



ARO LIBEREC

*... nejlepším „biomarkrem“ pro úspěšný
ATB stewardship je skvělý mikrobiolog*



Prof. RNDr. Jan Trupl, CSc.
Bratislava



RNDr. Věra Toršová, CSc.
Ostrava

... VŠICHNI CÍTÍME, ŽE VZÁJEMNÁ SPOLUPRÁCE JE NENAHRADITELNÁ

Spolupráce s mikrobiologem ...



Crit Care Med **2013**; 41:2099-2107

Impact of Regular Collaboration Between Infectious Diseases and Critical Care Practitioners on Antimicrobial Utilization and Patient Outcome*

Ramzy H. Rimawi, MD¹; Mark A. Mazer, MD²; Dawd S. Siraj, MD, MPH, TM¹;
Mike Gooch, MS, RPH³; Paul P. Cook, MD¹

- ... charakter studie „**before - after**“ (srovnání dvou 3 měsíčních intervalů)
- ... indikaci pro podání ATB byly dominantně **nosokomiální pneumonie** (70%)
- ... pokud byla **ATB léčba konzultovaná** s „*infectious diseases practitioners*“, potom **významně klesla**:
 - spotřeba penicilínů se širokým spektrem, karbapenemů, vankomycinu
 - incidence nesprávné strategie ATB léčby
 - délka umělé plicní ventilace a délka pobytu na ICU
 - **NEMOCNIČNÍ MORTALITA !!!**

Spolupráce s mikrobiologem ...



Crit Care Med **2013**; 41:2099-2107

Impact of Regular Collaboration Between Infectious Diseases and Critical Care Practitioners on Antimicrobial Utilization and Patient Outcome*

Ramzy H. Rimawi, MD¹; Mark A. Mazer, MD²; Dawd S. Siraj, MD, MPH, TM¹;
Mike Gooch, MS, RPH³; Paul P. Cook, MD¹

... charakter studie „**before - after**“ (srovnání dvou 3 měsíčních intervalů)

... indikaci pro podání ATB byly dominantně **nosokomiální pneumonie** (70%)

... pokud byla **ATB léčba konzultovaná** s „*infectious diseases practitioners*“,
potom **významně klesla**:

- spotřeba penicilínů se širokým spektrem, karbapenemů, vankomycinů
- incidence nesprávné strategie ATB léčby + ušetření 89 000\$/růžce
- délka umělé plicní ventilace a délka pobytu na ICU
- **NEMOCNIČNÍ MORTALITA !!!**



Biomarkery ...



... proč je u **ATB léčby na ICU** potřebujeme ?

Biomarkery ...



... proč je u **ATB léčby na ICU potřebujeme ?**

- abychom léčbu ATB **zahájili pouze u pacienta**, u kterého je příčinou stonání/zhoršení stavu **odpověď na infekci**
- abychom mohli **efektivitu ATB léčby včas posoudit**
 - ... biomarker musí mít **co nejkratší poločas**
 - ... laboratoř musí mít „správně nastavenou“ metodiku vyšetřování 😊
- abychom mohli správnou **ATB léčbu včas ukončit**
 - ... **důvody**: ekonomika, indukce rezistence, či CDI, mitochondriální dysfunkce ...

Jak dlouho léčíme ATB ...



... pacienti **se sepsí na ICU** (pneumonie > 50%) ?

Jak dlouho léčíme ATB ...



... pacienti **se sepsí na ICU** (pneumonie > 50%) ?



JAMA[®]

JAMA. 2003;290:2588-2598

Comparison of **8 vs 15 Days of Antibiotic Therapy** for Ventilator-Associated Pneumonia in Adults: A Randomized Trial

Jean Chastre; Michel Wolff; Jean-Yves Fagon; et al.



Prof. Jean Chastre

Jak dlouho

léčíme ATB ...



... pacienti **se sepsí na ICU** (pneumonie > 50%) ?



Jak dlouho DNES léčíme ATB ...



- ... pacienti **se sepsí na ICU** (pneumonie > 50%) ?
- ... **kontrolní ramena** studií testujících možnost zkrácení ATB léčby = „**zvyklá léčba antibiotiky**“

Délka ATB léčby - **control arm**

Chastre J et al. *JAMA* 2003; 290:2588-98

Briel M et al. *Arch Intern Med* 2008;168:2000-7

Nobre V et al. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:498-505

Hochreiter M et al. *Crit Care* 2009;13:R83

Schuetz P et al. *JAMA* 2009;302:1059-66

Stolz D et al. *Eur Respir J* 2009;34:1364-75

Bouadma L et al. (**PRORATA Trial**) *Lancet* 2010;375:463-74

De Jong E et al., *Lancet Infect Dis* 2016; 16: 819-27

Jak dlouho DNES léčíme ATB ...



... pacienti **se sepsí na ICU** (pneumonie > 50%) ?



Prof. Jean Chastre

7
DAYS

.... od Chastreovy studie, která ukázala přínos bezpečnost zkrácení ATB léčby VAP na 8 dnů **jsme se moc kupředu neposunuli ! ☹**

Je 7 dnů max. možné zkrácení ... ?



... nebo lze léčit ATB bezpečně **ještě kratší dobu** ?

Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial



Evelien de Jong, Jos A van Oers, Albertus Beishuizen, Piet Vos, Wytze J Vermeijden, Lenneke E Haas, Bert G Loef, Tom Dormans, Gertrude C van Melsen, Yvette C Kluiters, Hans Kemperman, Maarten J van den Elsen, Jeroen A Schouten, Jörn O Streefkerk, Hans G Krabbe, Hans Kieft, Georg H Kluge, Veerle C van Dam, Joost van Pelt, Laura Bormans, Martine Bokelman Otten, Auke C Reidinga, Henrik Endeman, Jos W Twisk, Ewoudt M W van de Garde, Anne Marie G A de Smet, Jozef Kesecioglu, Armand R Girbes, Maarten W Nijsten, Dylan W de Lange

... v zásadě šlo o jednu z dalších studií která testovala noninferioritu procalcitoninm řízené ATB léčby

Je 7 dnů max. možné zkrácení ... ?




... nebo lze léčit ATB bezpečně **ještě kratší dobu ?**

... s procalcitoninem to lze zkrátit i **na 5 dnů** 😊 😊

De Jong E et al., *Lancet Infect Dis* 2016; 16: 819-27

Nešlo by to zkrátit ještě víc... ??



Less than
5 days ??

... důvod se tím zabývat je jasný 😊

= zlepšení přežívání při zkrácení ATB léčby na 5 dnů

De Jong E et al., *Lancet Infect Dis* 2016; 16: 819-27

Teoreticky možná ANO... 😊 😊



... pokud si uvědomíme, že ATB podáváme s cílem „**eradikovat infekci**“

Teoreticky možná ANO... 😊 😊



... pokud si uvědomíme, že ATB podáváme s cílem „**eradikovat infekci**“

Q ... **za jak dlouho** po zahájení **adekvátní ATB léčby** dojde k „**eradikaci infekce**“ ?

Eradikace infekce... ?



Eur Respir J 2002; 19: 944–951

Effects of antibiotics on protected specimen brush sampling in ventilator-associated pneumonia

E. Prats*, J. Dorca*, M. Pujol[#], L. Garcia[¶], B. Barreiro*, R. Verdaguer⁺, F. Gudiol[#], F. Manresa*

- studie primárně zaměřená na zdůraznění rizika selhání bronchoskopické diagnostiky VAP, pakliže je již u pacienta zahájena adekvátní ATB léčba

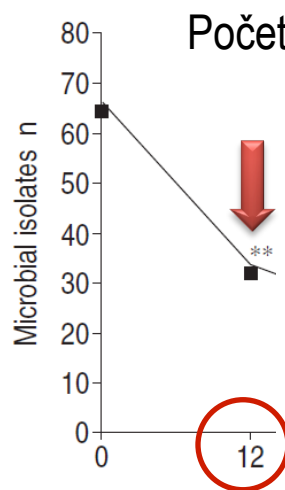
Eradikace infekce... ?



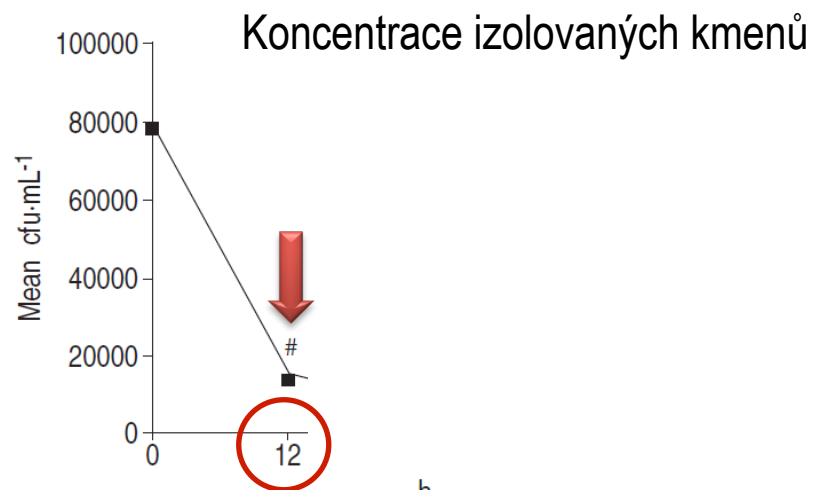
Eur Respir J 2002; 19: 944–951

Effects of antibiotics on protected specimen brush sampling in ventilator-associated pneumonia

E. Prats*, J. Dorca*, M. Pujol[#], L. Garcia[¶], B. Barreiro*, R. Verdaguer⁺, F. Gudiol[#], F. Manresa*



h



h

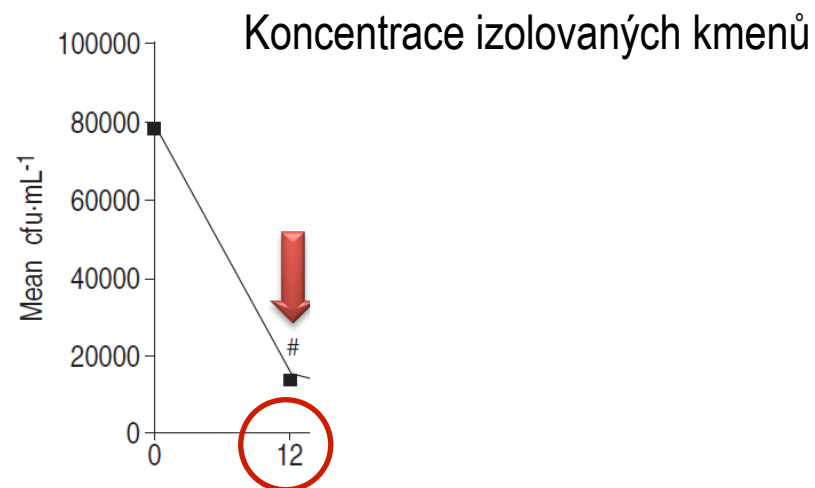
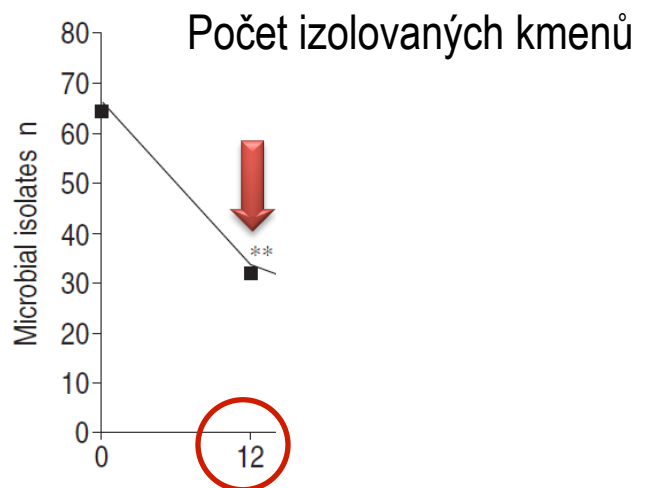
Eradikace infekce... ?



Eur Respir J 2002; 19: 944–951

Effects of antibiotics on protected specimen brush sampling in ventilator-associated pneumonia

E. Prats*, J. Dorca*, M. Pujol[#], L. Garcia[¶], B. Barreiro*, R. Verdaguer⁺, F. Gudiol[#], F. Manresa*



Eradikace infekce... ?



... ke stejnému závěru - **k eradikaci infekce dochází do 3 dnů od zahájení adekvátní ATB léčby** - dospěly i další 4 studie

- Blavia R et al. *Eur Respir J* 1991; 4: 407S
- Montravers P et al., *Am Rev Respir Dis* 1993; 147:38-44
- Garrad CS et al. *Chest* 1995; 108: Suppl. 2, 17S-25S.
- Prats E et al. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: A791.

„Vzkaz“ do budoucna... ?



**Antibiotiky lečme ...
... POUZE INFEKCI**

Biomarkery ...



... někde jsem četl že jich máme **téměř 200** 😊

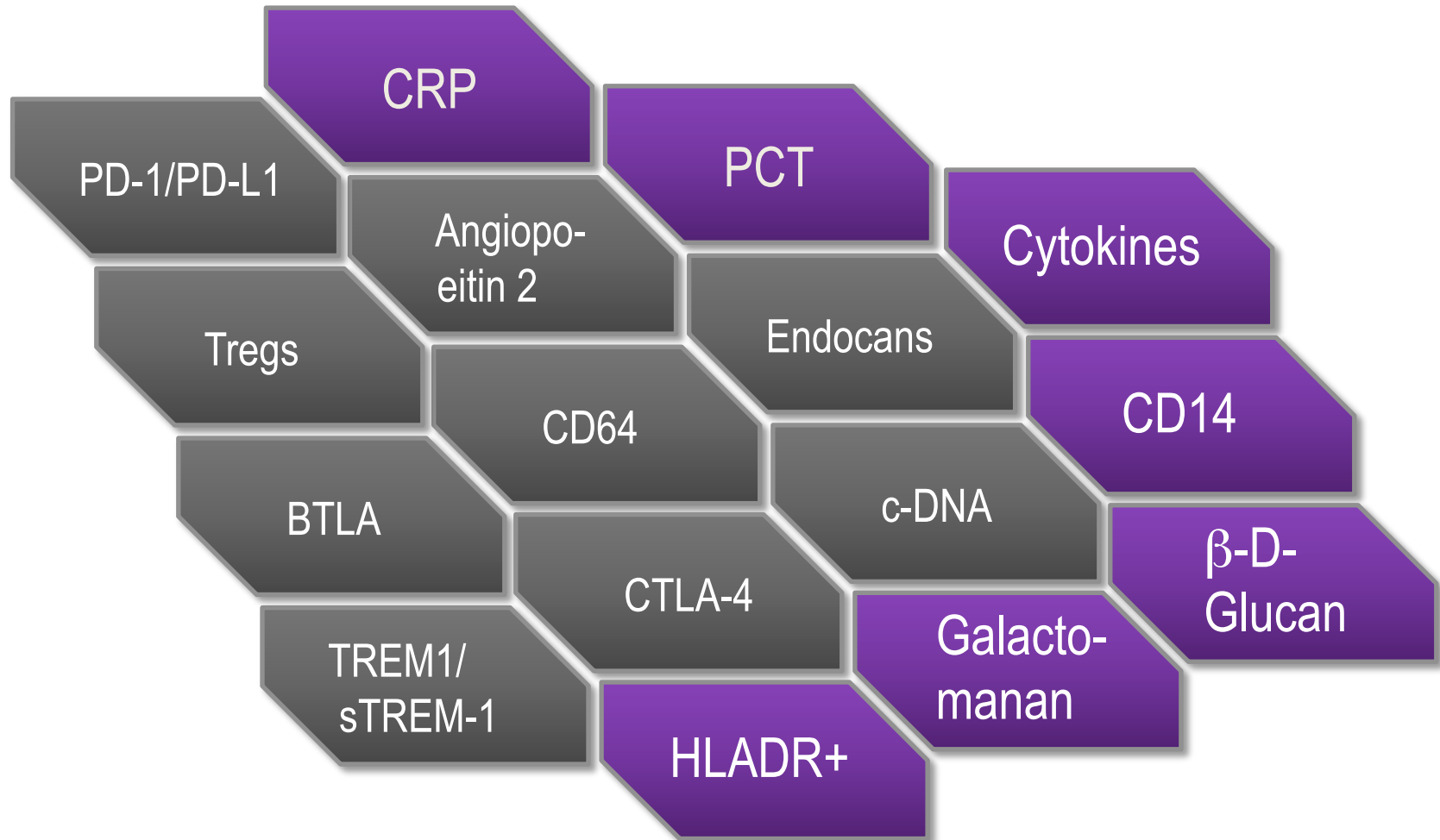
Biomarkery ...



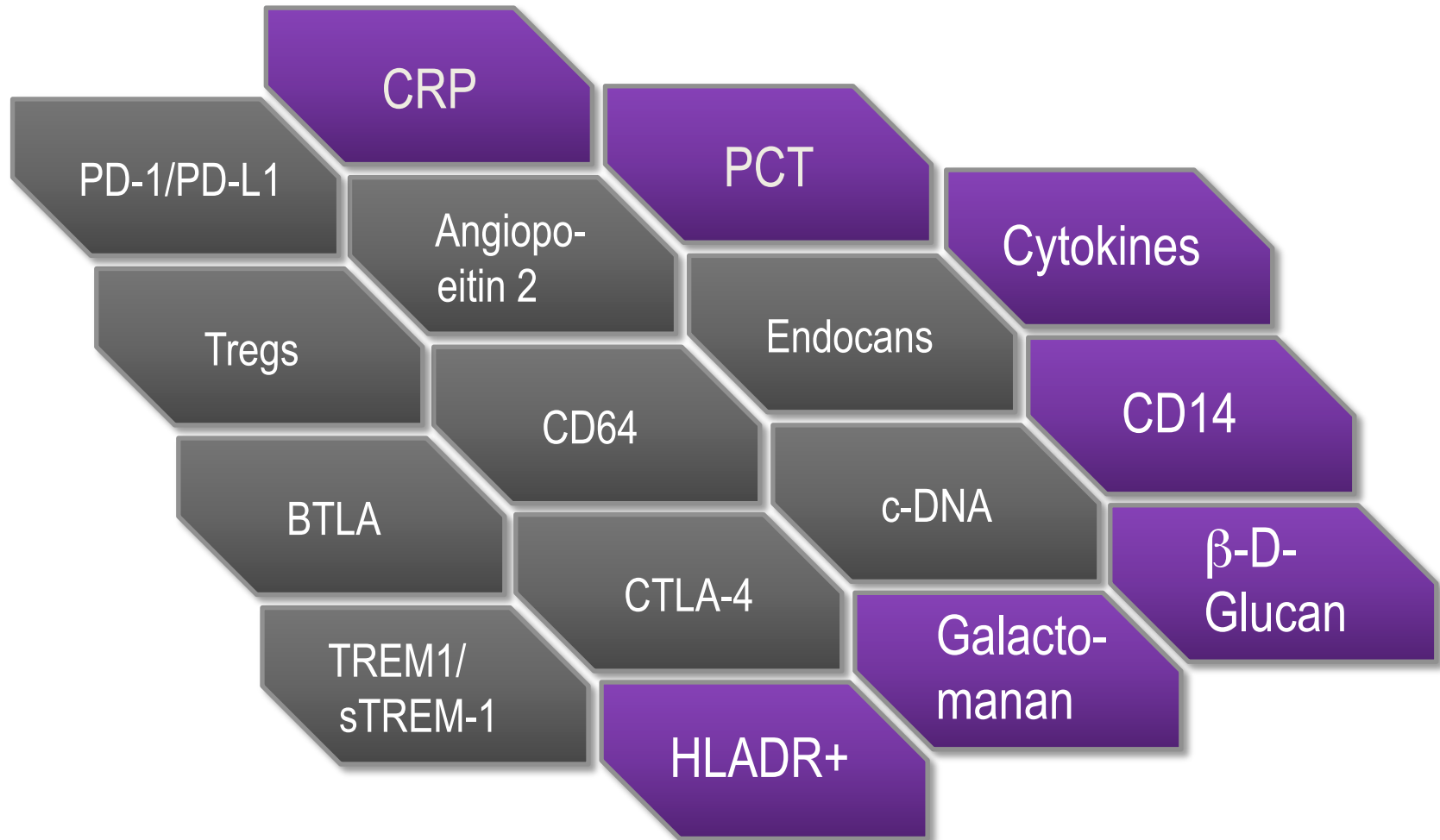
... někde jsem četl že jich máme **téměř 200** 😊



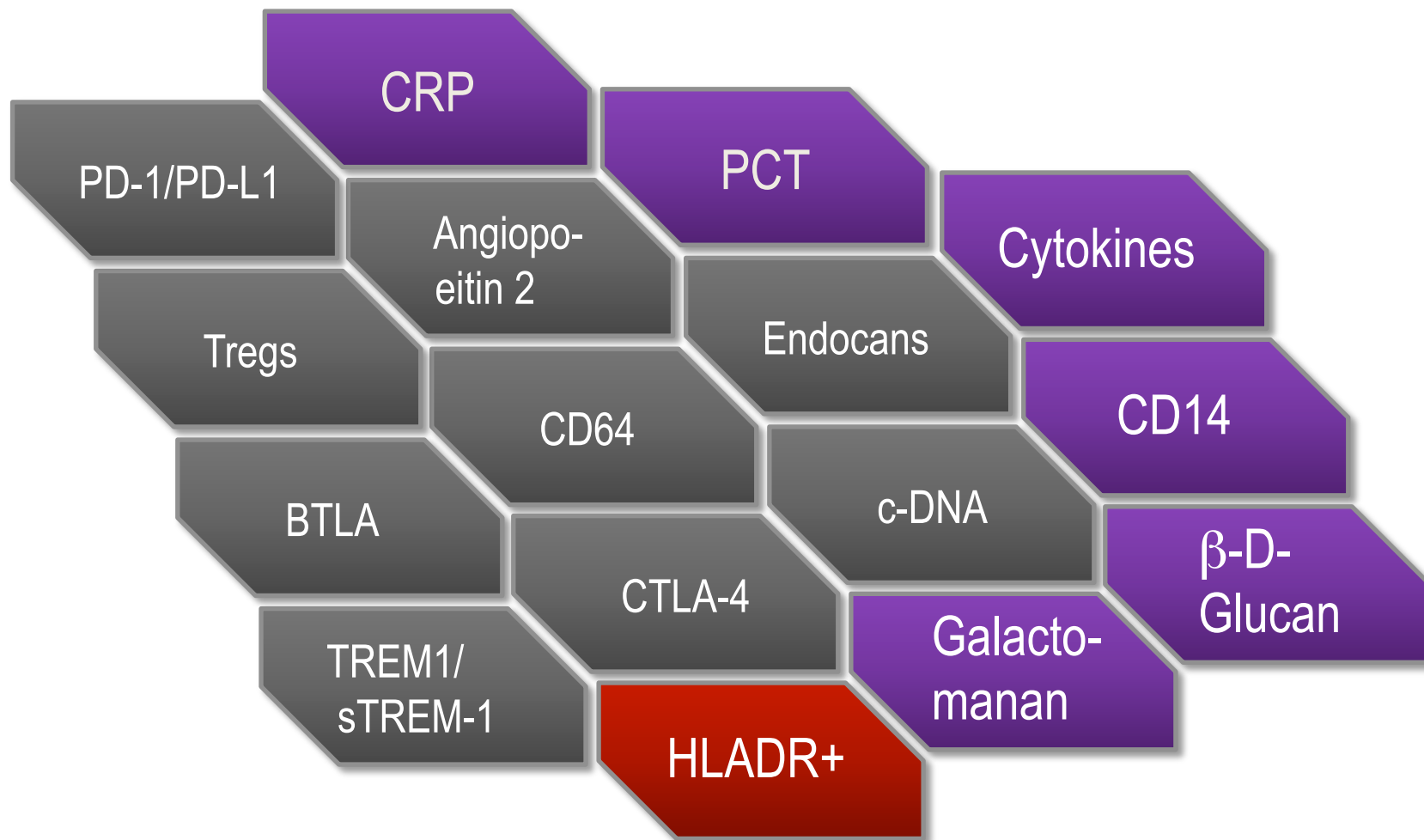
Biomarkery ... máme k dispo 😊



Biomarkery ...



Biomarkery ... moje zkušenosti 😊

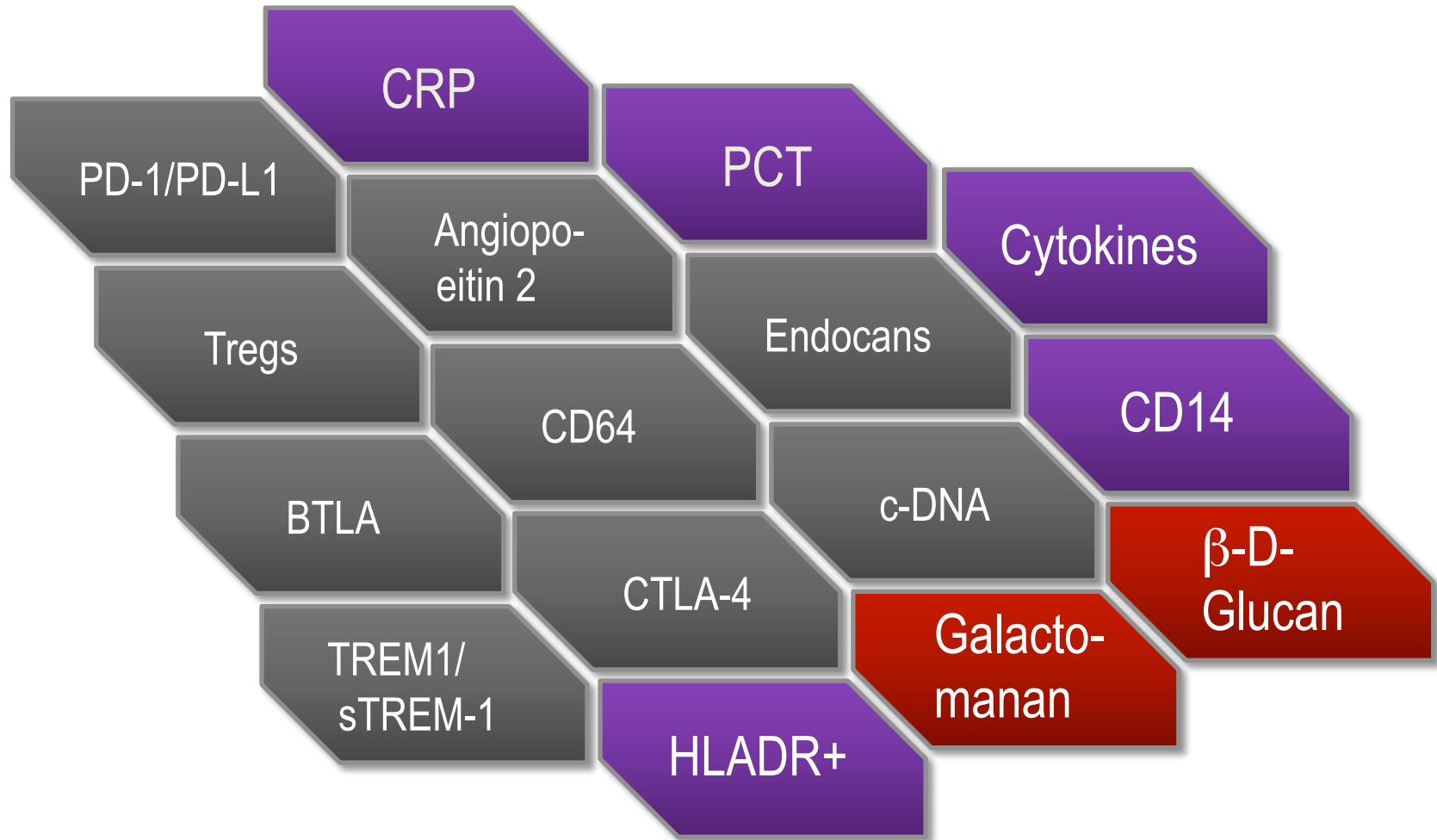


Exprese HLADR⁺ Ag/MO ...



- ... odráží **schopnost vrozené imunity prezentovat antigen**
- ... normální hodnoty: **80%-100%**
- ... hodnoty **< 30% jsou výrazem imunoparalýzy** = vysoké riziko superinekce, zejména mykotické
- ... **klesající hodnoty** mohou být důsledkem:
 - podávání látek s **imunosupresivní potenci**
 - **excesivní systémové Anti-IR kontroly lokálního Pro-IR stavu**
= snaha o lokalizaci zánětu (= aktivace CARS)

Biomarkery ... moje zkušenosti 😊

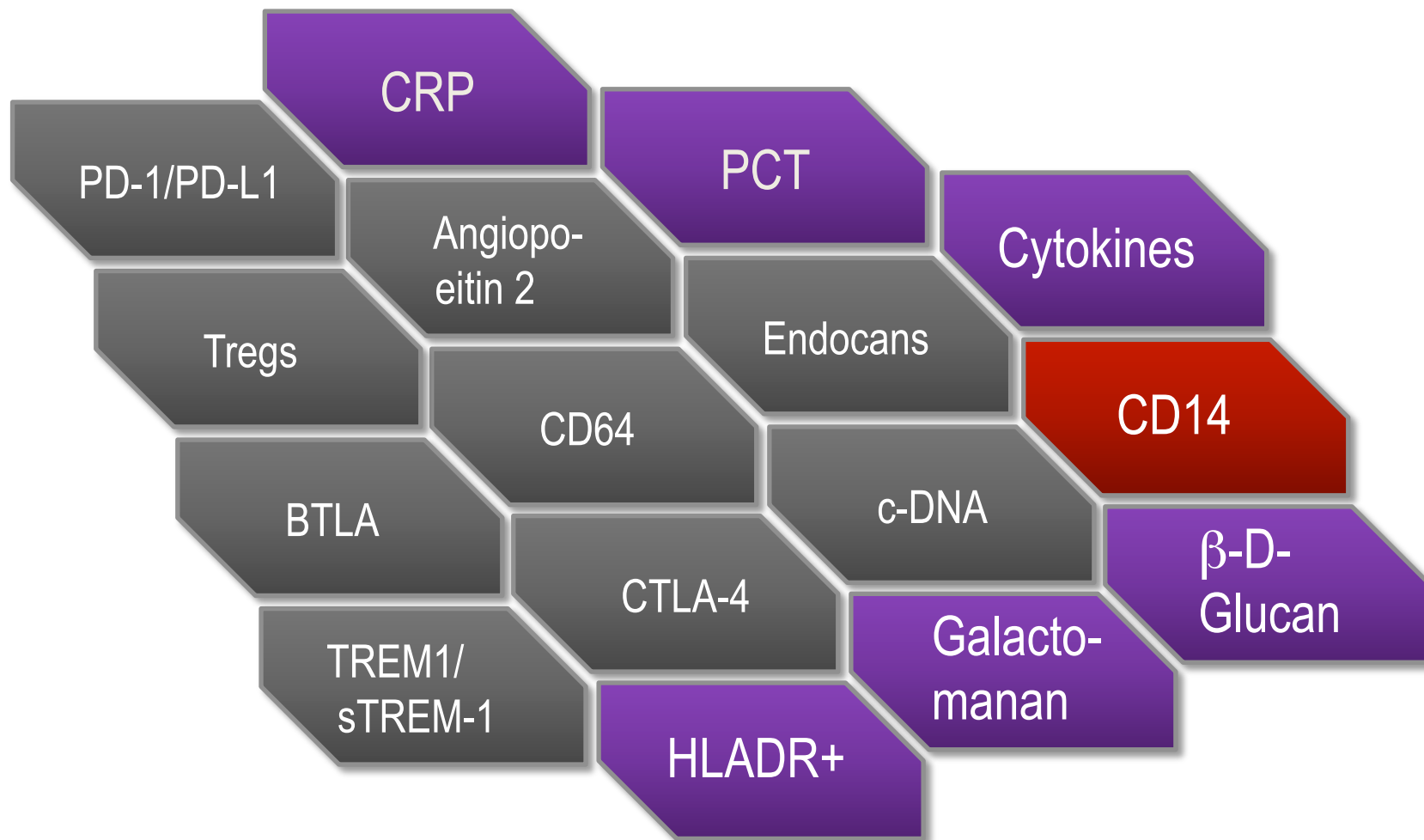


Galactomanan, β -D-Glucan ...



- ... pokud není výsledek falešně pozitivní (CAVE: galactomanan), pak **jsou tyto biomarkery** (alespoň pro mě) **synonymem IFI** ...
 - ... samozřejmě v souladu s klinikou 😊
- ... **moje reakce:** voriconazol, echinokandiny ...

Biomarkery ... moje zkušenosti 😊



Presepsin ... ☹️



... donedávna jsem se s ním neuměl „skamarádit“ ☹️

Presepsin ... ☹️



Presepsin *versus* Procalcitonin at the bedside ...



Open Access

Protocol

BMJ Open Head-to-head comparison of procalcitonin and presepsin for the diagnosis of sepsis in critically ill adult patients: a protocol for a systematic review and meta-analysis

BMJ Open 2017;
7:e014305.

Kei Hayashida,¹ Yutaka Kondo,² Yoshitaka Hara,³ Morio Aihara,⁴
Kazuma Yamakawa⁵



Presepsin ... ☹️



Presepsin *versus* Procalcitonin at the bedside ...

... táto „poloha“ se zdá byť logická, pretože oba biomarkery
jsou dobrým vodítkem pro **dg. sepse, odpověď na
léčbu** ...

Open Access

Protocol

BMJ Open Head-to-head comparison of
procalcitonin and presepsin for the
diagnosis of sepsis in critically ill adult
patients: a protocol for a systematic
review and meta-analysis

BMJ Open 2017;
7:e014305.

Kei Hayashida,¹ Yutaka Kondo,² Yoshitaka Hara,³ Morio Aihara,⁴
Kazuma Yamakawa⁵



Presepsin ... ☹️



Presepsin *versus* Procalcitonin at the bedside ...



Presepsin zůstává vysoký ...

Procalcitonin klesá ...



Presepsin ... ☹️



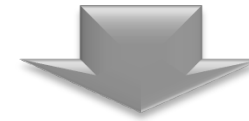
Presepsin *versus* Procalcitonin at the bedside ...

PRESEPSIN LOVERS



Změna ATB léčby

PROCALCITONIN LOVERS

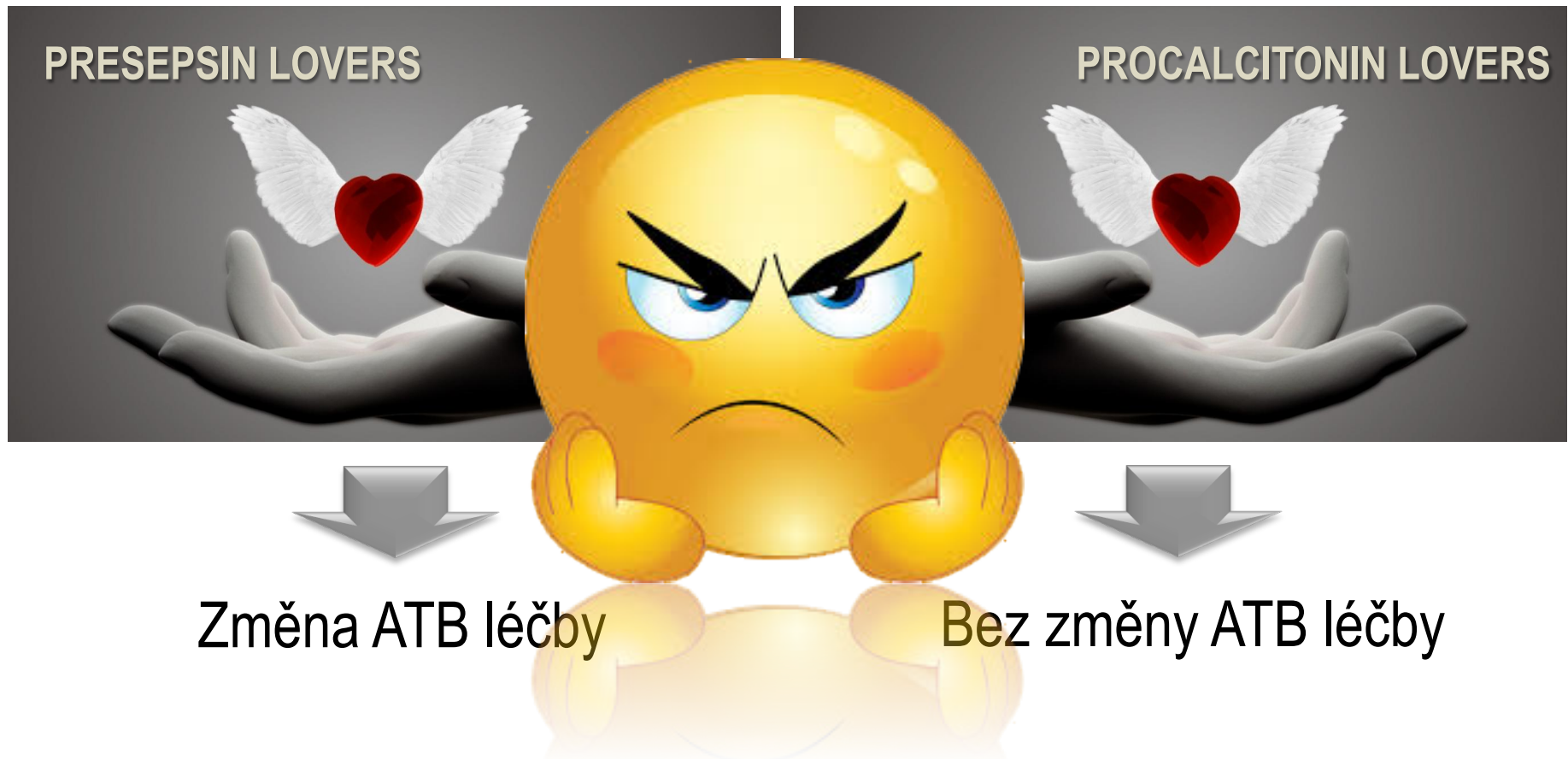


Bez změny ATB léčby

Presepsin ... ☹️



Presepsin *versus* Procalcitonin at the bedside ...



Tento nález není vůbec raritní ...



Presepsin *versus* Procalcitonin at the bedside ...



Presepsin zůstává vysoký ...

Procalcitonin klesá ...



Retro-analýza ALBIOS trial ...



Masson S et al. *Critical Care* 2014, 18:R6

RESEARCH

Open Access

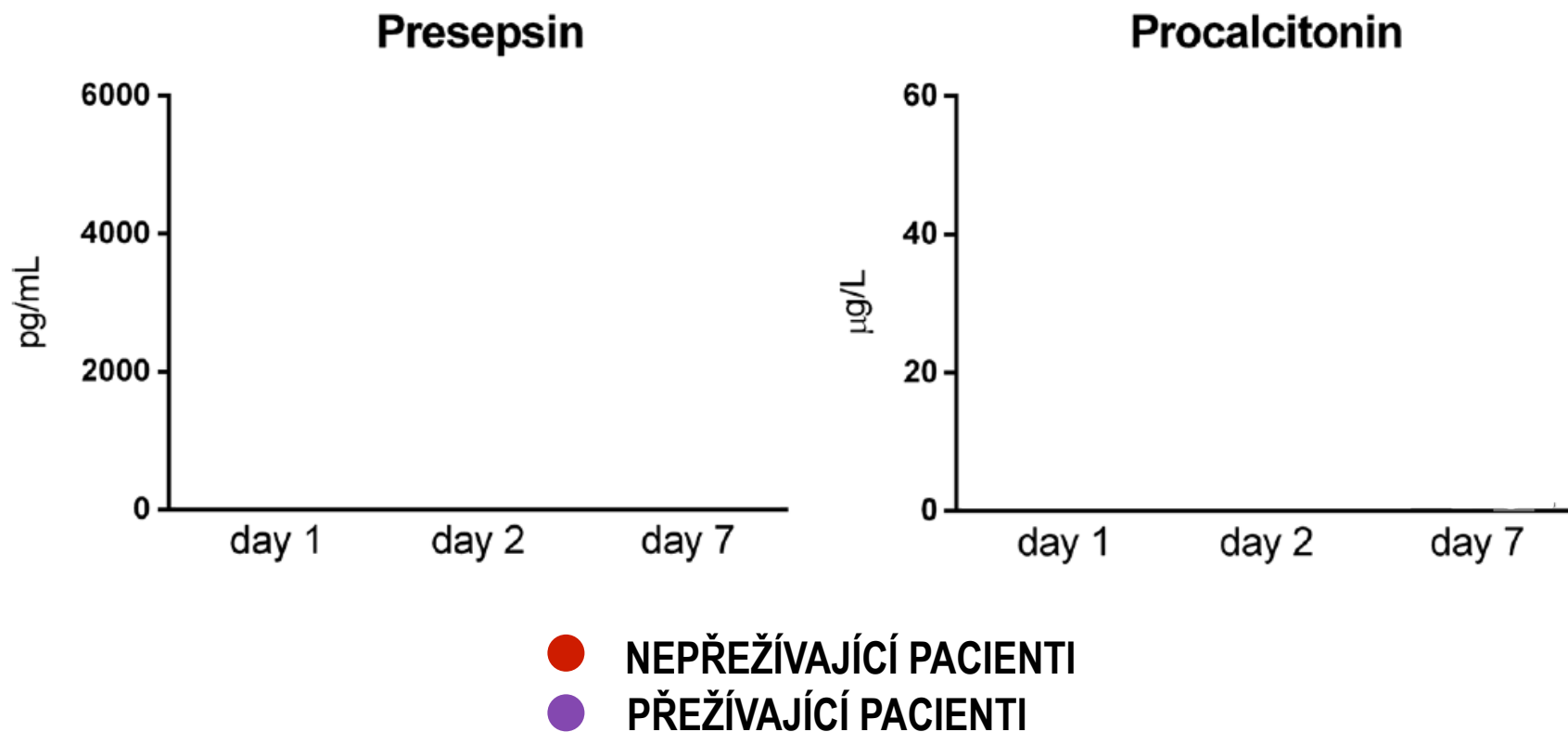
Presepsin (soluble CD14 subtype) and procalcitonin levels for mortality prediction in sepsis: data from the Albumin Italian Outcome Sepsis trial

Serge Masson^{1*†}, Pietro Caironi^{2,3†}, Eberhard Spanuth⁴, Ralf Thomae⁵, Mauro Panigada³, Gabriela Sangiorgi⁶, Roberto Fumagalli⁷, Tommaso Mauri⁸, Stefano Isgrò⁷, Caterina Fanizza⁹, Marilena Romero⁹, Gianni Tognoni⁹, Roberto Latini¹, and Luciano Gattinoni^{2,3}, on behalf of the ALBIOS Study Investigators[†]

Retro-analýza ALBIOS trial ...



Masson S et al. *Critical Care* 2014, 18:R6

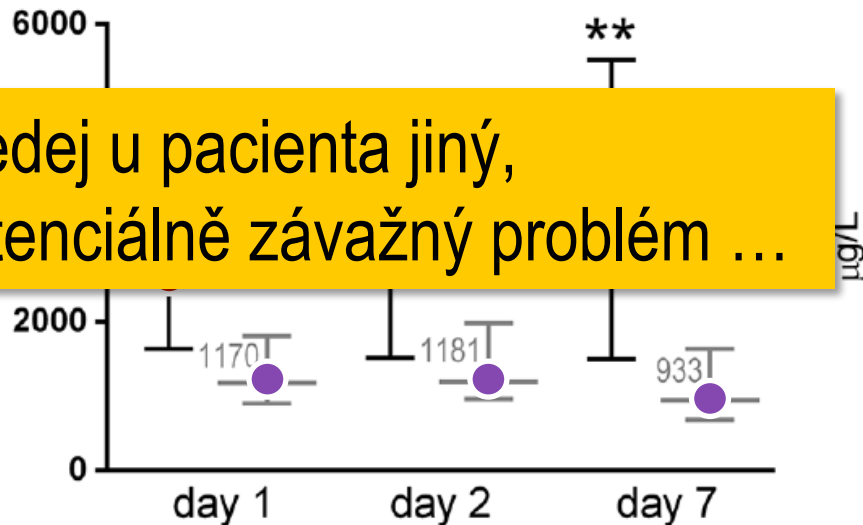


Retro-analýza ALBIOS trial ...



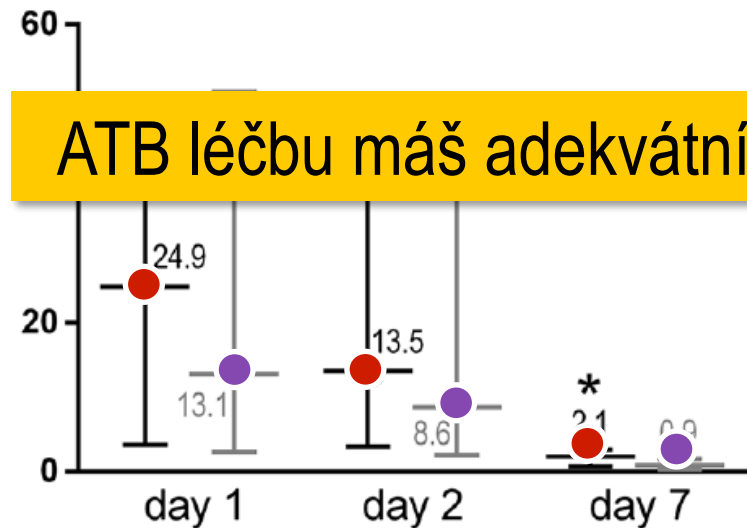
Masson S et al. *Critical Care* 2014, 18:R6

Presepsin



Hledej u pacienta jiný,
potenciálně závažný problém ...

Procalcitonin



ATB léčbu máš adekvátní ...

- NEPŘEŽÍVAJÍCÍ PACIENTI
- PŘEŽÍVAJÍCÍ PACIENTI

Retro-analýza ALBIOS trial ...



Masson S et al. *Critical Care* 2014, 18:R6

Presepsin

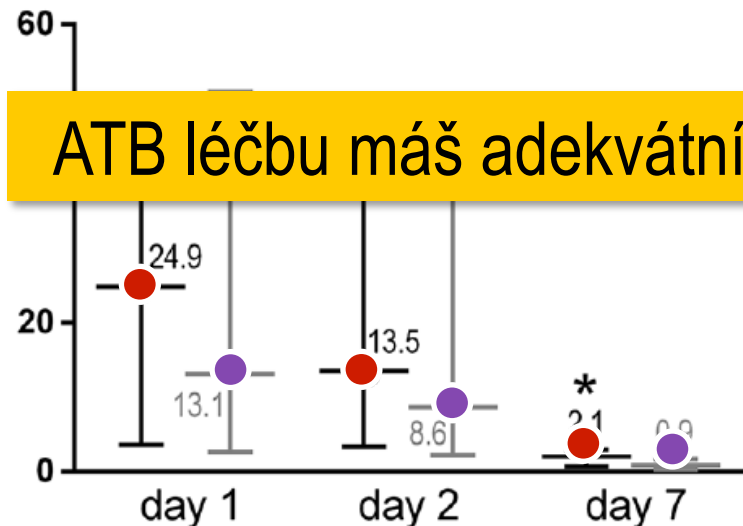


Hledej u pacienta jiný, potenciálně závažný problém ...

Další známé příčiny elevace presepsinu, kromě infekce:

- dysfunkce ledvin, jater, srdce
- tkáňová hypoxie/ischémie

Procalcitonin

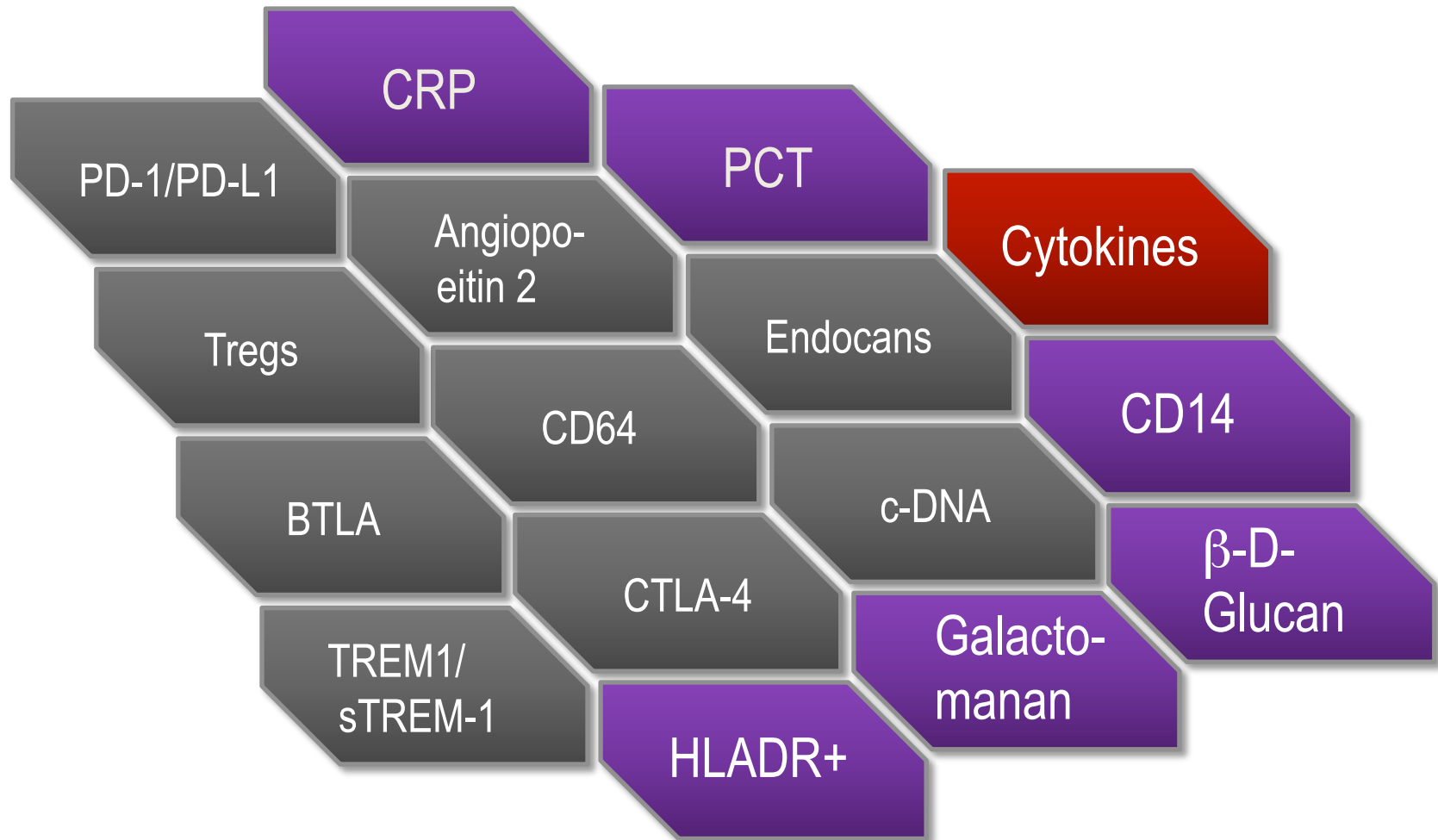


ATB léčbu máš adekvátní ...

ŽIJÍCÍ PACIENTI

PREZÍVAJÍCÍ PACIENTI

Biomarkery ... moje zkušenosti 😊



IL-6., IL-10 ... 😊😊



... s IL-6 na naší klinice „kamarádí“ snad každý 😊

Interleukin -6

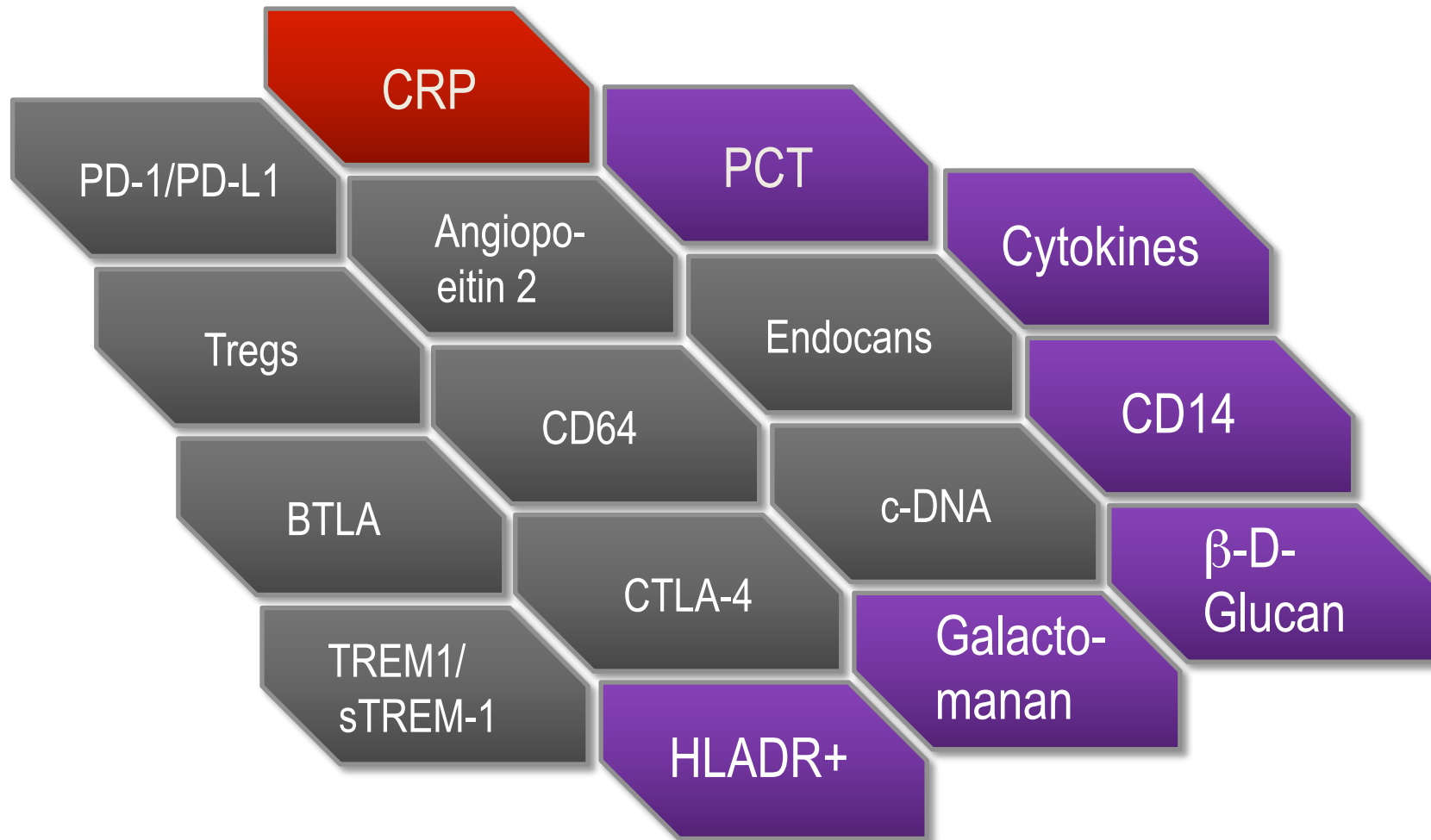
... proximální **pro-záněťový cytokín**, který se laboratorně velice dobře sleduje (krátký poločas, rychlá odezva na „cokoliv“ ...)

... platí: ... **čím intenzivnější inzult, tím vyšší hladina IL-6**

... **čím intenzivnější inzult, tím intenzivnější záněťová odpověď** ... a také opačně

= nespecifický marker záněťové odpovědi s těsným vztahem k vazodilataci a kapilárnímu leaku

Biomarkery ... moje zkušenosti 😊



CRP ...



... tzv. „protein akutní fáze“

... syntetizuje se v játrech **po stimulaci interleukinem-6**

= jeho **elevace je stejně nespecifická**, jako je nespecifická i elevace IL-6

= signalizuje **POUZE TO**, že **JDE O ZÁNĚT**

CRP ...



... tzv. „protein akutní fáze“

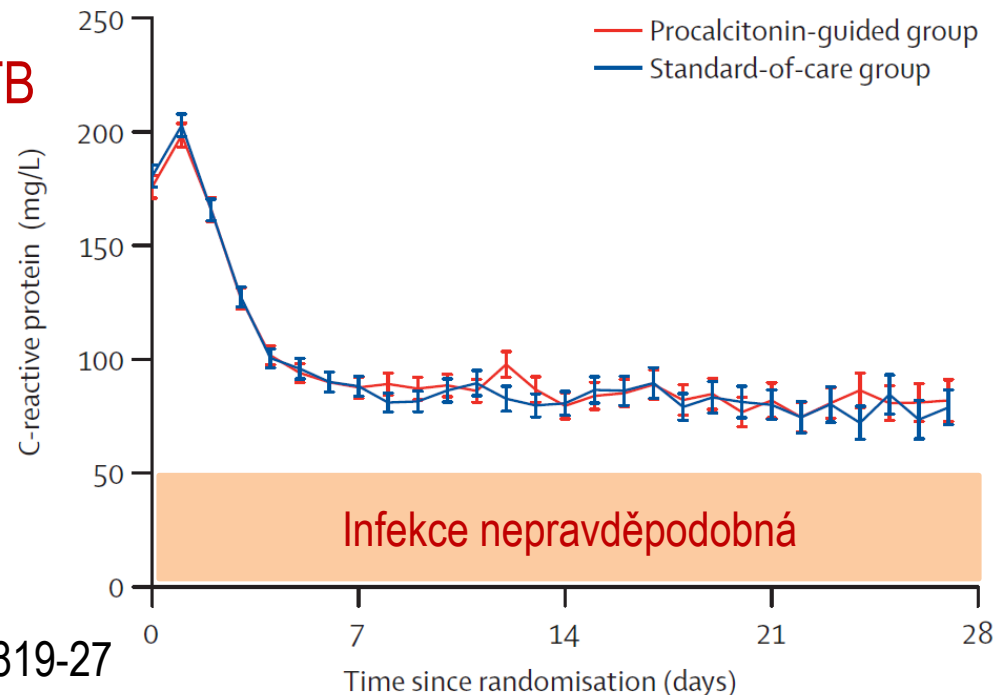
... syntetizuje se v játrech **po stimulaci interleukinem-6**

= jeho **elevace je stejně nespecifická**, jako je nespecifická i elevace IL-6

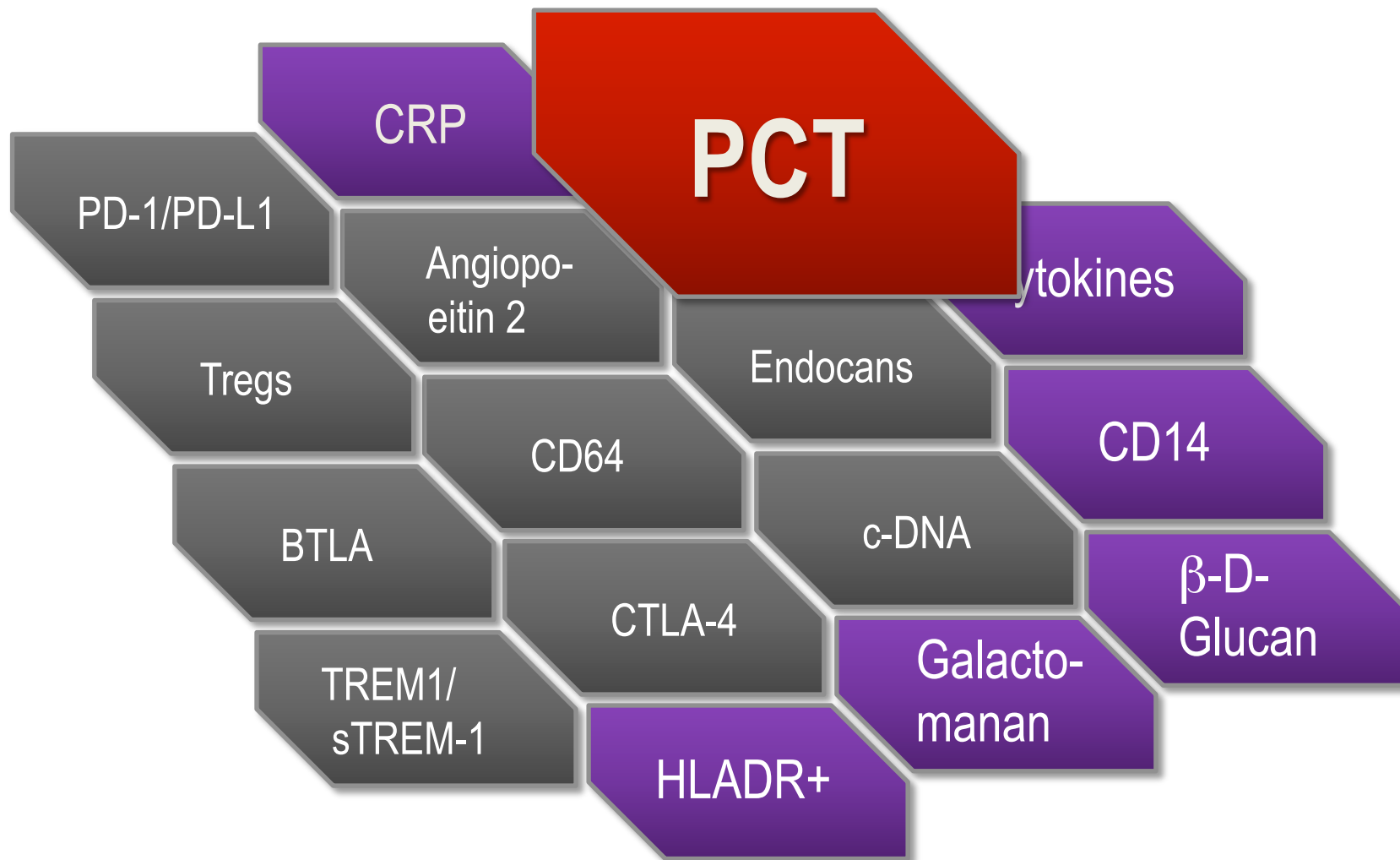
= signalizuje **POUZE TO**, že **JDE O ZÁNĚT**

... jako nástroj pro rozhodování o ATB
léčbě na ICU ho nepoužívám

... spíš nerad propouštím pacienta
z ICU s elevovaným CRP ☹️



Biomarkery ... moje zkušenosti 😊



Procalcitonin ...

FREQUENTLY

ASKED

QUESTIONS



Q1 Lze ho použít pro zahájení ATB léčby ?



Procalcitonin ...

FREQUENTLY

ASKED

QUESTIONS



Procalcitonin ...

FREQUENTLY

ASKED

QUESTIONS



Procalcitonin ...

FREQUENTLY

ASKED

QUESTIONS



Q3 Lze ho použít pro ukončení ATB léčby ?

Důvod: klinická zkušenost a také celá řada studií včetně meta-analýz

Ann Intensive Care 2017., 7:114



RESEARCH

Open Access

Procalcitonin-guided antibiotic therapy in intensive care unit patients: a systematic review and meta-analysis



Hui-Bin Huang^{1,2}, Jin-Min Peng¹, Li Weng¹, Chun-Yao Wang¹, Wei Jiang¹ and Bin Du^{1*}

Conclusions: Our meta-analysis produced evidence that among all the PCT-based strategies, only **using PCT for antibiotic discontinuation can reduce both antibiotic exposure and short-term mortality in a critical care setting.**

Procalcitonin ...

FREQUENTLY

ASKED

QUESTIONS



Q3 Lze ho použít pro ukončení ATB léčby ?

Důvod: klinická zkušenost a také celá řada studií včetně meta-analýz

Wirz et al. *Critical Care* 2018.. 22:191

REVIEW

Open Access



Effect of procalcitonin-guided antibiotic treatment on clinical outcomes in intensive care unit patients with infection and sepsis patients: a patient-level meta-analysis of randomized trials

Yannick Wirz^{1†}, Marc A. Meier^{1†}, Lila Bouadma³, Charles E. Luyt⁴, Michel Wolff³, Jean Chastre⁴, Florence Tubach⁵,

Conclusions: Procalcitonin-guided antibiotic treatment in ICU patients with infection and sepsis patients **results in improved survival and lower antibiotic treatment duration**



Procalcitonin ...

FREQUENTLY

ASKED

QUESTIONS



Q3 Lze ho použít pro ukončení ATB léčby ?

Důvod: jediná studie která potvrdila non-inferioritu
PCT řízené ATB léčby

Daubin C et al., *Intensive Care Med* 2018.,44:428–437

SEVEN-DAY PROFILE PUBLICATION

Procalcitonin algorithm to guide initial antibiotic therapy in acute exacerbations of COPD admitted to the ICU: a randomized multicenter study



Conclusions: **The PCT group failed to demonstrate non-inferiority** with respect to 3-month mortality and failed to reduce in-ICU and in-hospital antibiotic exposure in AECOPDs admitted to the ICU.

