.** Then there is the danger that the ignorant man may easily underdose himself and by exposing his microbes to non-lethal quantities of the drug make them resistant.”

*Alexander Fleming's Nobel Lecture, 1945*

# Trendy a současné problémy rezistence

- Ne ESKAPE, ale ESCAPE!!!
- ***Enterococcus faecium***
- ***Staphylococcus aureus***
- ***Clostridium difficile***
- ***Acinetobacter baumannii***
- ***Pseudomonas aeruginosa***
- ***Enterobacteriaceae***

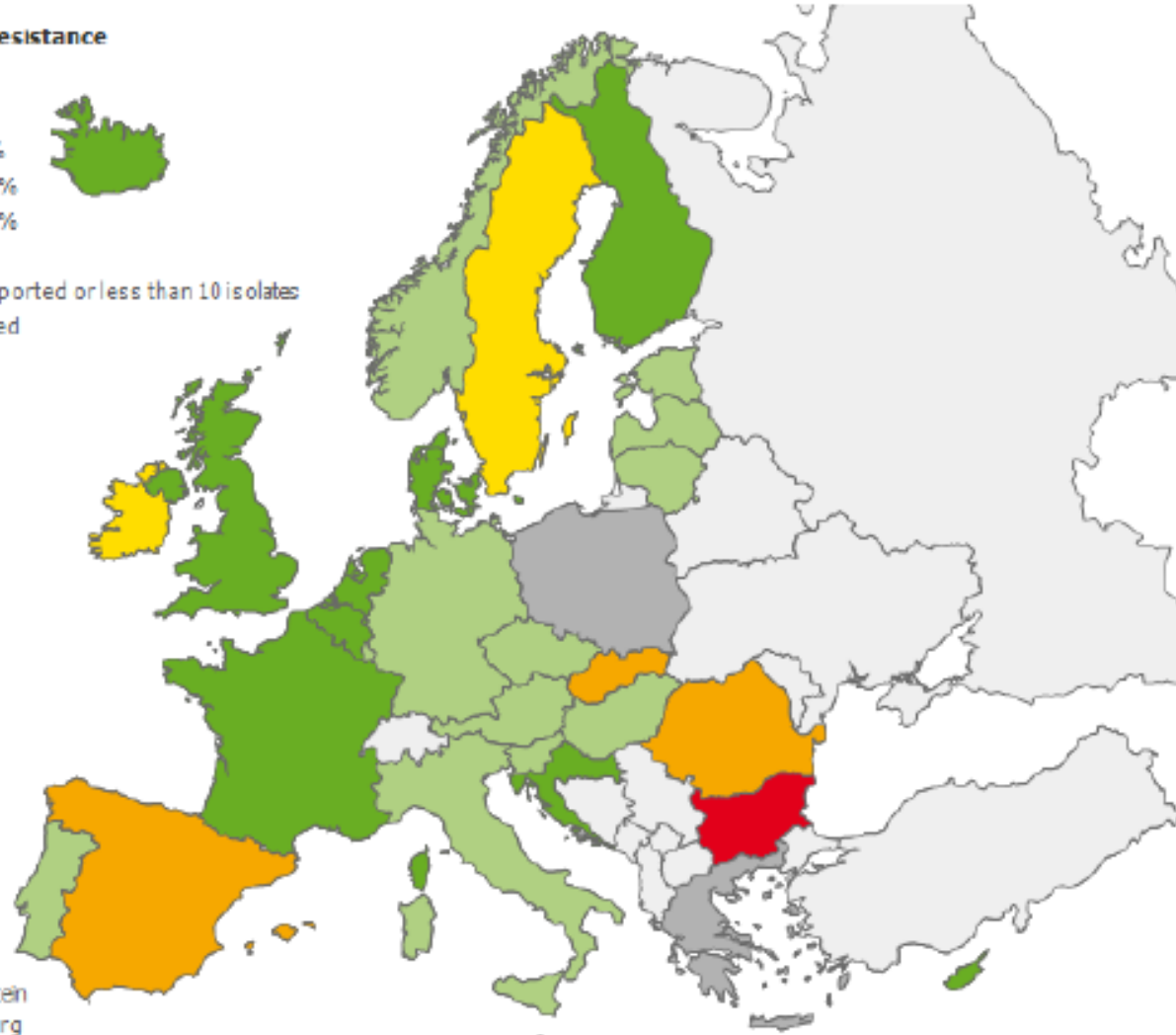
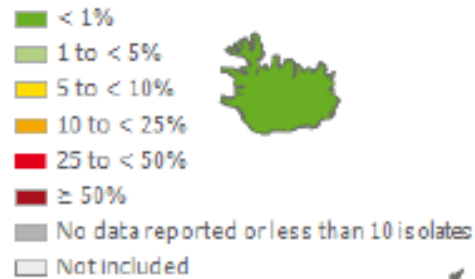
- "ESKAPE" patogeny:

- *Enterococcus faecium*
- *Staphylococcus aureus*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Acinetobacter baumannii*
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Enterobacter spp.*



# Proportion of Penicillins Resistant (R) *Streptococcus pneumoniae* Isolates in Participating Countries in 2014

## Percentage resistance



■ Liechtenstein  
■ Luxembourg  
■ Malta

(C) ECDC/Durfee/TESSy

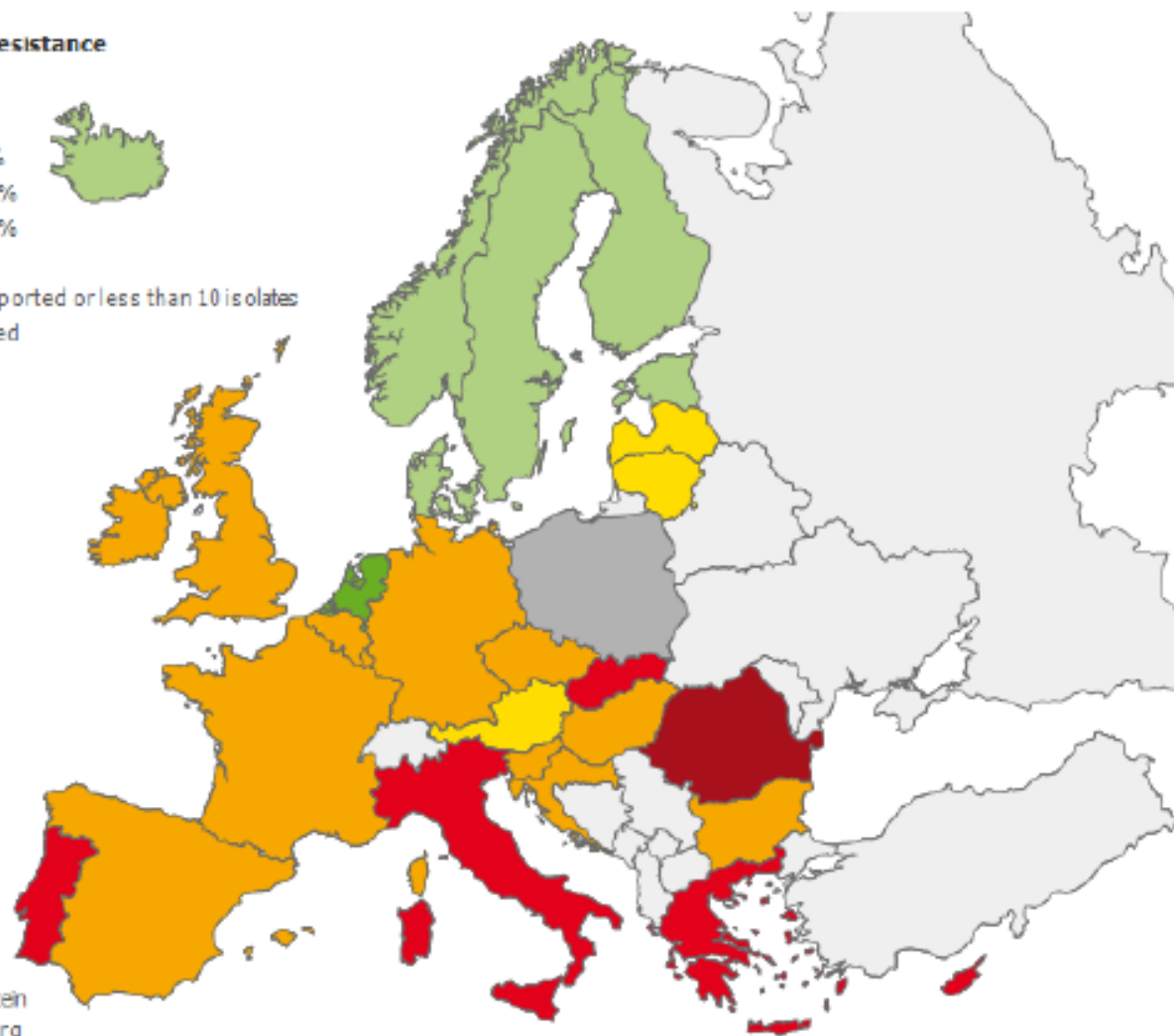


# Proportion of Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) Isolates in Participating Countries in 2014

## Percentage resistance

- < 1%
- 1 to < 5%
- 5 to < 10%
- 10 to < 25%
- 25 to < 50%
- ≥ 50%
- No data reported or less than 10 isolates
- Not included

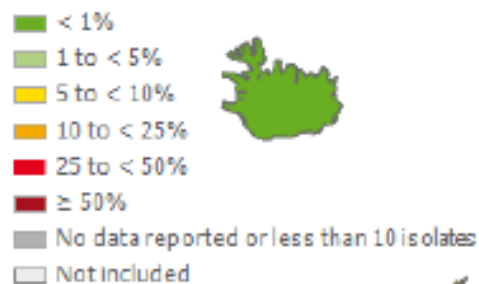
- Liechtenstein
- Luxembourg
- Malta



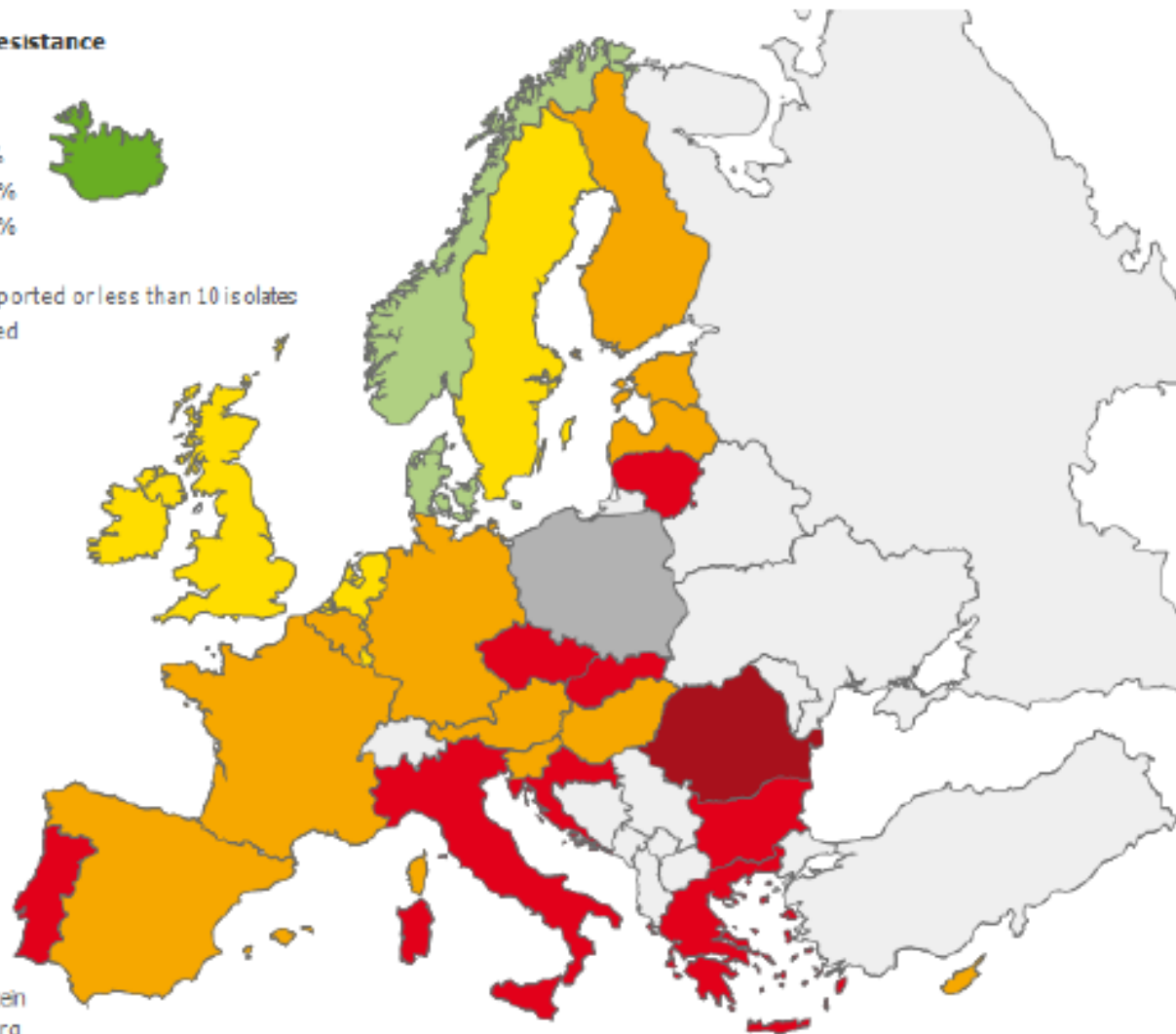
(C) ECDC/Dundee/TESSy

# Proportion of Fluoroquinolones Resistant (R) *Pseudomonas aeruginosa* Isolates in Participating Countries in 2014

## Percentage resistance



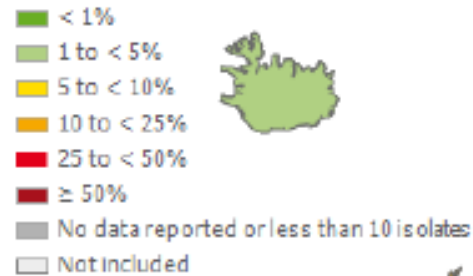
- Liechtenstein
- Luxembourg
- Malta



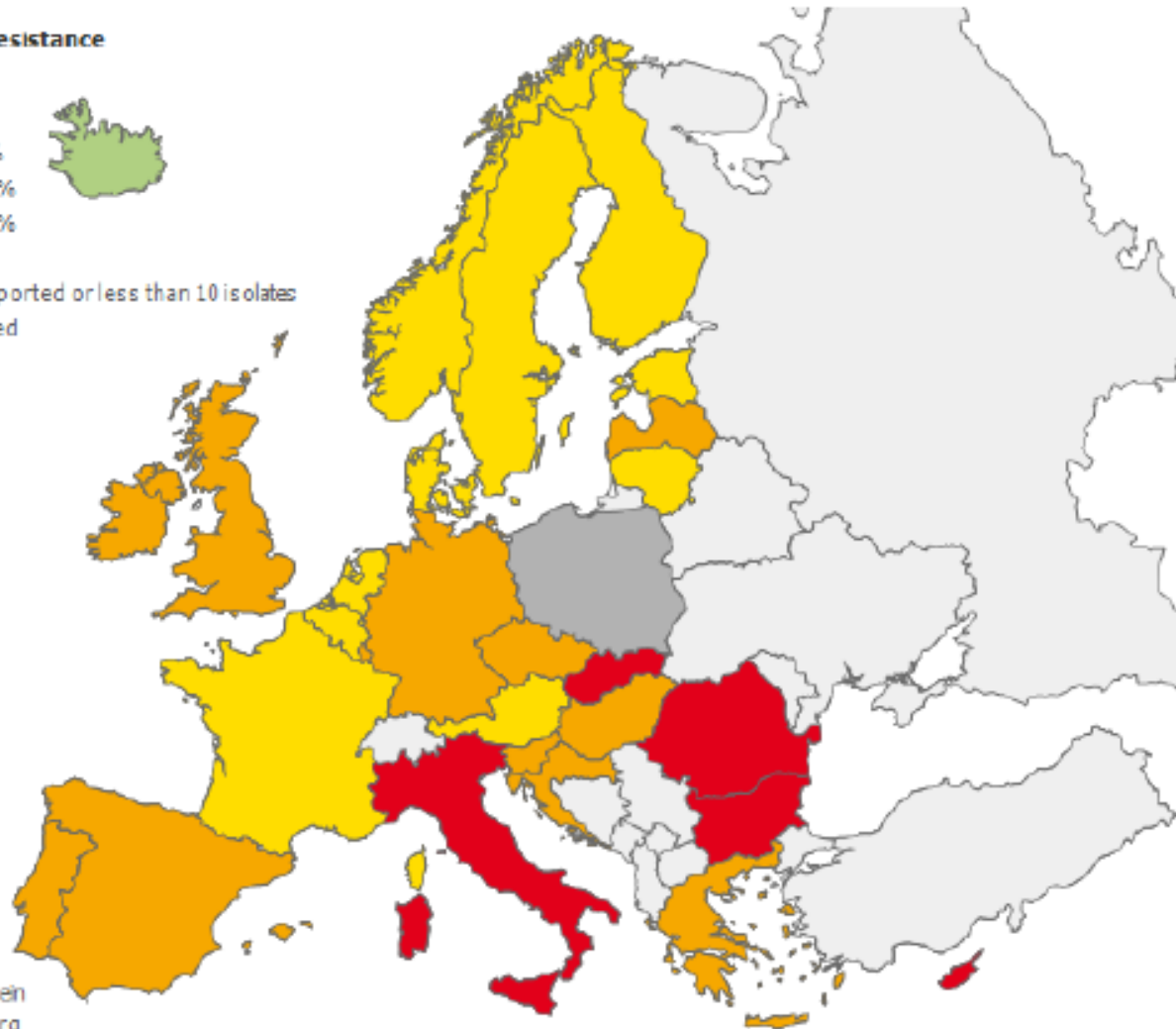
(C) ECDC/Dunee/TESSy

# Proportion of 3rd gen. cephalosporins Resistant (R) *Escherichia coli* Isolates in Participating Countries in 2014

## Percentage resistance



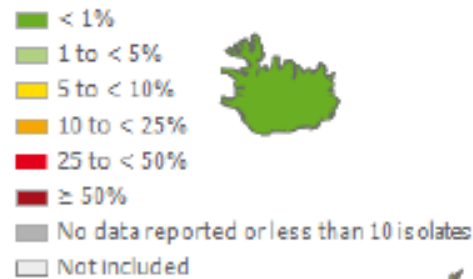
- Liechtenstein
- Luxembourg
- Malta



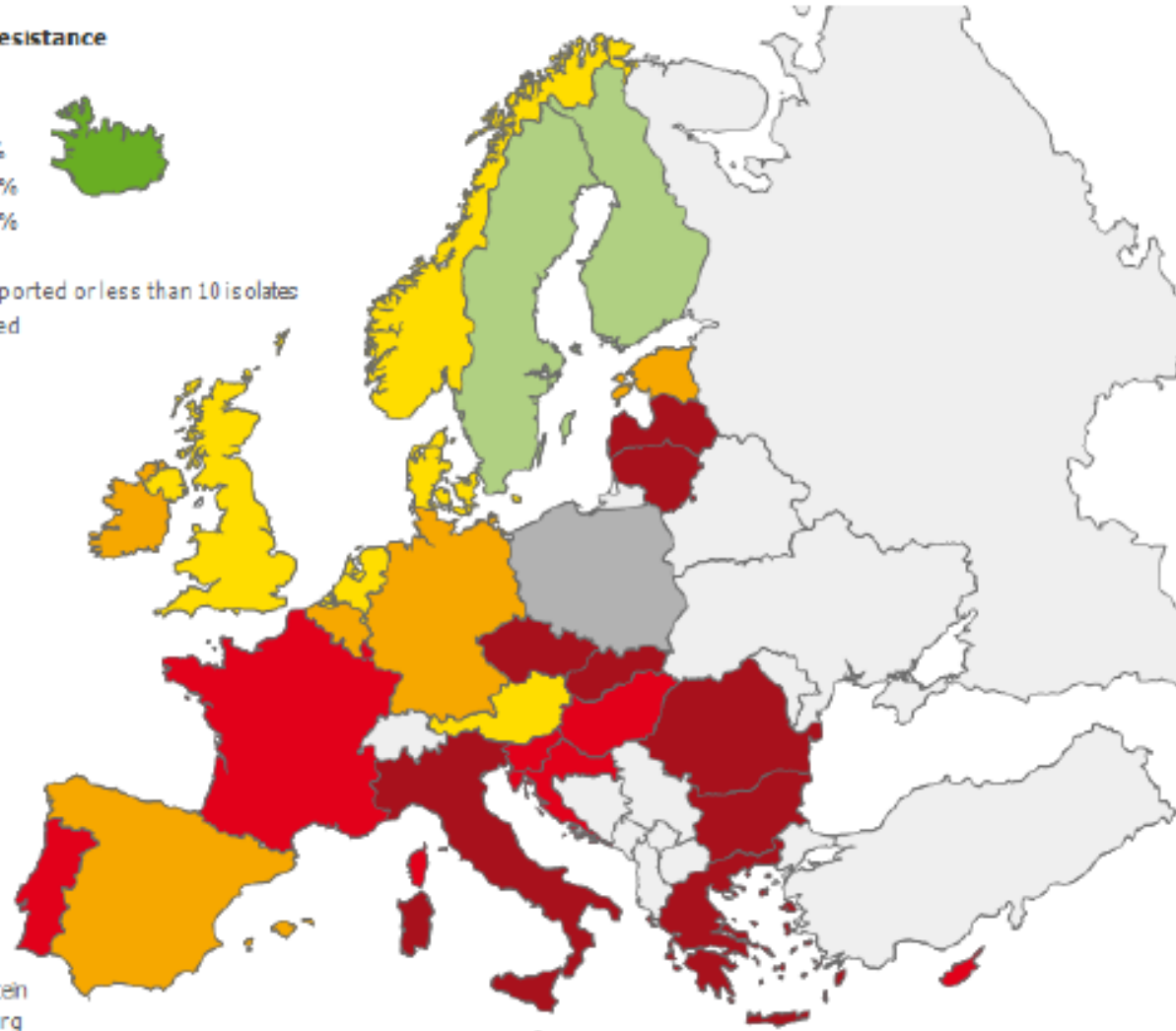
(C) ECDC/Dunfee/TB5y

# Proportion of 3rd gen. cephalosporins Resistant (R) *Klebsiella pneumoniae* Isolates in Participating Countries in 2014

## Percentage resistance



■ Liechtenstein  
■ Luxembourg  
■ Malta



(C) ECDC/Durand/TESSy

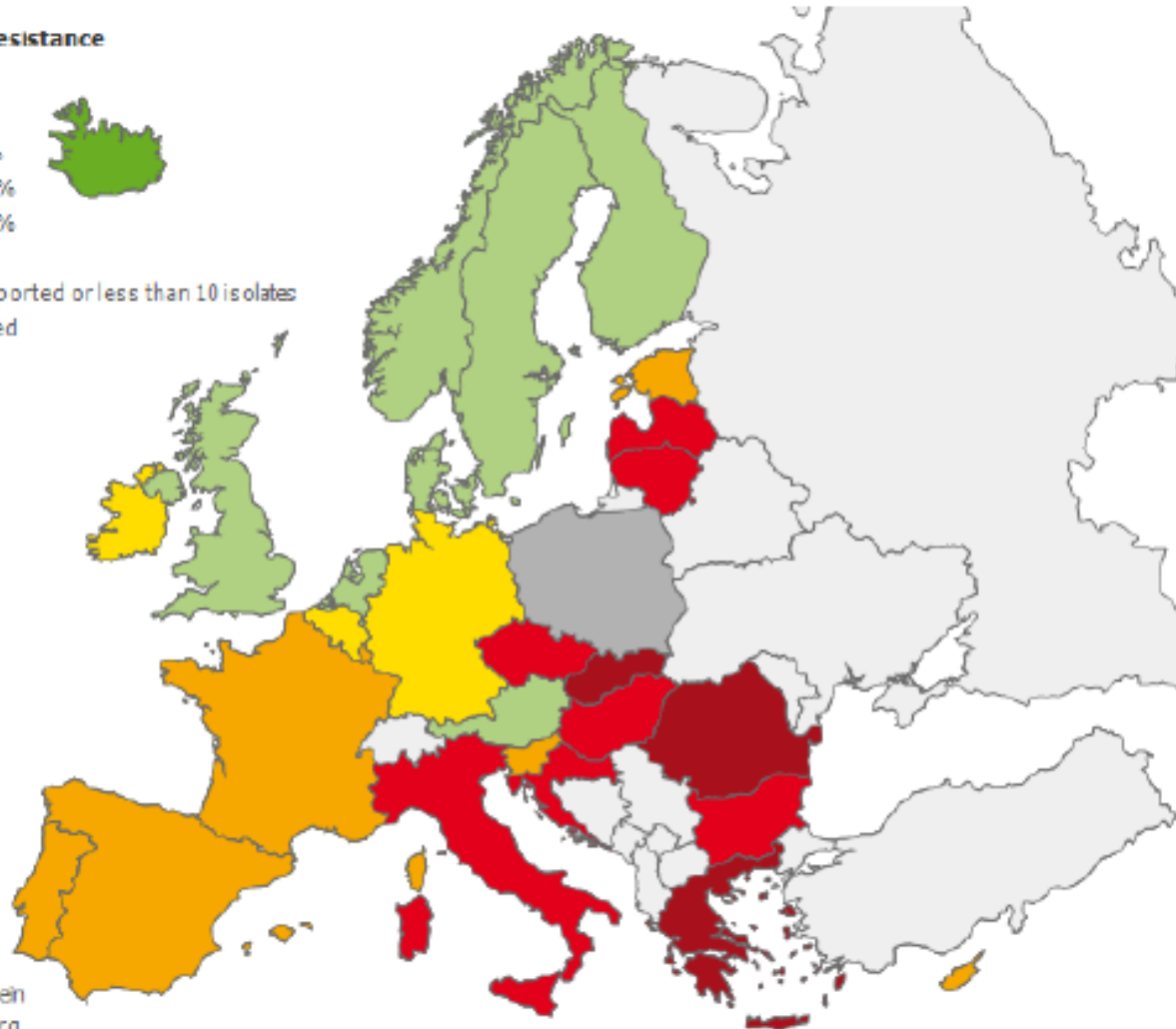


# Multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* Isolates in Participating Countries in 2014 (Resistant to Third-generation Cephalosporins, Fluoroquinolones and Aminoglycosides)

## Percentage resistance

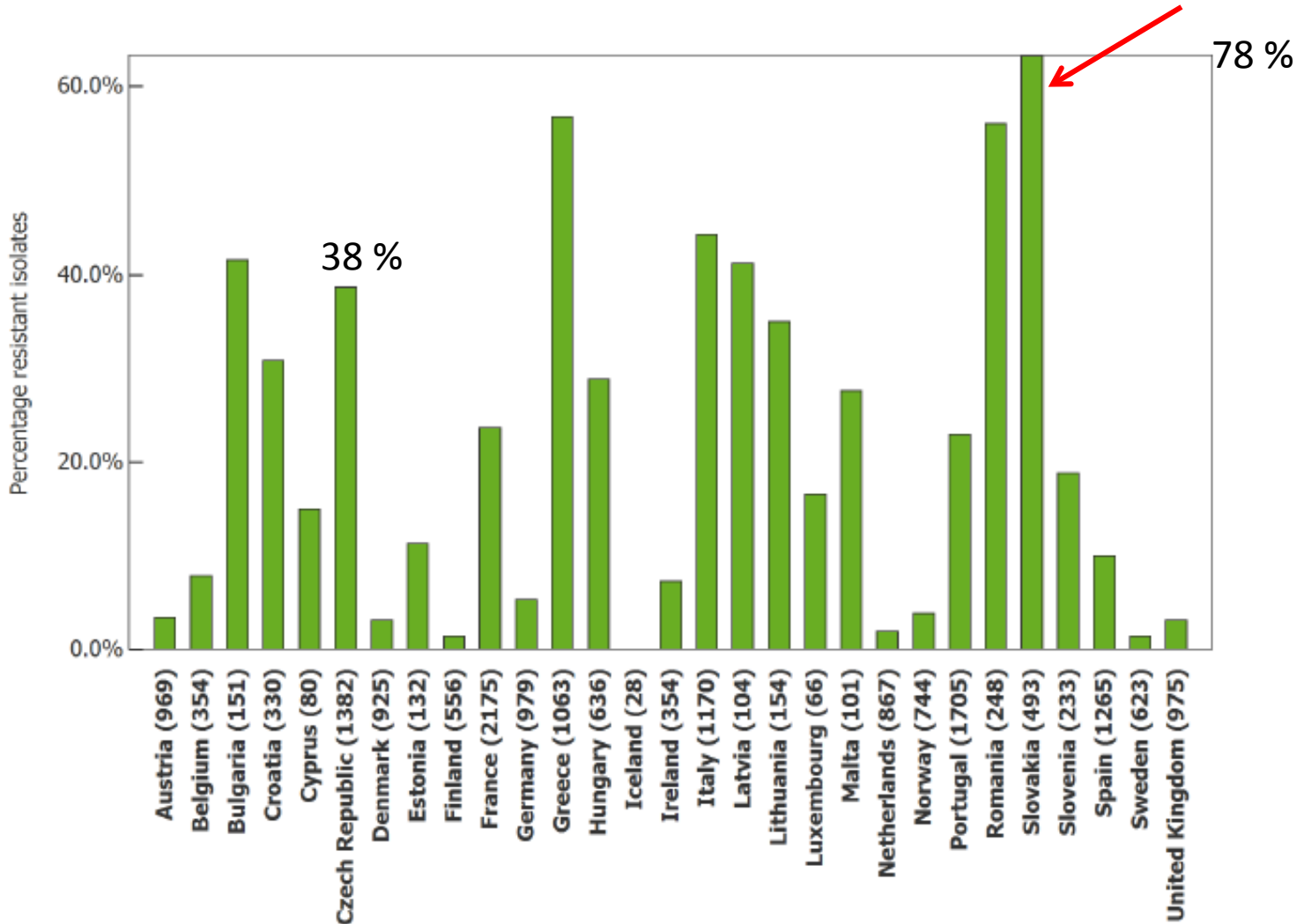
- < 1%
- 1 to < 5%
- 5 to < 10%
- 10 to < 25%
- 25 to < 50%
- ≥ 50%
- No data reported or less than 10 isolates
- Not included

- Liechtenstein
- Luxembourg
- Malta



(C) ECDC/Dundee/TESSy

# Multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* Isolates in Participating Countries in 2014 (Resistant to Third-generation Cephalosporins, Fluoroquinolones and Amin)



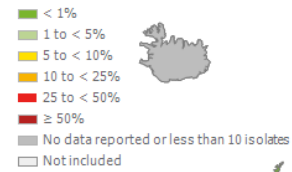
## KPC 2005

### Percentage resistance



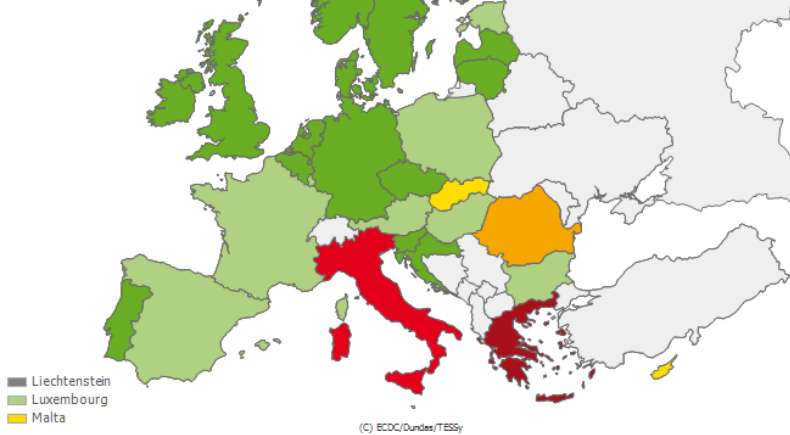
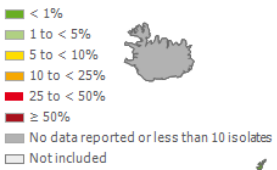
## KPC 2011

### Percentage resistance



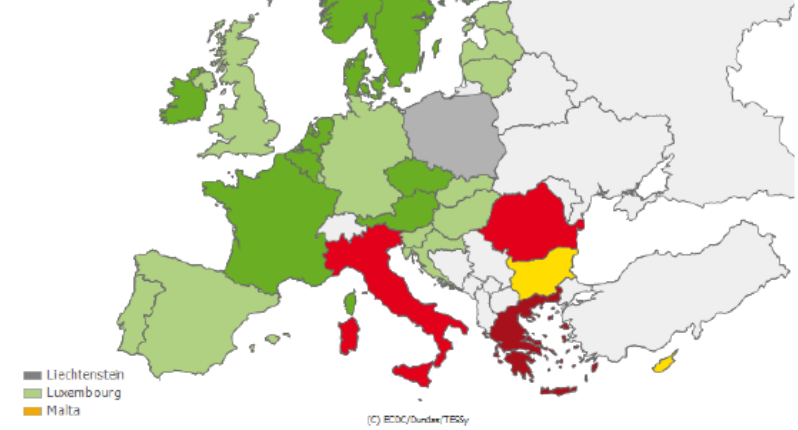
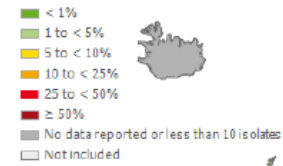
## KPC 2012

### Percentage resistance

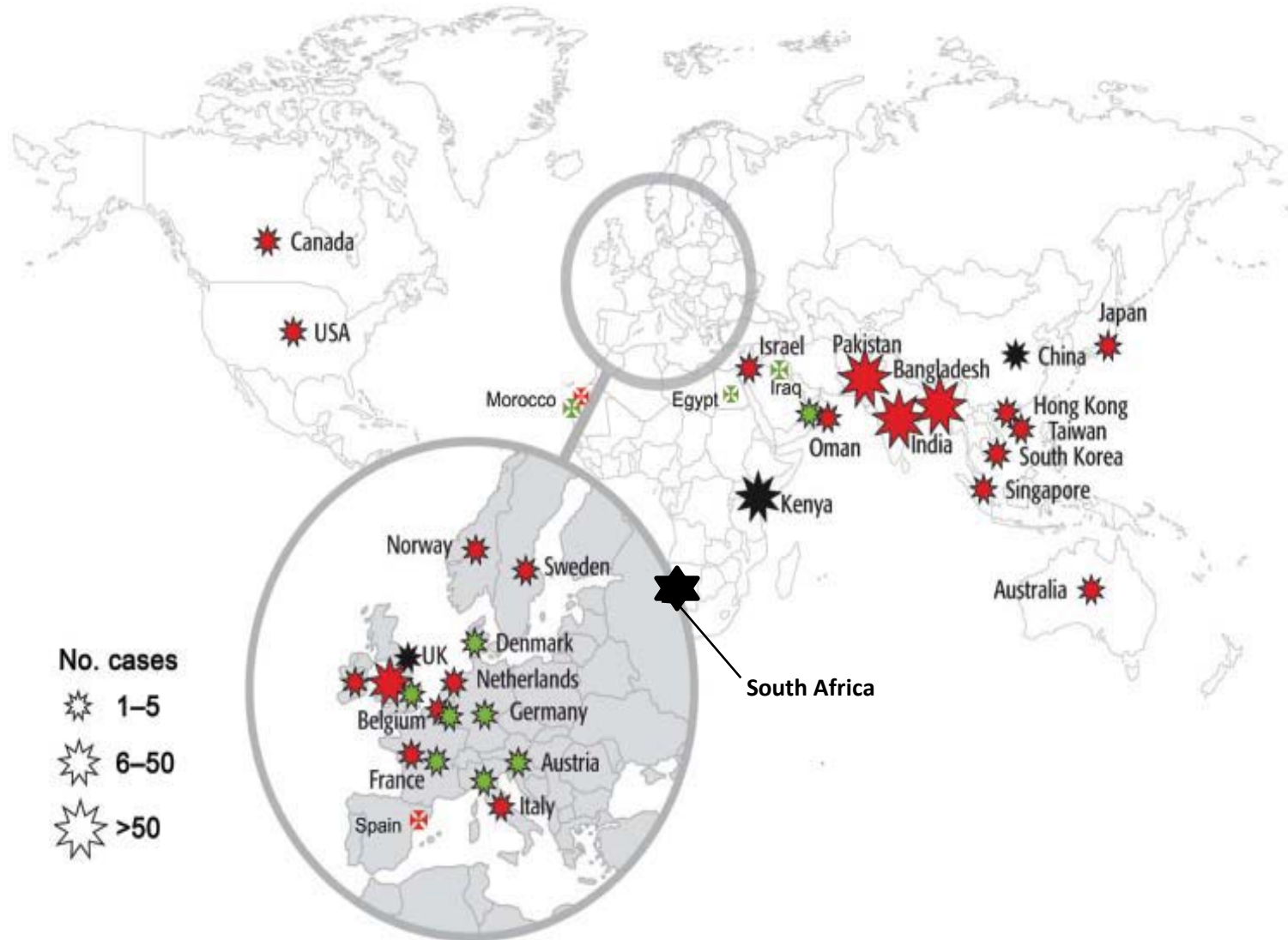


## KPC 2014

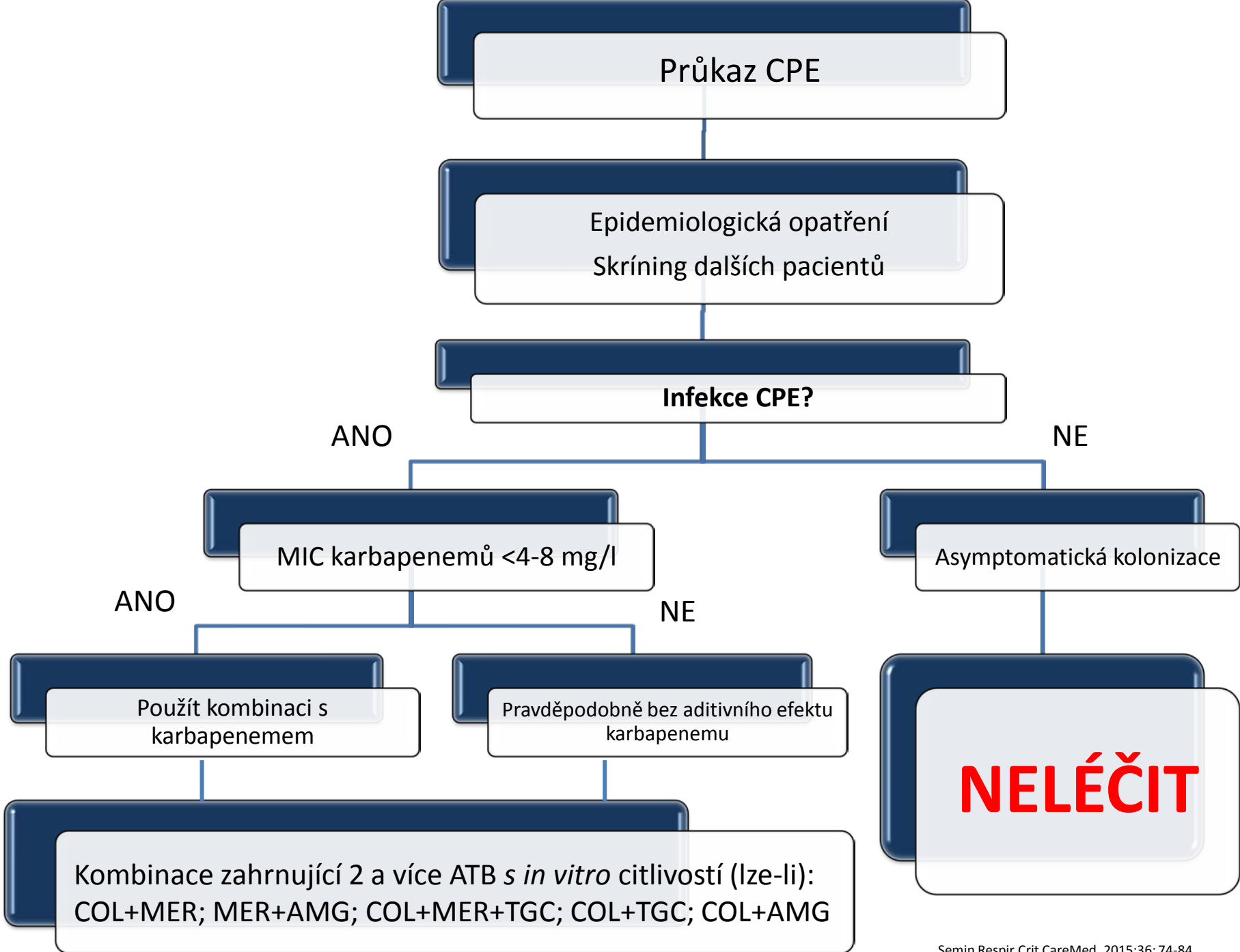
### Percentage resistance



# Globální šíření NDM-produkujících bakterií







„Pravda o přírodě je silnější a obhájí se sama.“

Albert Einstein (1879–1955)

rezi  
dříve

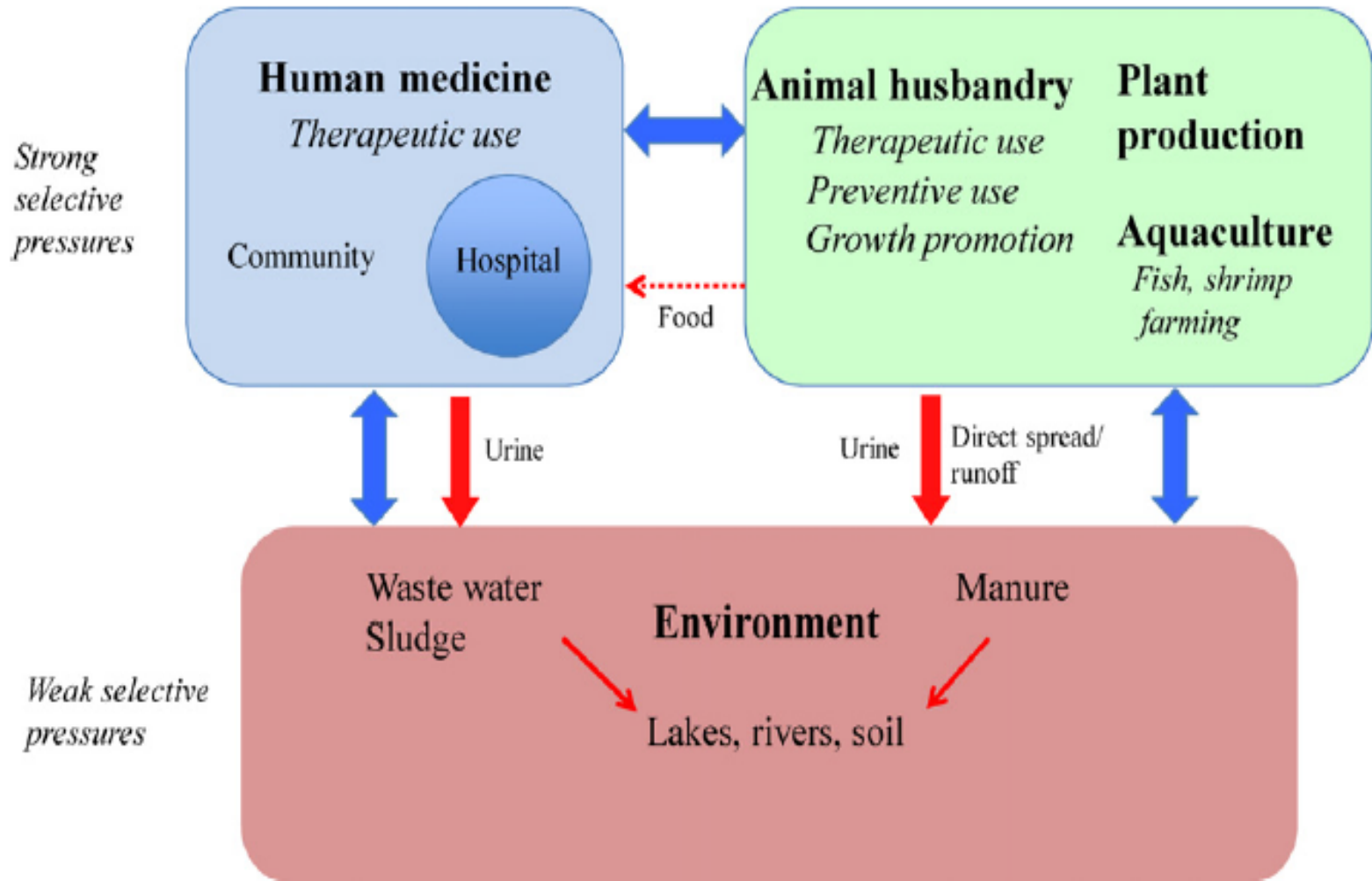
Antibiotika dramaticky urychlila  
diverzifikaci genů rezistence a selekci  
mnoha různých účinných variant.

oužívání  
ATB

ko

...ale

# Pohyb rezistentních bakterií (modře) a ATB (červeně)



# Antibiotic Resistance Is Prevalent in an Isolated Cave Microbiome

Kirandeep Bh  
Michael D. Jo

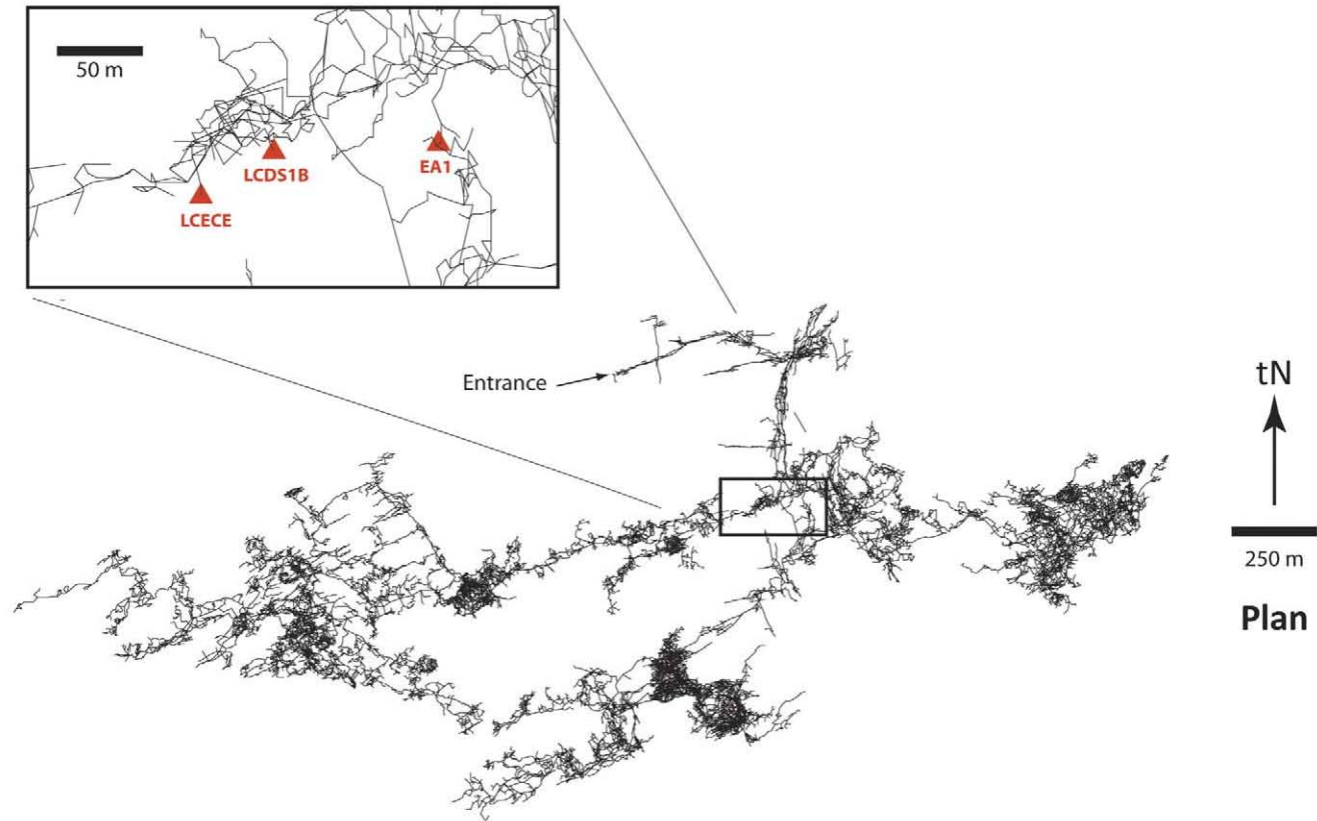
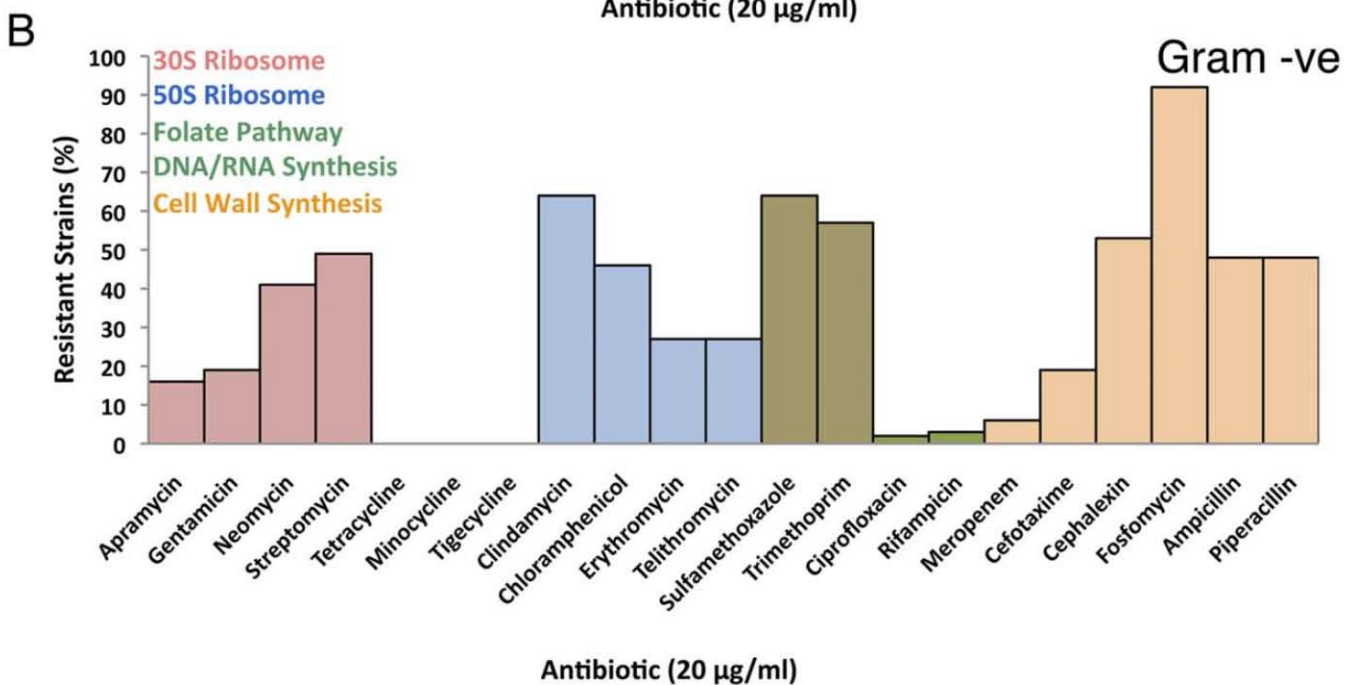
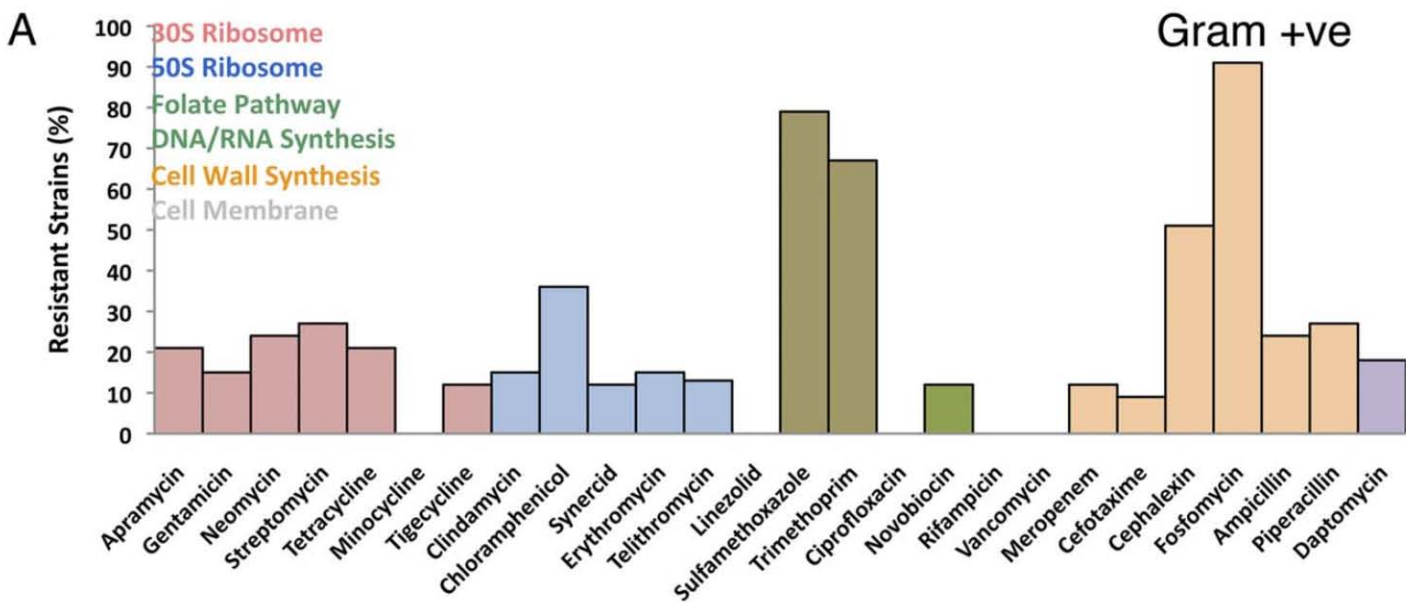


Figure 1. Plan and profile maps of Lechuguilla Cave, Carlsbad Caverns National Park, New Mexico. The sites where microbial strains were collected (LCECE, LCDS1 and LCEA1) are shown relative to the entrance and depth. tN represents true North on the plan, while the profile has an exaggerated vertical profile of 1.56 .  
doi:10.1371/journal.pone.0034953.g001



**Zbytečně  
nasazená ATB**

**SELEKCE  
REZISTENCE**

**MYKOTICKÉ  
INFEKCE**

**CDI**

**MIKROBIOM??**

**Adekvátní ATB  
léčba**

**ÚZDRAVA**



- „Neexistuje jiná rozumná forma výchovy než být příkladem - nelze-li jinak, tedy odstrašujícím.“

Albert Einstein (1879–1955)



# Žena 1937

- Na chirurgické oddělení přijata 20. 12. s anamnézou bolestí břicha od 18. 12., intermitentně uvádí zimnici, třesavku
- Po nezbytné přípravě provedena 20. 12. urgentní operace - **zjištěn perforovaný vřed přední stěny pyloru cca 1,1 cm s nálezem difuzní peritonitidy s pablánami**

- výpotek z břicha zaslán ke kultivaci následující den, kde až 23. 12. byly kultivačně prokázány zcela ojediněle kvasinky



- identifikace a citlivost byly známy až 29. 12. jelikož laboratoř podrobná mykologická vyšetření neprovádí



- Po operaci následovala intenzivní péče na ARO
- Empiricky byl nasazen amoxicilin/kys. klavulanová 1, 2 g i. v. po 6 h., afebrilní.
- 22. 12. výměna amoxicilin/kys. klavulanová pro projevy alergického exantému a nahrazen cefuroximem 1,5 g i.v. v kombinaci s metronidazolem 500 mg i.v.

- 23. 12. došlo k elevaci CRP z 66 mg/l na 205 mg/l, což bylo považováno za běžný pooperační průběh; pro nález malé kvantity kvasinek z dutiny břišní byl empiricky, ještě před určením druhu kandidy přidán flukonazol 200 mg i.v. po 12 h ??
- po potvrzení leaku bylo přistoupeno k další akutní operační revizi - provedena resutura, plombáž, odebrán výpotek ke kultivaci, kde opět prokázány kvasinky v nízké kvantitě a nově po pomnožení vykultivovány *Pseudomonas aeruginosa* a *Enterococcus faecium*
- klinický stav byl hodnocen jako uspokojivý až do 28. 12.

- 28. 12. dochází k náhlému zhoršení stavu s projevy zmatenosti, neklidu, dezorientace, hypoxemie nutností UPV.
- CT břicha negativní, na plicích počínající známky ARDS, do terapie empiricky přidán Gentamicin 240 mg i.v. /24 h.
- Hladina CRP 167 mg/l, PCT 2,63 µg/l, leukocyty  $15 \times 10^9$ /l. Pátráno po zdroji infekce, odebrány hemokultivace, sekret z DCD, moč i sekret z drénu z břicha.

- 29. 12. již hlášena první pozitivní hemokultivace z předešlého večera, mikroskopicky verifikovány kvasinky!
- Na základě předpokladu korelace s peritonitidou, kde již v tuto chvíli z 20. a 23. 12. byla prokázána *Candida glabrata*
- **Začalo být pomýšleno na akutní diseminovanou kandidózu se zdrojem v břiše a pravděpodobně non-albicans kmenem.**
- Proto byl jednak extrahován čžk, vysazen flukonazol a jelikož „se nejednalo o neutropenickou pacientku, byl nahrazen voriconazolem“

????

- 30. 12. klinický stav pacientky nadále progredoval, CRP 171 mg/l, PCT 19,6 µg/l, leukocyty  $26 \times 10^9/l$ , pokračující projevy multiorgánového selhání
- Vzhledem k celkově se horšícímu stavu i vzhledem k dřívějším kultivačním nálezům byla provedena korekce ATB terapie – vysazen cefuroxim, metronidazol i gentamicin a podán ceftazidim 1 g i.v. po 8 h v kombinaci s vankomycinem 1 g i.v./24 h - dávky redukovány z důvodu renálního selhání

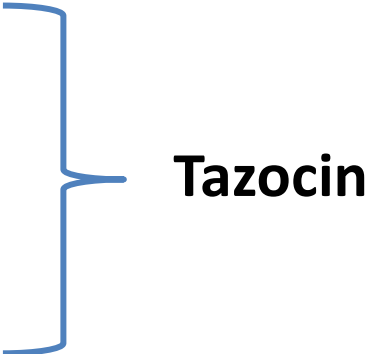
- Z odběrů hemokultur ze 31. 12. i 2. 1. **opět mikroskopický záchyt kvasinek**, v tuto chvíli již verifikovány kvasinky z hemokultivace z 29. 12., kdy potvrzeny 2 kmeny *C. glabrata* a *C. tropicalis*, citlivosti byly stále v rozpracovanosti. Byť byl zaznamenán pokles CRP, celkový klinický stav byl hodnocen nadále jako kritický s nejistou prognózou
- 3. 1. provedena změna antimykotické terapie a **vorikonazol byl vyměněn za anidulafungin**



- 5. 1. klinický stav bez jednoznačně pozitivního vývoje, ale CRP 46 mg/l, PCT 2,7 µg/l, přetrvává leukocytóza 35 x10<sup>9</sup>/l
- 9. 1. parametry zánětu: - CRP 37 mg/l, PCT 1,9 µg/l, leuko 23 x10<sup>9</sup>/l, břicho klidné, byl vysazen ceftazidim i vankomycin (podávány celkem 11 dnů).
- Avšak z hemokultur z 5. a 7. 1., prokázány mikroskopicky opět kvasinky.

- pozitivní hemokultivace ze dne 20. 1., kde mikroskopicky opět kvasinky
- CT břicha nepotvrdilo ani ohraničenou kolekci ani infiltraci
- **cžk** 20. 1. sice vyměněn, ale vzhledem k normalizaci CRP a celkově příznivému stavu **nebyl zaslán ke kultivaci**
- bez jakéhokoliv dalšího terapeutického zásahu se v následujících dnech zdravotní stav pacientky „neočekávaně“ lepší

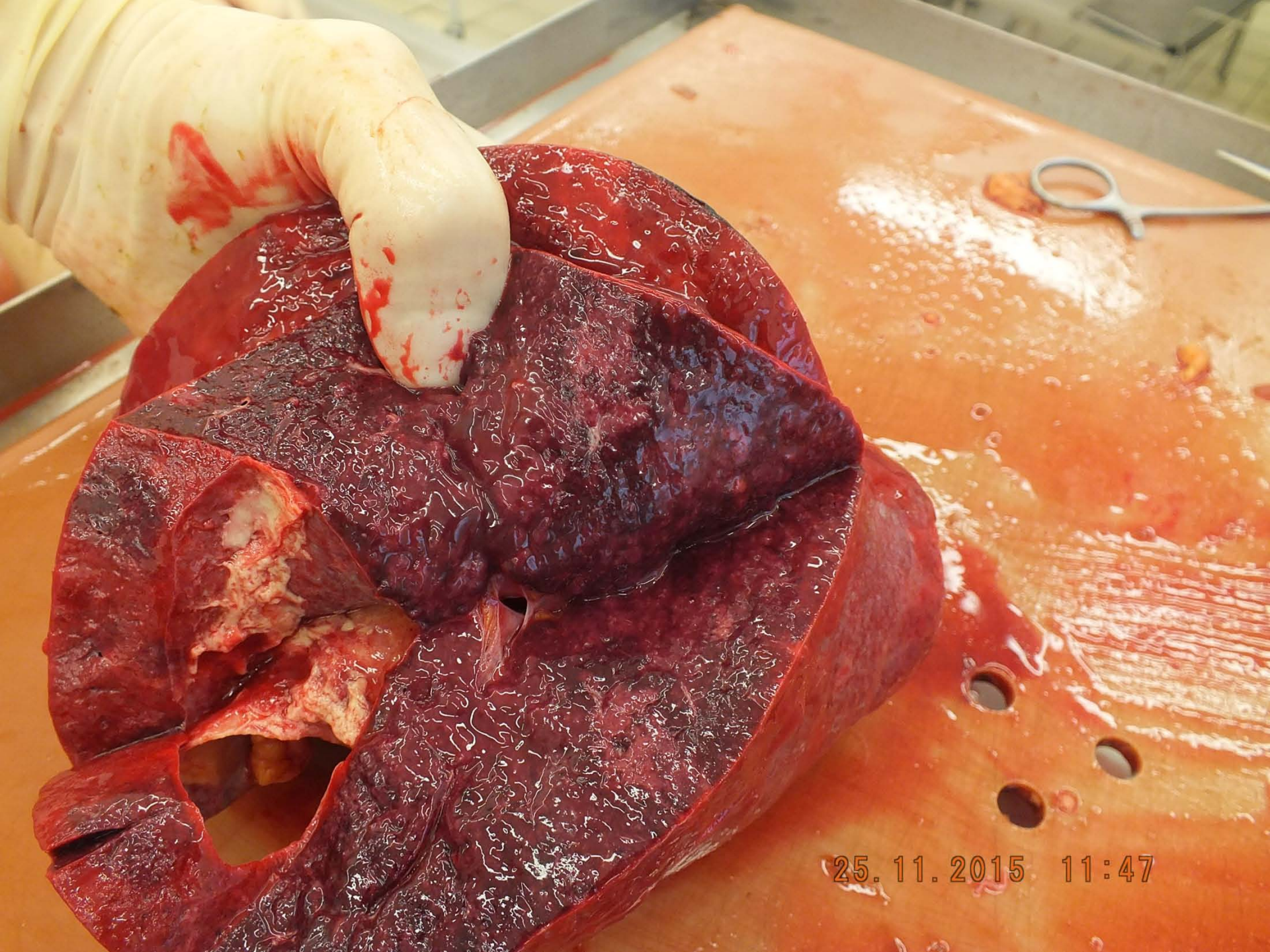
# Muž 1942

- 8/2015 – krvácení do GIT pro ca kardie žaludku
  - 4.11. gastrektomie; komplikace leakem v anastomóze
  - 12.11. zaveden jícnový stent
  - 19.11. opět klinické zhoršení
  - 20.11. dislokace stentu, revize
  - 22.11. poslechově nález na plicích, susp. mediastinitida?????? – nasazen MER ->šok
  - 23.11. překlad na ARO; přidán VAN; zahájena CRRT
  - 24.11. exitus
- 
- Tazocin

- **Při pitvě FS bylo zjištěno:**
- **Trombóza horní duté žíly, trombóza pravé stehenní žíly, perzistující oválné okénko srdce, stav po chirurg. odstranění žaludku pro nádor, nekróza levého jaterního laloku, stav po našíí tenkého střeva na jícen, vleklé městnání krve v játrech, infarkty sleziny, septická aktivace dřeně sleziny, výpotek v obou pohrudničních dutinách, výpotek v dutině břišní, zbytnění a rozšíření celého srdce, otok plic, kovový stent v místě spojení jícnu a tenkého střeva**

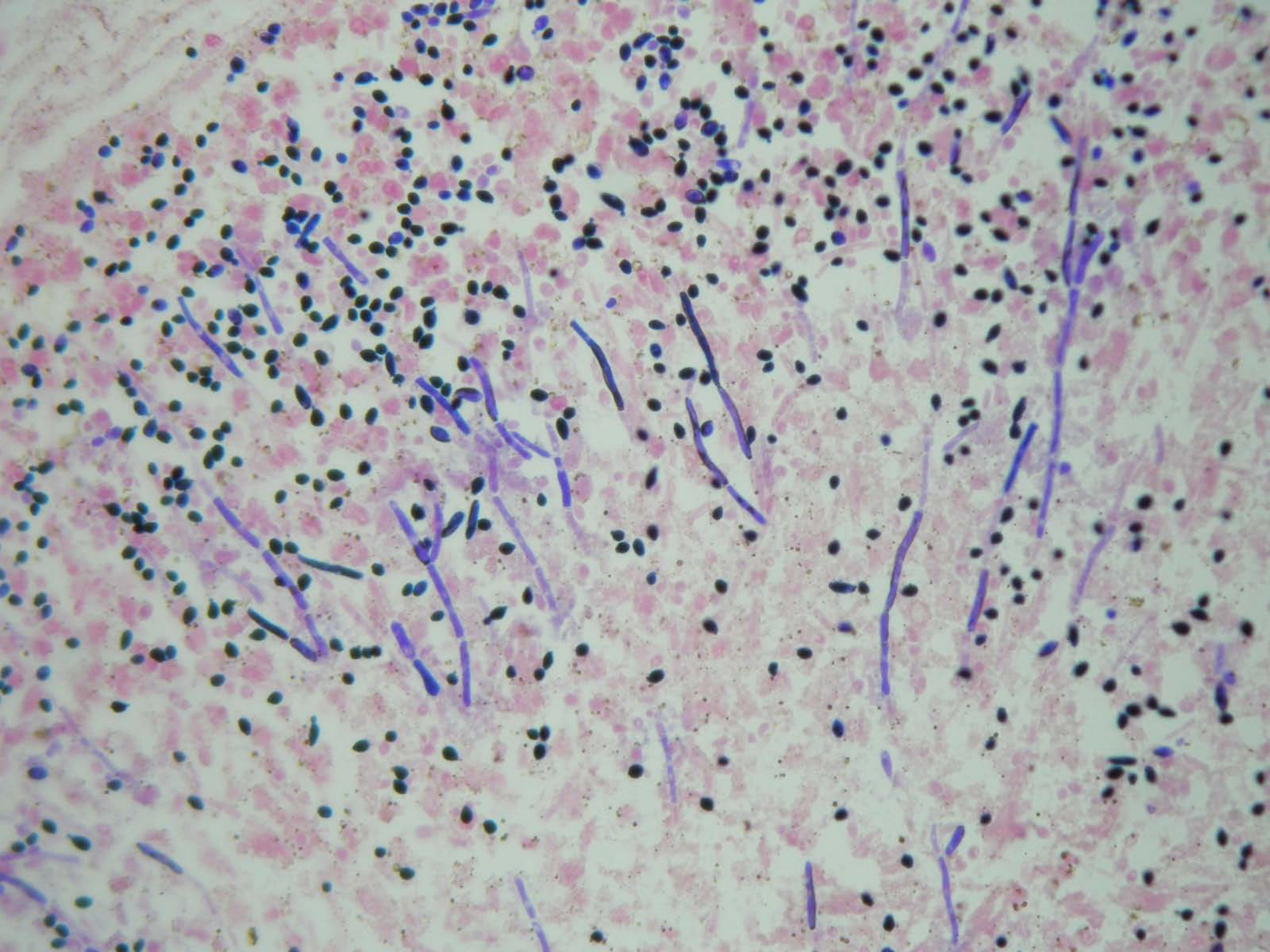


25.11.2015 11:47

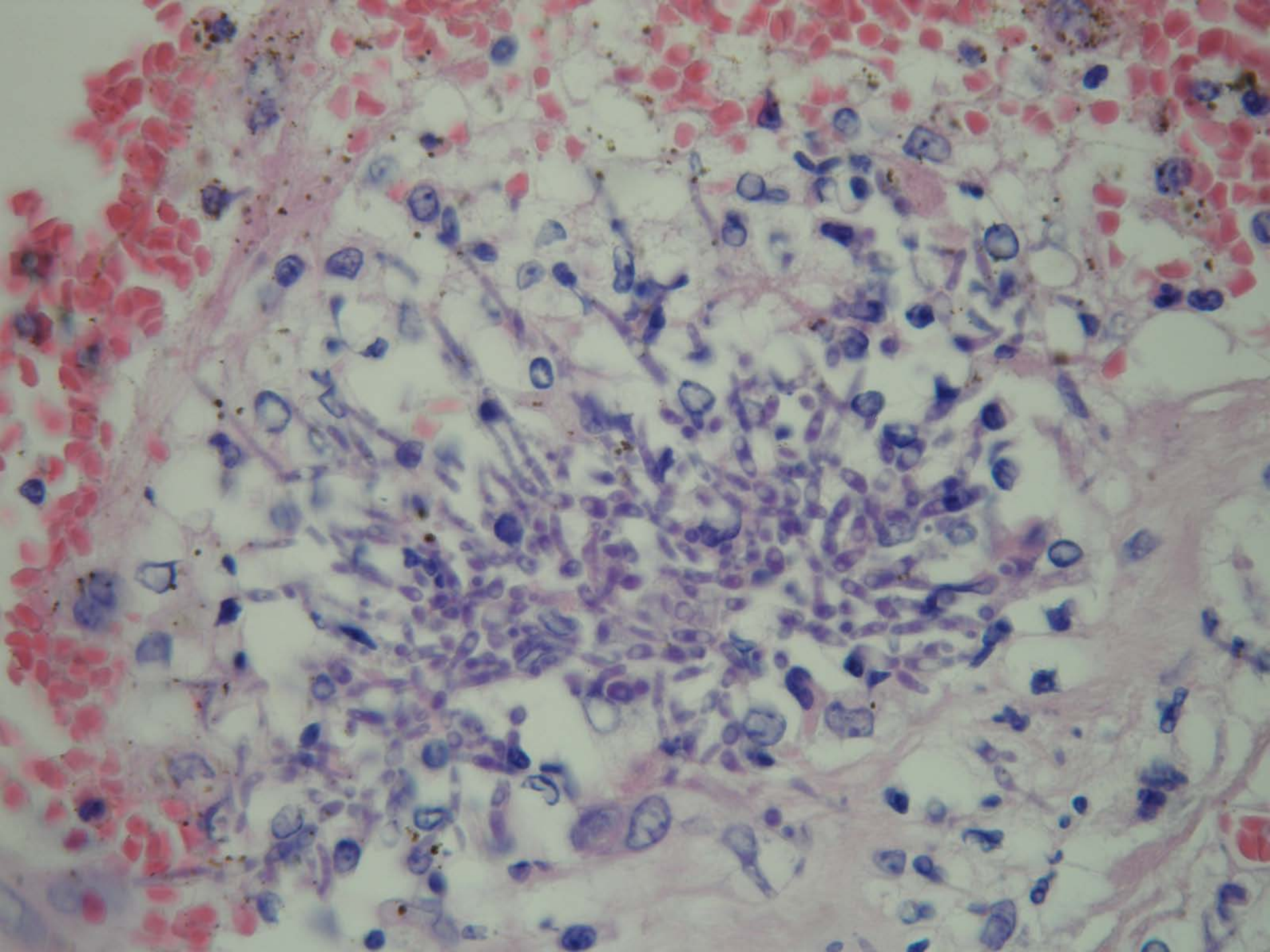


25.11.2015 11:47

- Trombus – kultivačně *C.albicans* +++
- Tkáň ze sleziny - kultivačně *C.albicans*







- *Candida* detection by direct microscopy examination or growth in culture from purulent or necrotic intra-abdominal specimens obtained during surgery or by percutaneous aspiration
- *Candida* growth from bile, intra-biliary ducts devices, and biopsy of intra-abdominal organs
- *Candida* growth from blood cultures in clinical setting of secondary and tertiary peritonitis in absence of any other pathogen
- *Candida* growth from drainage tubes only if placed less than 24 h before the cultures

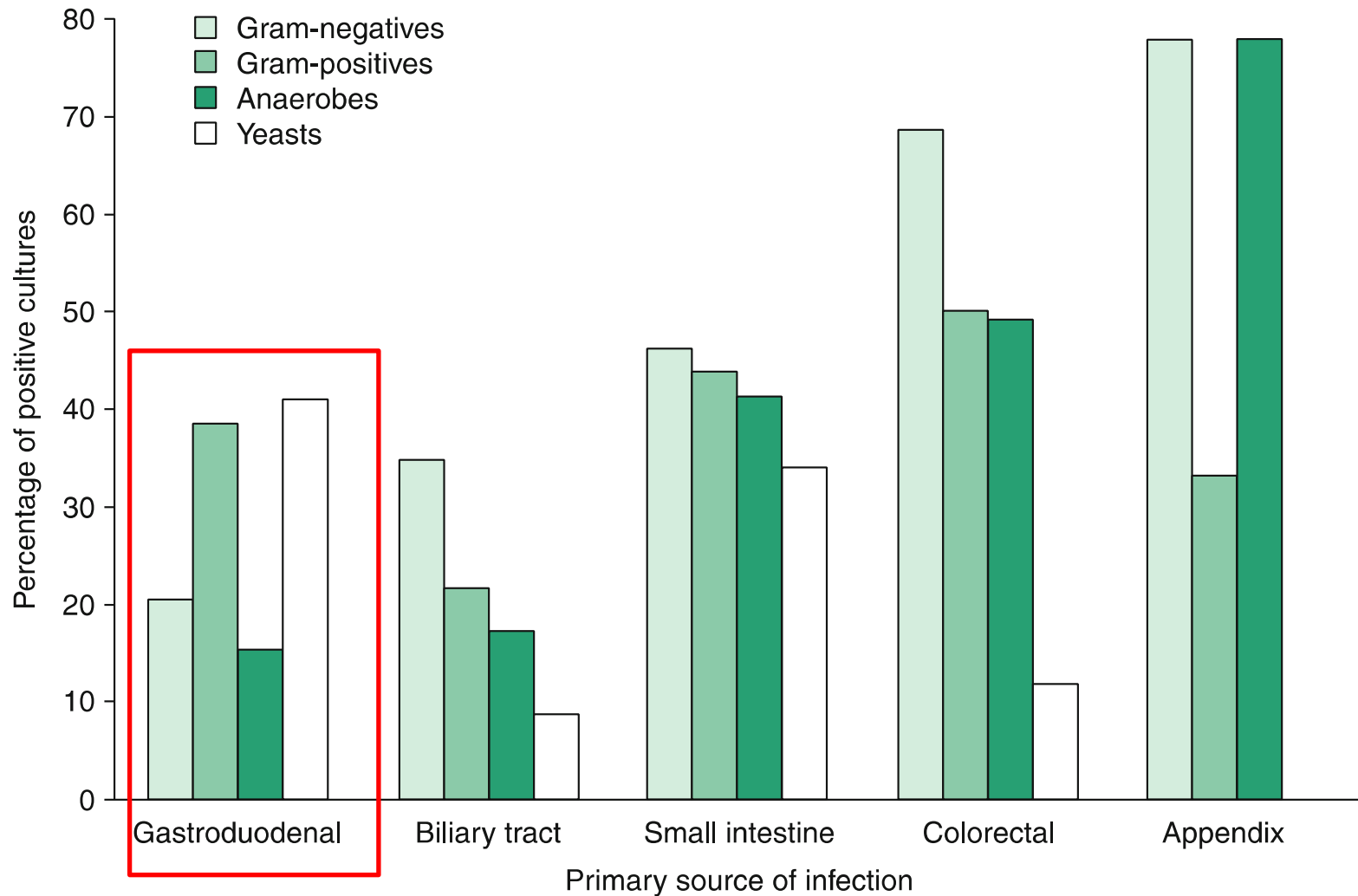


Matteo Bassetti  
Elda Righi  
Filippo Ansaldi  
Maria Merelli  
Claudio Scarparo  
Massimo Antonelli  
Jose Garnacho-Montero  
Ana Diaz-Martin  
Inmaculada Palacios-Garcia  
Roberto Luzzati

# **A multicenter multinational study of abdominal candidiasis: epidemiology, outcomes and predictors of mortality**

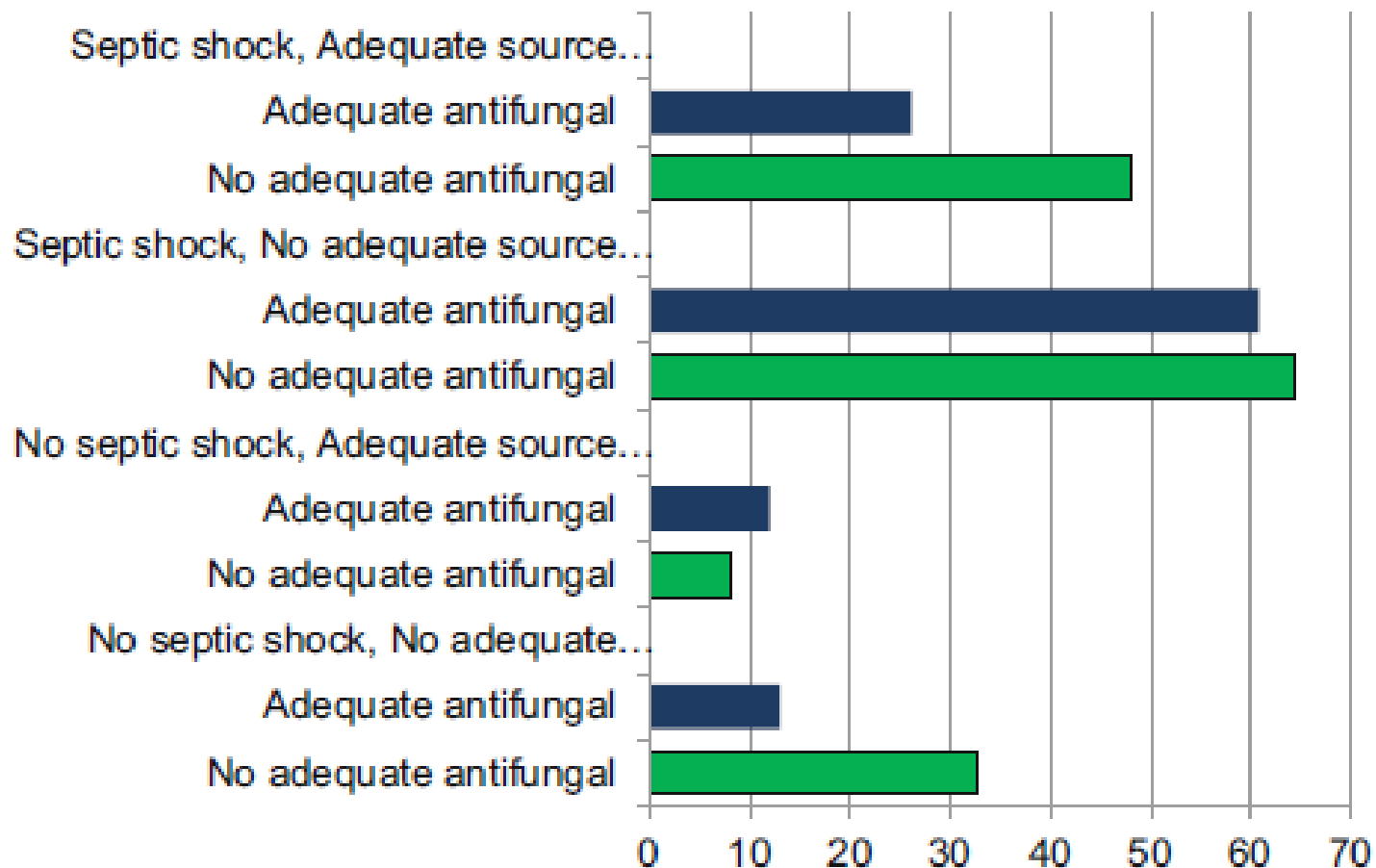
- 13 nemocnic (Itálie, Španělsko, Brazílie, Řecko)
- 481 pacientů
- IAC – u sek. peritonitidy (41 %), nitrobřišní abscesy (30 %)
- 68 pacientů (14 %) mělo kandidémii!!!!
- 331 pacientů mělo zároveň bakteriální etiologii IAI
- 40,5 % septický šok

# Primární kulturační nálezy u SP a TP: % pozitivních nálezů ve vztahu k primárnímu zdroji infekce



**Table 1** Clinical characteristics of patients with IAC (*N* = 481)

Characteristics	<i>N</i> = 481
Age, years (mean $\pm$ SD)	62.53 $\pm$ 18.5
Male <i>n</i> (%)	276 (57)
Hospital ward (%)	
Internal medicine	35 (7.2)
Surgical ward	252 (52.4) ←
ICU	131 (27.2)
Hematology/oncology	12 (2.5)
Solid organ transplant unit	4 (0.8)
Other	47 (9.8)
APACHE II score at the time of diagnosis (mean $\pm$ SD)	15.35 $\pm$ 9.53
Septic shock (%)	196 (40.7) ←
Median duration of hospitalization at the time of diagnosis (IQR)	11 (5, 22)
Previous abdominal surgery (%)	338 (70.2) ←
Type of surgery (%)	
Colorectal	91 (27)
Small bowel	54 (16)
Upper gastrointestinal	129 (38) ←
Liver transplant	17 (5)
Other	47 (14)
Central venous catheter (%)	340 (71) ←
Parenteral nutrition (%)	265 (55)
Previous use of antibacterial (%) <sup>a</sup>	347 (72) ←
<i>Candida</i> colonization (%)	118 (24.5)
Diabetes (%)	108 (22.4)
Hematological malignancy (%)	12 (2.5)
Solid tumor (%)	185 (38.5)
End stage renal disease (%)	44 (9.2)
Pancreatitis (%)	70 (14.6)
Heart disease (%)	88 (18.3)
COPD (%)	55 (11.4)
Trauma (%)	16 (3.3)
Dialysis (%)	30 (6.2)
Immunosuppressive therapy (%)	73 (15)



**Fig. 1** Thirty-day hospital mortality in patients with or without septic shock and adequate antifungal therapy and/or source control

Table 2

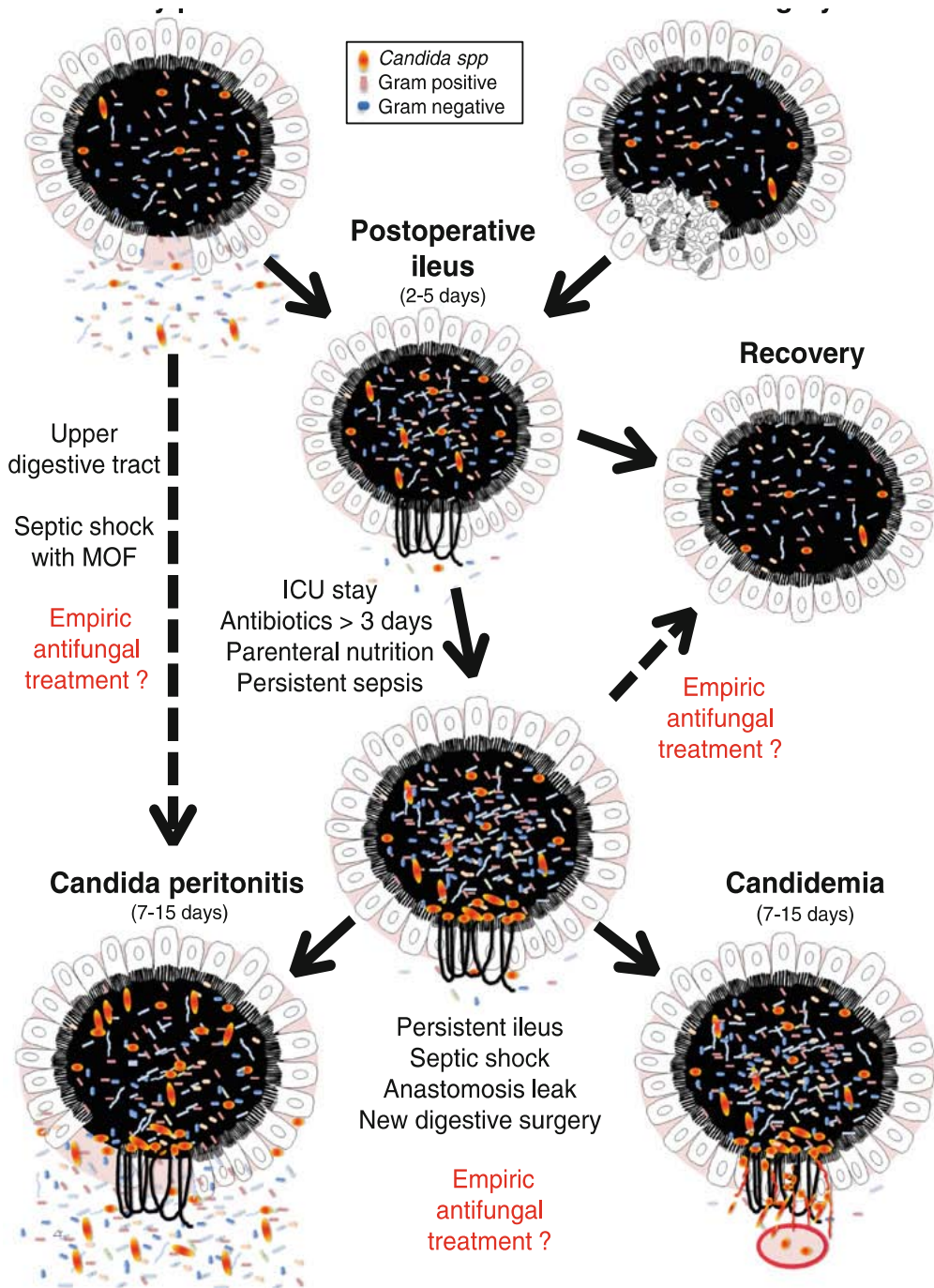
Risk factors and type of ICI. Risks factors for ICI, classification of IAC cases, and type of intraabdominal infection; n (%)

	Total population				Patients with septic shock			
	Total	Favorable	Non-favorable	p	Total	Favorable	Non-favorable	p
n	139	110	29		94	72	22	
Neutropenia (<500/mm <sup>3</sup> )	8 (5.8)	6 (5.5)	2 (6.9)	0.672	6 (6.4)	4 (5.6)	2 (9.1)	0.622
Major surgery	128 (92.1)	102 (92.7)	26 (89.7)	0.698	89 (94.7)	70 (97.2)	19 (86.4)	0.082
Vascular catheter	135 (97.1)	108 (98.2)	27 (93.1)	0.192	92 (97.9)	72 (100)	20 (90.9)	0.053
Malignancies	49 (35.3)	38 (34.5)	11 (37.9)	0.734	33 (35.1)	26 (36.1)	7 (31.8)	0.712
Parenteral nutrition	111 (79.9)	88 (80.0)	23 (79.3)	1.000	75 (79.8)	59 (81.9)	16 (72.7)	0.346
Chronic renal failure	13 (9.4)	10 (9.1)	3 (10.3)	0.734	9 (9.6)	7 (9.7)	2 (9.1)	1.000
Renal replacement therapy	27 (19.4)	20 (18.2)	7 (24.1)	0.471	22 (23.4)	16 (22.2)	6 (27.3)	0.774
Diabetes mellitus	34 (24.5)	27 (24.5)	7 (24.1)	0.964	24 (25.5)	19 (26.4)	5 (22.7)	1.000
Previous treatment with								
Antibiotics	110 (79.1)	86 (78.2)	24 (82.8)	0.589	73 (77.7)	54 (75.0)	19 (86.4)	0.383
Steroids	30 (21.6)	21 (19.1)	9 (31.3)	0.164	20 (21.3)	13 (18.1)	7 (31.8)	0.167
Azoles	50 <sup>a</sup> (36.0)	37 (33.6)	13 (44.8)	0.264	31 (33.0)	23 (30.6)	9 (40.9)	0.366
Presumptive IAC	60 (43.2)	50 (45.5)	10 (34.5)	0.289	43 (45.7)	35 (48.6)	8 (36.4)	0.312
Documented IAC	79 (56.8)	60 (54.5)	19 (65.5)	0.289	51 (54.3)	37 (51.4)	14 (63.6)	0.312
Peritonitis	82 (59.0)	66 (60.0)	16 (55.2)	0.638	59 (62.8)	48 (66.7)	11 (50.0)	0.157
Intraabdominal abscess	30 (21.6)	24 (21.8)	6 (20.7)	0.895	16 (17.0)	11 (15.3)	5 (22.7)	0.514
Both	26 (18.7)	19 (17.3)	7 (24.1)	0.399	19 (20.2)	13 (18.1)	6 (27.3)	0.371
Others <sup>b</sup>	1 (0.7)	1 (0.9)	0 (0.0)	1.000	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-

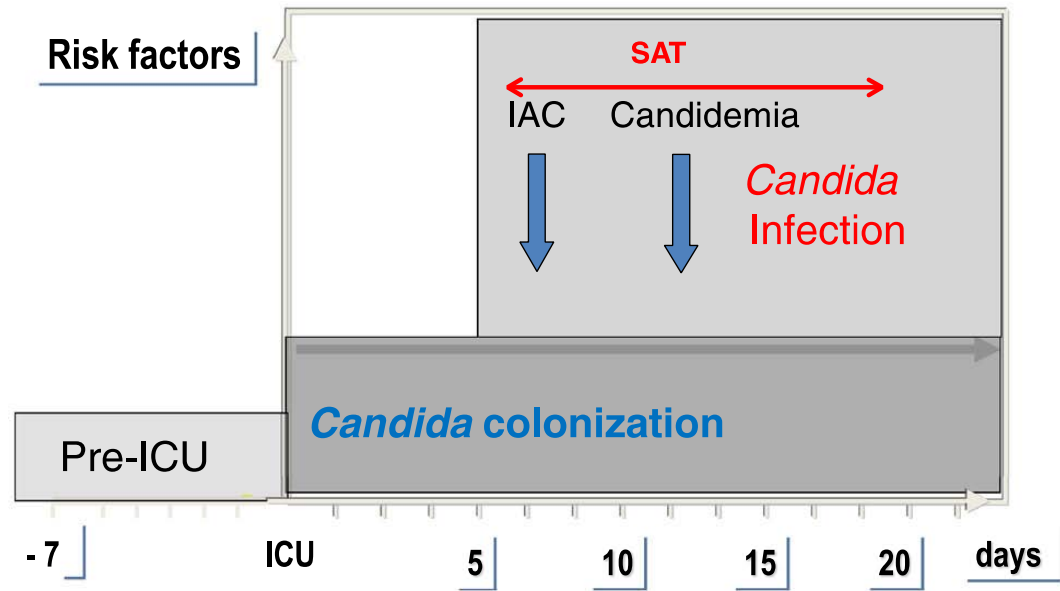
<sup>a</sup>Fluconazole in 48 patients (96.0%); <sup>b</sup>One hepatic abscess



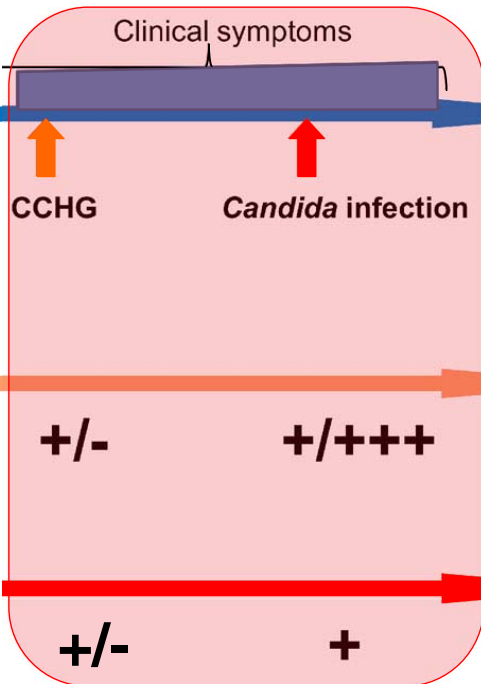
ive peritonitis, the prediction of *Candida* peritonitis is challenging, and an emergency antifungal treatment is not a validated approach. *ICU* Intensive Care Unit



Risk factors



Clinical symptoms

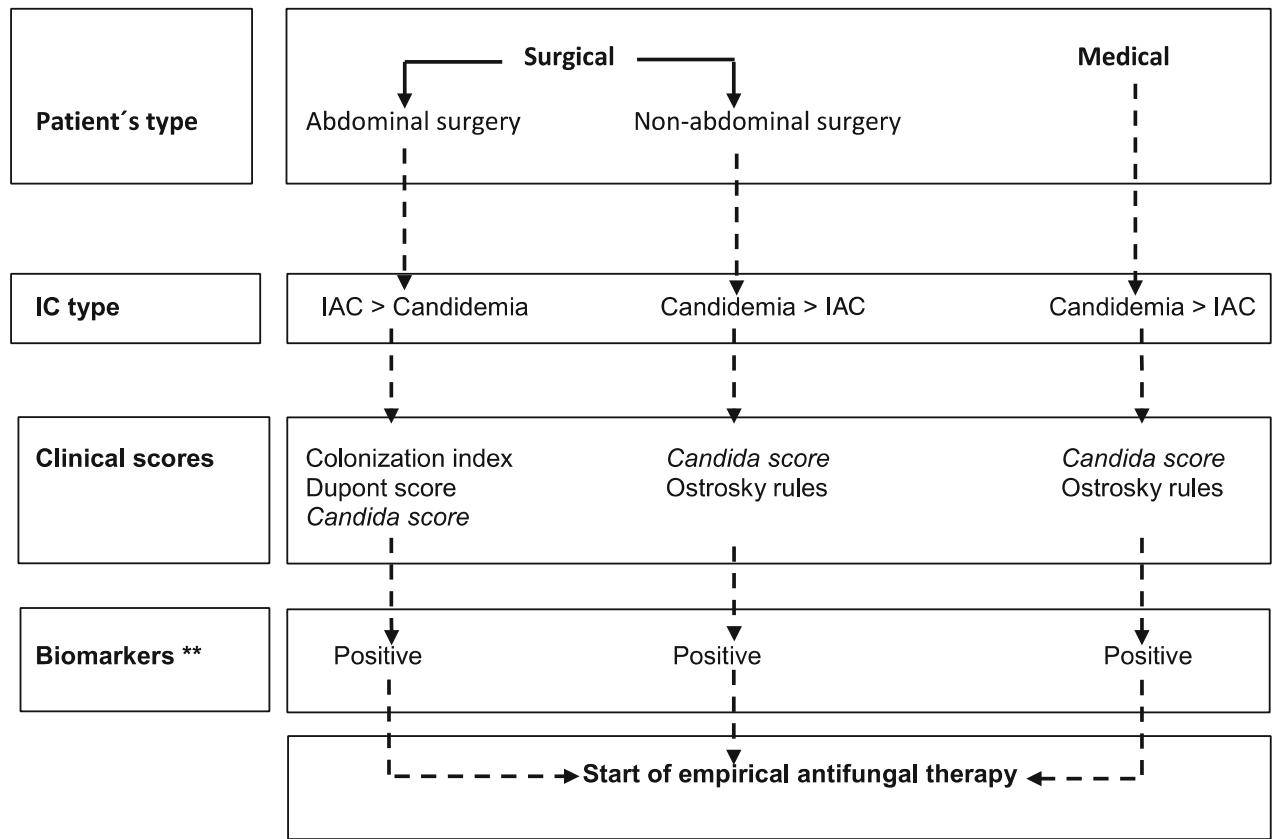


Indidiasis  
| Treatment

andidiasis in ICU. Natural history

**Table 1** Limitations of current clinical/biological tools in the diagnosis and treatment of intra-abdominal candidiasis

Current clinical/biological tools	Sensitivity	Specificity	Positive predictive value	Negative predictive value	Usefulness to guide empirical antifungal treatment
Clinical risk factors					
Colonization index	Medium high	Medium	++	+++	++ if dynamics is followed
<i>Candida</i> scores	Medium	Medium high	++	+++	++
Predictive rules (+colonization)	Medium	Medium (high)	++	++ (+)	++ (+ if ongoing studies positives)
Biomarkers					
C-reactive protein	Low	Low	+	++	Not useful
Procalcitonin	Low	Medium	+	+++	++ if added to <i>Candida</i> score
Mannan/anti-mannan antibodies	Very high	High	++	+++	+++ if dynamics is followed
Beta-D-glucans	Very high	Very high	+++	+++	+++ in high risk patients
Secondary peritonitis					
+ <i>Candida</i> and nosocomial infection	High	Very high	++	++	++ (but overtreatment)
+ <i>Candida</i> + upper digestive tract perforation	High	Very high	++	++	++ (but overtreatment)
+Septic shock	High	Very high	++	++	++ (but overtreatment)
Tertiary peritonitis					
Anastomotic leakage	Very high	Very high	+++	+	+++ (>35 % risk of candidiasis)
Repetitive surgery	Very high	Very high	+++	+	+++ (>50 % risk of candidiasis)



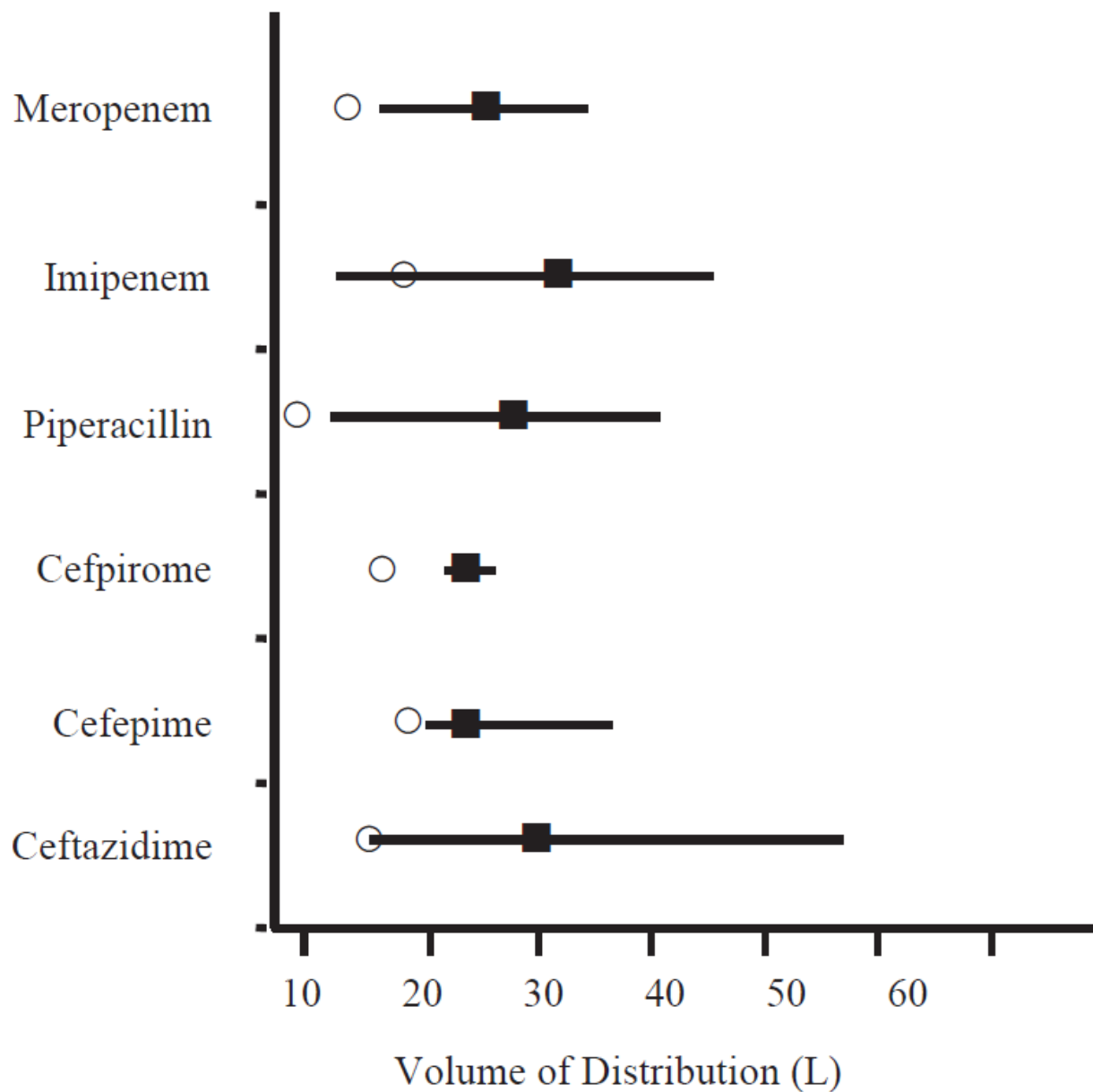
# IAC

- Pacienti s IA příhodou jsou v riziku nitrobřišní kandidózy
- Kandidová peritonitida je životohrožující komplikace u chirurgického pacienta; je spojená se špatnou prognózou

# Pacient na JIP

- Vd i Cl se zvětšují u pacientů v IM
- transfuze, volumoterapie, chir. výkony, přetlaková ventilace, hypalbuminémie => alterace vztahu čas x koncentrace atb
- Zvětšení Vd vede ke snížení koncentrace atb, ale může proporcionálně prodloužit T1/2; zvýšená clearance může snižovat expozici bakterie atb
- Změny v mikrocirkulaci (septický šok) snižují koncentraci atb v místě probíhající infekce
- Změny PK parametrů mohou být zapříčiněné i samotnou infekcí

- PK parametry od zdravých dobrovolníků nekorespondují s hodnotami u pacientů na JIP
- Individualizace dávkování vzhledem alterovaným funkcím a citlivosti patogenů



**Figure 3** Heterogeneity of volume of distribution in litres of  $\beta$ -lactam antibiotics in ICU patients. Open circles: volume of distribution in healthy volunteers [44,51,89-92]; filled squares: weighted means of volume of distribution in the studies; straight lines: ranges of the means of volume of distribution in the studies.



# Základní principy

- Antibiotika nejsou antipyretika
- Odebrat klinický materiál před zahájením terapie
- Odebrat alespoň dvě sady HK, ne z kanyl
- Načasování s teplotou není kritické
- Včasné zahájení adekvátní ATB terapie
- Dostatečná iniciální dávka
- Deeskalace
- Znalost PK/PD parametrů
- TDM
- Omezit "profylaxi" pouze na jasně definované situace
- Zvážit neinfekční příčiny zánětu – SIRS = SEPSIS
- In vitro citlivost ne vždy určuje klinickou účinnost

# Závěr

„Žádné množství pokusů nikdy nemůže dokázat, že jsem měl pravdu. Jediný pokus však kdykoliv může dokázat, že jsem se mýlil.“

Albert Einstein (1879–1955)