LÉKAŘSKÁ FAKULTA
MASARYKOVY UNIVERZITY
A FAKULTNÍ NEMOCNICE BRNO

KLINIKA DĚTSKÉ
ANESTEZIOLOGIE
A RESUSCITACE

Jaké chyby dělají nejčastěji mladí anesteziologové a intenzivisté - při nasazování ATB terapie?

Milan Kratochvíl

FAKULTNÍ
NEMOCNICE
BRNO

ANTIBIOTIC USE IN CRITICAL CARE

70%

Of patients receive antibiotics each day in our ICUs

30-60% Is

inappropriate, unnecessary or suboptimal

GHENT UNIVERSITY

Vincent, JL. JAMA 2009 21:2323-2329
Luyt, CE. Crit Care 2014 5:480

Antibiotický stewardship

- rychlá identifikace pacientů s bakteriální infekcí
- optimální empirická antibiotická strategie
- optimalizace dávkování a způsobu podávání antibiotik založené na farmakokineticko-farmakodynamických vlastnostech
- rychlá deeskalace na základě kultivačních vyšetření
- zkrácení doby trvání ATB terapie a redukce počtu pacientů léčených antibiotiky zbytečně.

Luyt et al. Critical Care 2014, 18:480

Nejčastější chyby ATB terapie

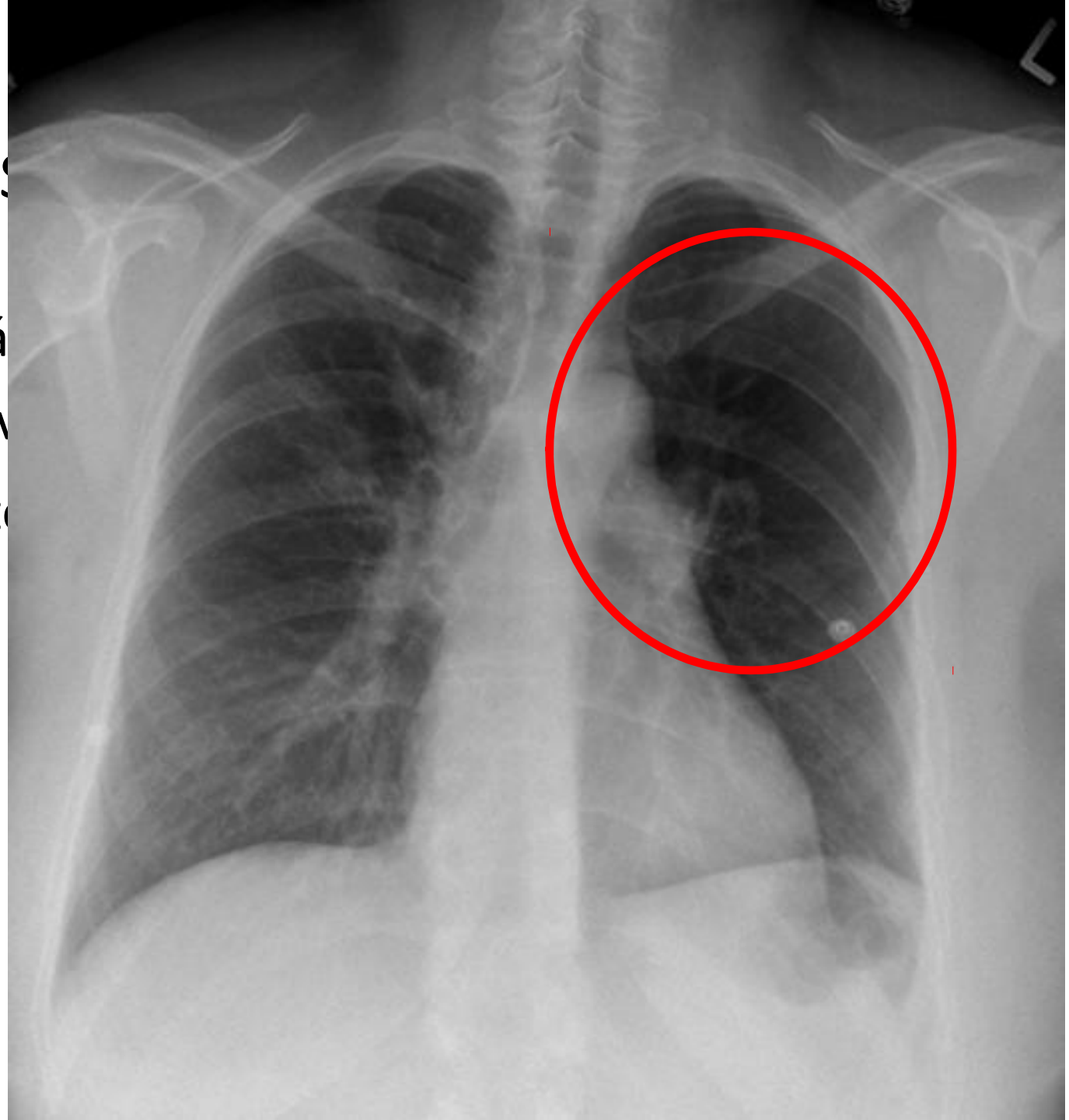
- Zbytečně nasazená ATB
- Neodebrány mikrobiologie
- Pozdě nasazená ATB
- Nevhodně nasazený typ antibiotika
- Špatně podávána - PK/PD
- Poddávkování ATB
- Příliš dlouhá terapie
- Absence deeskalace
- Chyba v antibiotické profylaxi

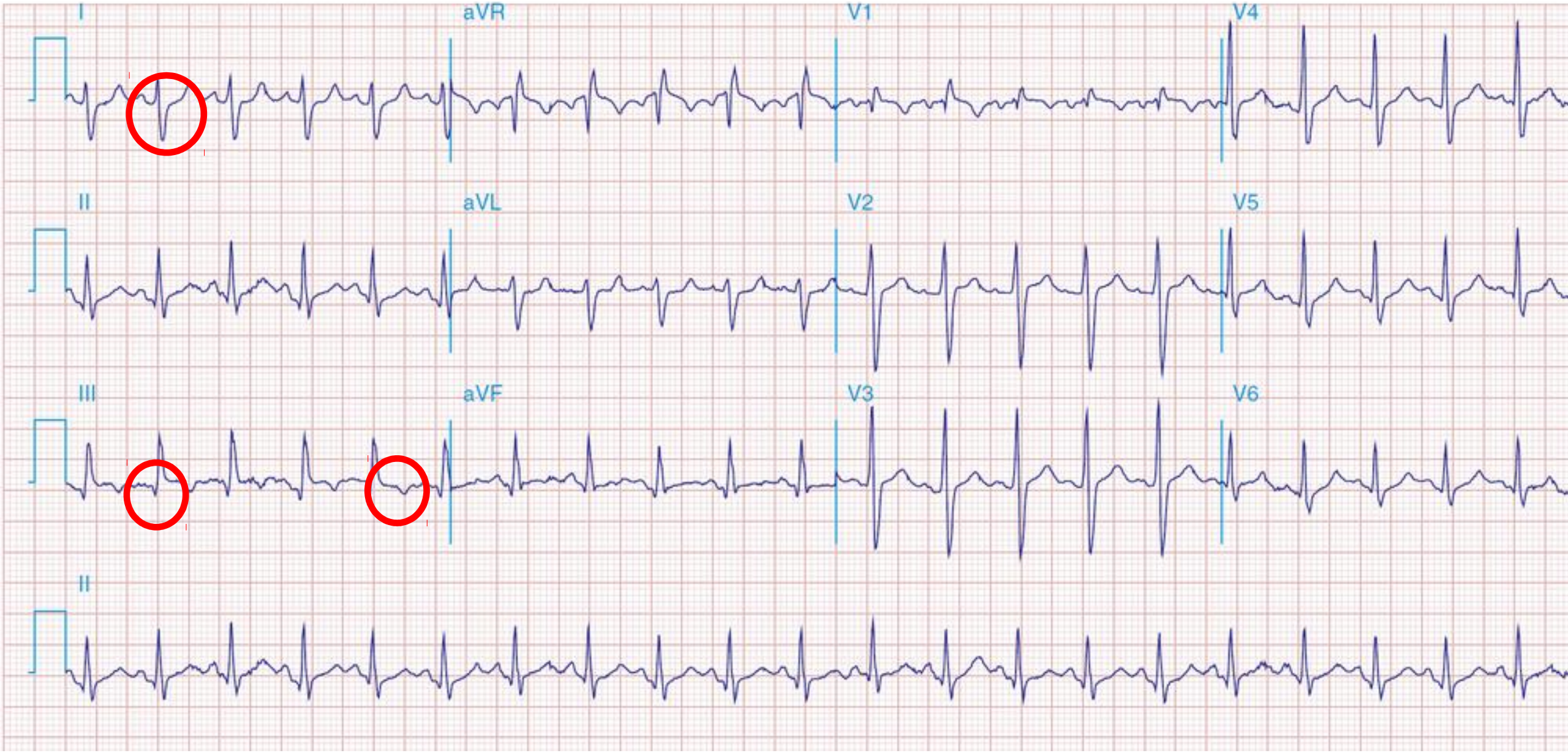
Proč?

Proboha?

Kasuis

- 64-letá
- Náhle v
- Hemat




I
aVR
V1
V4
II
aVL
V2
V5
III
aVF
V3
V6
II

Kasuistika

- 64-letá pacientka
- Náhle vzniklá d
- Hematologie: l

Kasuistika

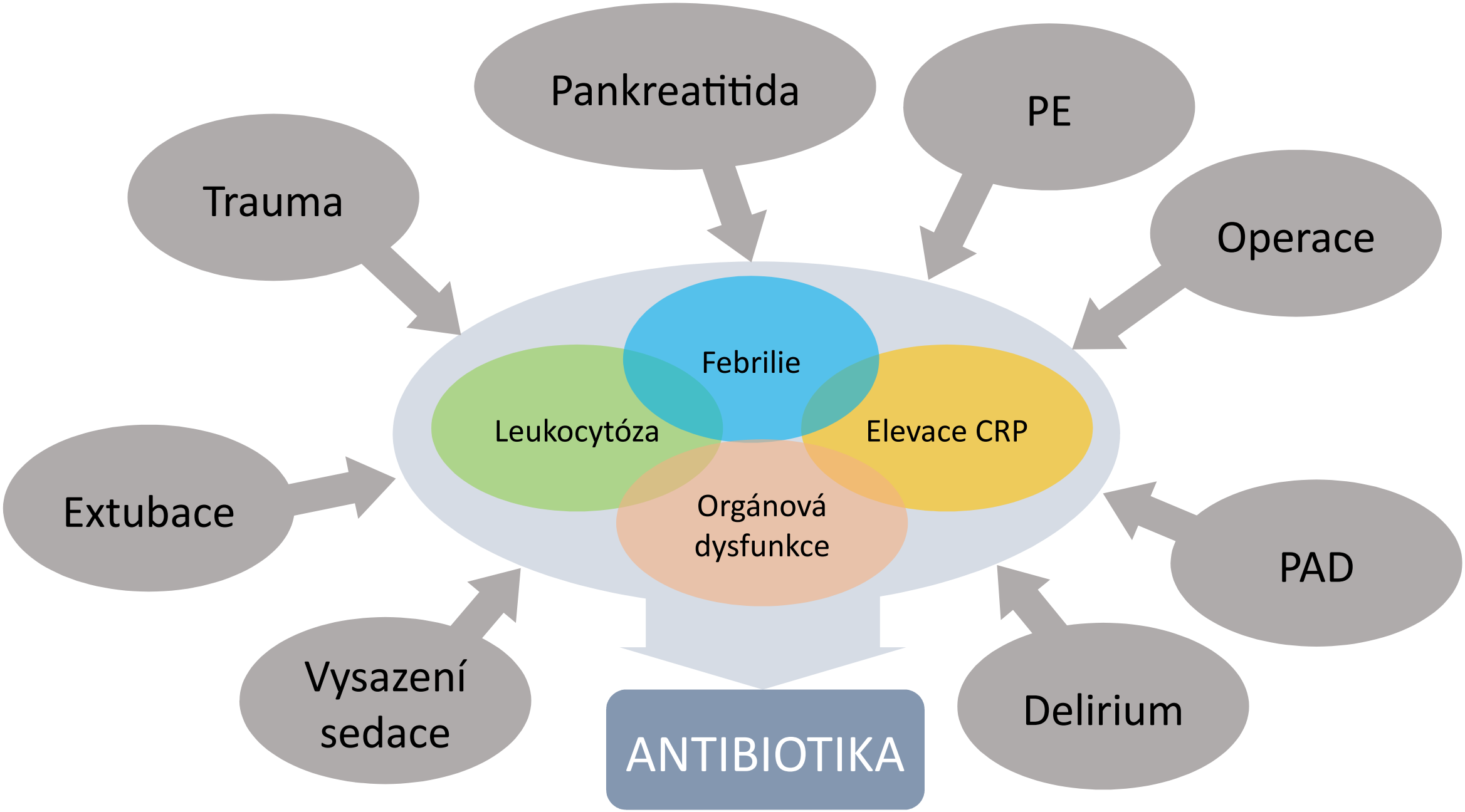
- 64-letá pacientka
- Náhle vzniklá dušnost, bolest na hrudi
- Hematologie: DD > 20 mg/l, ABR: PaO_2 8 kPa, pCO_2
- Diagnostikovaná PE
- Konzilium na JIP: lucidní, orientována, dušnost, SpO_2 98% na O_2 brýlemi, DF 20/min, TK 120/75, kapilární návrat<2sek.
- Medikace: UFH, chronická medikace, krystaloidy,

Unasyn 1,5 g iv. 3xD!!!

Antibiotika jsou určeny k léčbě BAKTERIÁLNÍ INFEKCE!

Infekce

- Za **klinické známky infekce** se považují zejména nový vzestup tělesné teploty – febrilie (>38°C), rozvoj nové, nebo zhoršení stávající orgánové dysfunkce, elevace zánětlivých ukazatel (CRP, prokalcitonin, leukocytóza).
- Za **vysoce suspektní infekci** se pokládá kombinace minimálně dvou klinických kritérií.
- K potvrzení bakteriální infekce je potřebný signifikantní **kultivační nález** patogena a/nebo **mikroskopický nález** signifikantního počtu leukocytů a baktérií v odebraném materiálu u pacientů s klinickými známkami infekce.


Pankreatitida
PE
Trauma
Operace
Febrilie
Leukocytóza
Elevace CRP
Orgánová dysfunkce
Extubace
PAD
Vysazení sedace
Delirium
ANTIBIOTIKA

Kasuistika

- 69-letý pacient hospitalizován na ARO pro akutní těžkou nekrotizující p

s neagresivními parametry, oběh stabilizován na malé dávce NRA. Pro progresi febrilií a suspekci na nosokomiální pneumonii změna ATB, zaveden biluminální sonda k enterální výživě a pacient dne 4.9.2013 přeložen k další terapii na KARIM ORIM II. Dne 5.9. provedeno kontrolní CT břicha přetrvávajícím obrazem akut. pankreatitidy s progresí prosáknutí a kolekc peripankreaticky. Pokračujeme v komplexní terapii, zavedena CRRT pro progresi renálního selhání. Pacient přechodně významně oběhově nestabilní s nutností podpory oběhu NRA, akcentována ATB terapie. V dalších dnech se orgánové funkce postupně stabilizují, od 8.9. vysazena CRRT, pokračujem v iHD, pokles nitrobřišního tlaku., zahájeno vysazování sedace. Probléme zůstává porucha vědomí charakteru deliria. Dne 10.9. provedena operační tracheostomie, nadále obtížný weaning. V dalším průběhu se stav pacienta postupně zlepšuje, oběhově stabilizován, vysazena ATB, zavedena plná enterální nutrice, pokles zánětlivých parametrů. Dne 12.9. na kontrolním CT stacionární nález bez indikace intervence. Delirium zaléčeno, denně odpojován od PSV s prodlužujícími se intervaly spontánní ventilace přes TS. Dne 23.9. CT břicha s progresí peripankreatických kolekcí, postupné zhoršení stavu vědomí, febrilií a progrese zánětlivých markerů, proto dne 26.9. provedena evakuace 360 ml hnisavé tekutiny pod CT kontrolou. Poté stav pacienta zlepšen, nicméně posléze opět progrese multiorgánové dysfunkce. Dne 30.9. dle CT břicha s progresí peripankreatických kolekcí

Kasuistika

- 69-letý pacient hospitalizován na ARO pro akutní těžkou nekrotizující pankreatitidu od 4.9. do 22.10.20xx
- Přeložen na oborovou JIP s 9 dní vysazenými ATB, se stabilními orgánovými funkcemi, nízkými zánětlivými ukazateli, afebrilní a tolerující enterální výživu
- První změna terapie bezprostředně po překladu: nasazena širokospektrá antibiotika, vysazena EN a nasazena PEN

The role of antibiotics in acute pancreatitis	
20.	Antibiotics should be given for an extrapancreatic infection, such as cholangitis, catheter-acquired infections, bacteremia, urinary tract infections, pneumonia (strong recommendation, high quality of evidence).
21.	Routine use of prophylactic antibiotics in patients with severe acute pancreatitis is not recommended (strong recommendation, moderate quality of evidence).
22.	The use of antibiotics in patients with sterile necrosis to prevent the development of infected necrosis is not recommended (strong recommendation, moderate quality of evidence).
23.	Infected necrosis should be considered in patients with pancreatic or extrapancreatic necrosis who deteriorate or fail to improve after 7–10 days of hospitalization. In these patients, either (i) initial CT-guided fine needle aspiration (FNA) for Gram stain and culture to guide use of appropriate antibiotics or (ii) empiric use of antibiotics without CT FNA should be given (strong recommendation, low quality of evidence).

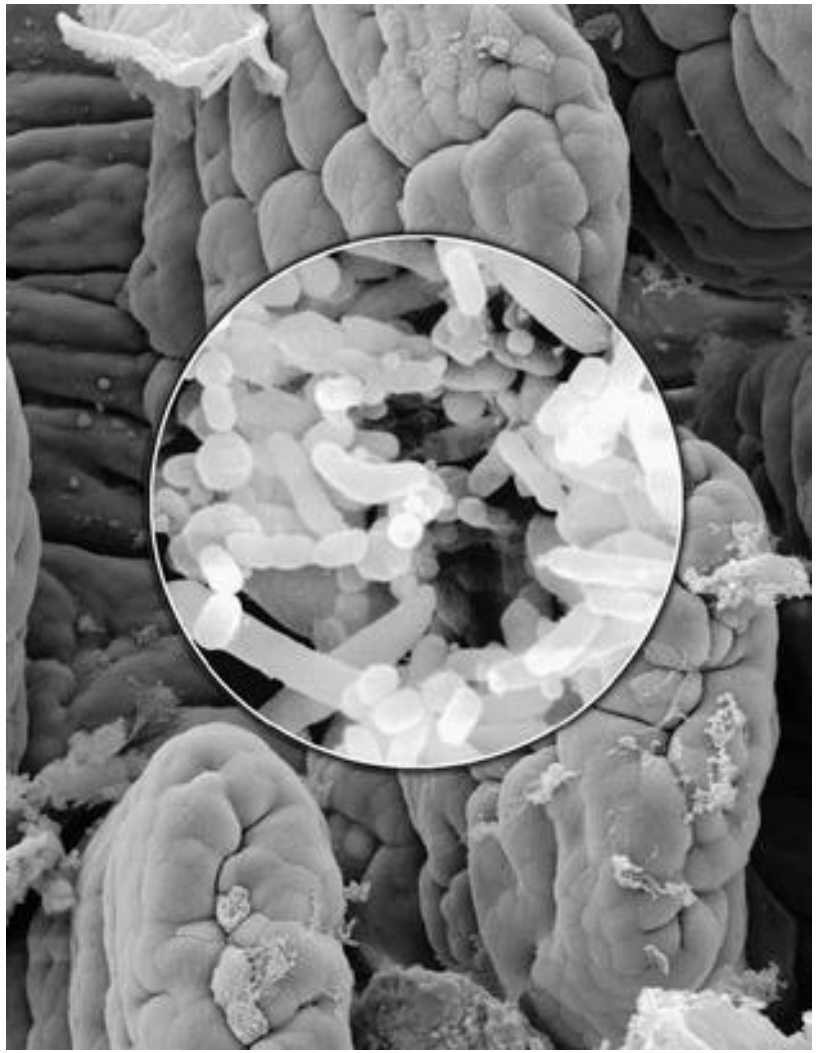
American Journal of Gastroenterology. 108(9):1400–1415, 2013

Nežádoucí účinky antibiotik

- Rozvoj rezistencí na ICU, v nemocnici, v komunitě
- Alergie
- Toxicita
  - Nefrotoxicita – aminoglykosidy, polypeptidy
  - Ototoxicita – aminoglykosidy, polypeptidy
  - Neurotoxicita – cefalosporiny
- Selekce rezistentních kmenů, reinfekce rezistentními kmeny
- CDI
- Destrukce mikrobiomu

Mikrobiom

- Imunita
- Metabolismus
- Syntéza vitaminů,
- Nutrice
- Závažnost nemoci
- Porucha mikrobiomu je asociovaná s vyšším výskytem nozokomiálních infekcí, rozvojem sepse, MODS



	Aggressive (n=247)	Conservative (n=237)	p value
Pneumonia	75 (30%)	93 (39%)	0·040
Bloodstream	49 (20%)	46 (19%)	0·91
Intra-abdominal	31 (13%)	22 (9%)	0·25
Urinary tract	33 (13%)	36 (15%)	0·57
Surgical site	19 (8%)	21 (9%)	0·64
Vascular catheter	14 (6%)	8 (3%)	0·23
Other	26 (11%)	11 (5%)	0·0149

Some percentages do not sum to 100 because of rounding.

Table 2: **Types of infections**

	Aggressive (n=247)	Conservative (n=237)	p value
Pneumonia	23/75 (31%)	15/93 (16%)	0·077
Bloodstream	19/49 (39%)	15/46 (33%)	0·67
Intra-abdominal	13/31 (42%)	6/22 (27%)	0·24
Urinary tract	14/33 (42%)	5/36 (14%)	0·045
Surgical site	12/19 (63%)	4/21 (19%)	0·062
Vascular catheter	6/14 (43%)	4/8 (50%)	0·84
Other	12/26 (46%)	1/11 (9%)	0·0309

Data are n/N (%).

Table 5: **Patient mortality by site of infection**

	Aggressive (n=247)	Conservative (n=237)	p value
Time from blood culture to start of treatment (h)			
Number	189	206	
Mean (SE)	20·9 (24·4)	34·8 (34·4)	<0·0001
Median (IQR)	12 (3–30)	22 (7–58)	<0·0001
Time from fever to start of treatment (h)			
Number	103	139	
Mean (SD)	11·1 (14·9)	35·2 (37·4)	<0·0001
Median (IQR)	6 (3–14)	24 (9–44)	<0·0001
Duration of antimicrobial treatment (days)			
Mean (SD)	17·7 (28·1)	12·5 (10·7)	<0·008
Median (IQR)	11 (7–8)	10 (7–14)	0·015
Appropriate antimicrobials (number [%])			
Initial*	144 (62%)	158 (74%)	0·0095
Switched	64 (28%)	48 (23·5%)	0·17
Overall	208 (90%)	206 (96%)	0·010

Not all patients had blood cultures drawn or had fever (temperature ≥38·5°C). Antibiotics were generally switched to appropriate coverage 3 days after cultures were sent when sensitivities returned. *Data for appropriate initial therapy were available from 214 patients in the aggressive group, and 231 in the conservative group.

Table 4: **Time to start of treatment and appropriateness of antibiotic therapy**

Mortalita: 99 (40%) / 247 vs. 50 (21%) / 237; (p<0,0001).

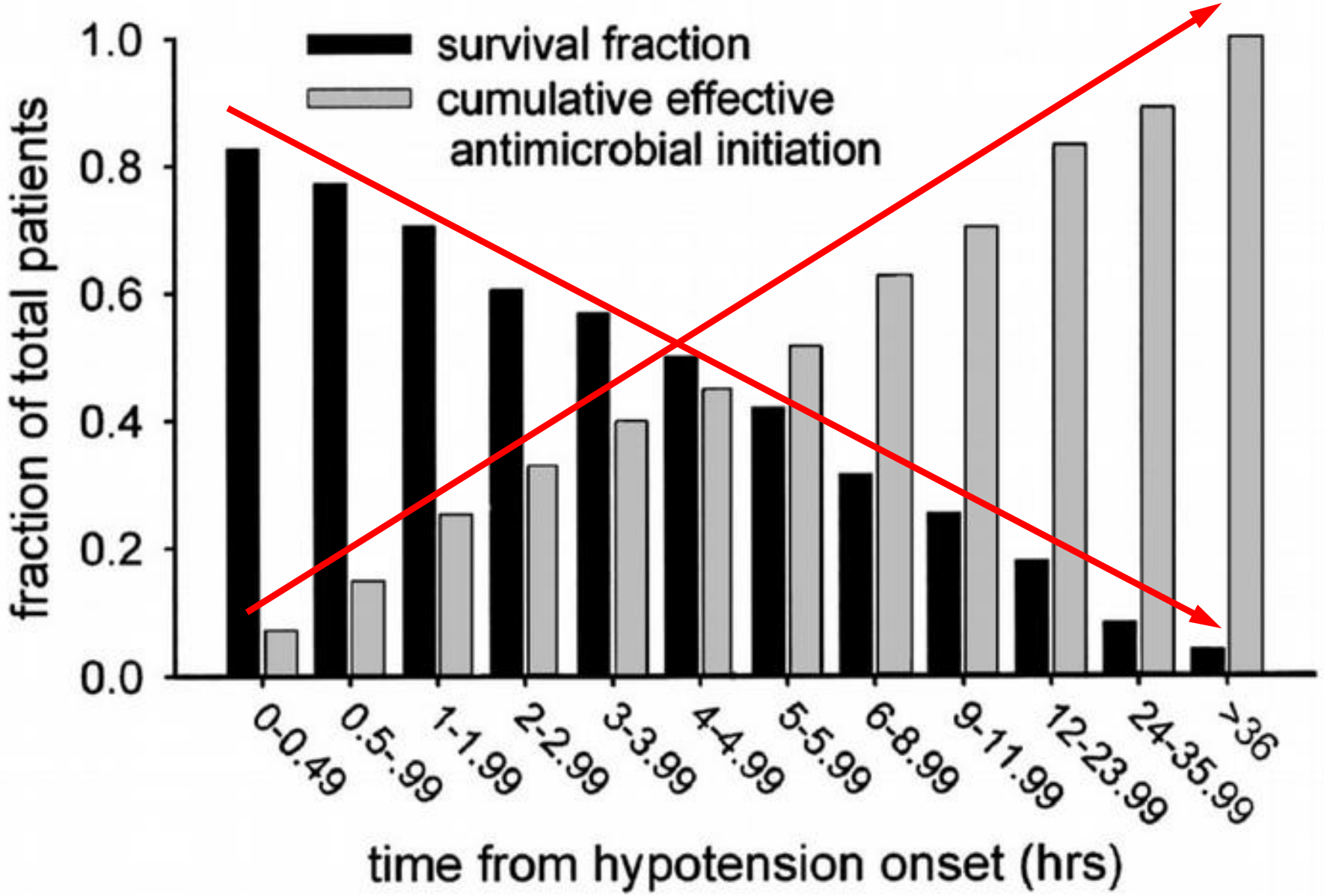
Lancet Infect Dis 2012; 12: 774–80

Moje zásada: „vždycky být proti nasazení antibiotik, ale nasadit je vždy, kdy je potřeba!“

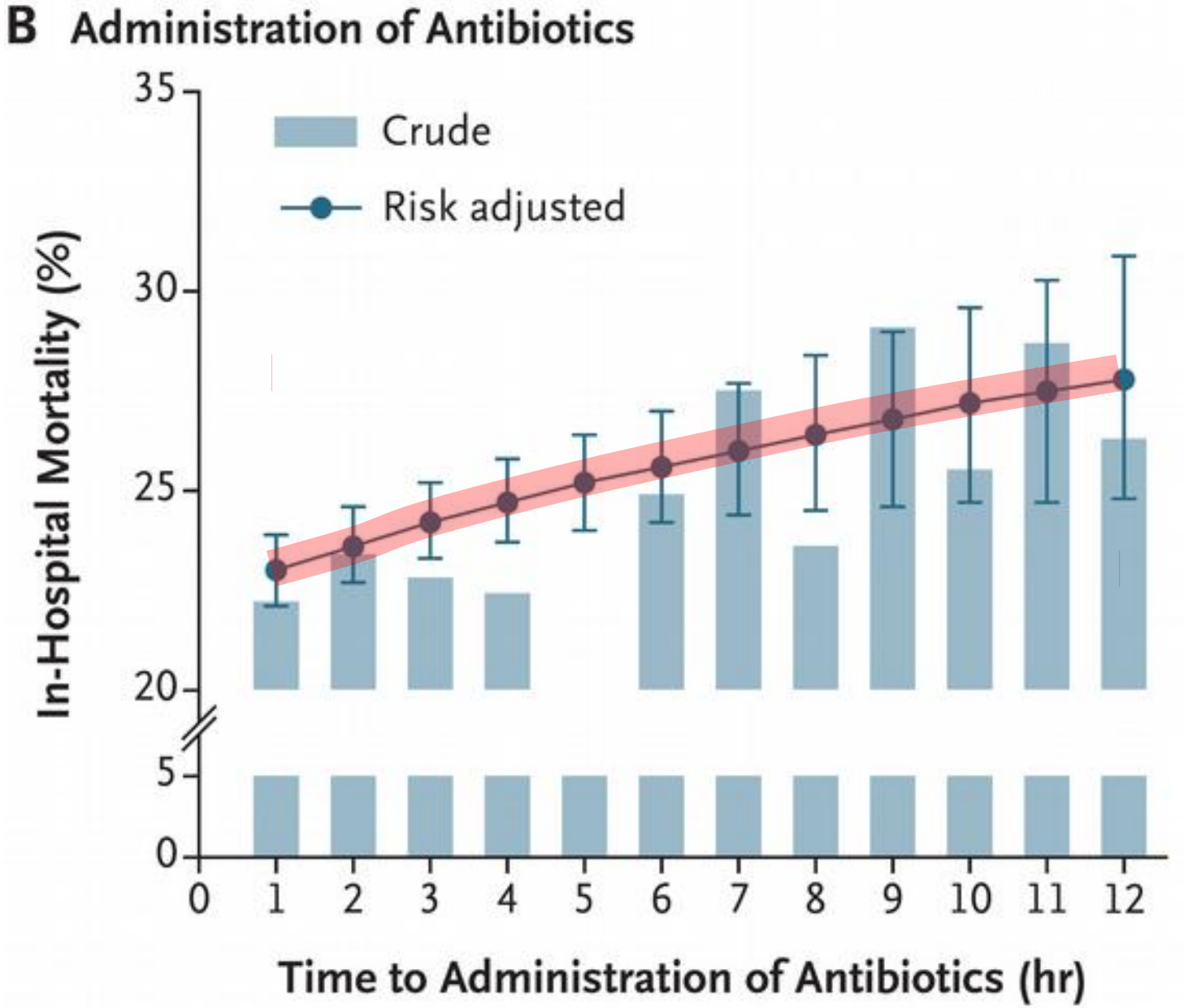
Pozdě nasazená antibiotika

Kasusistika

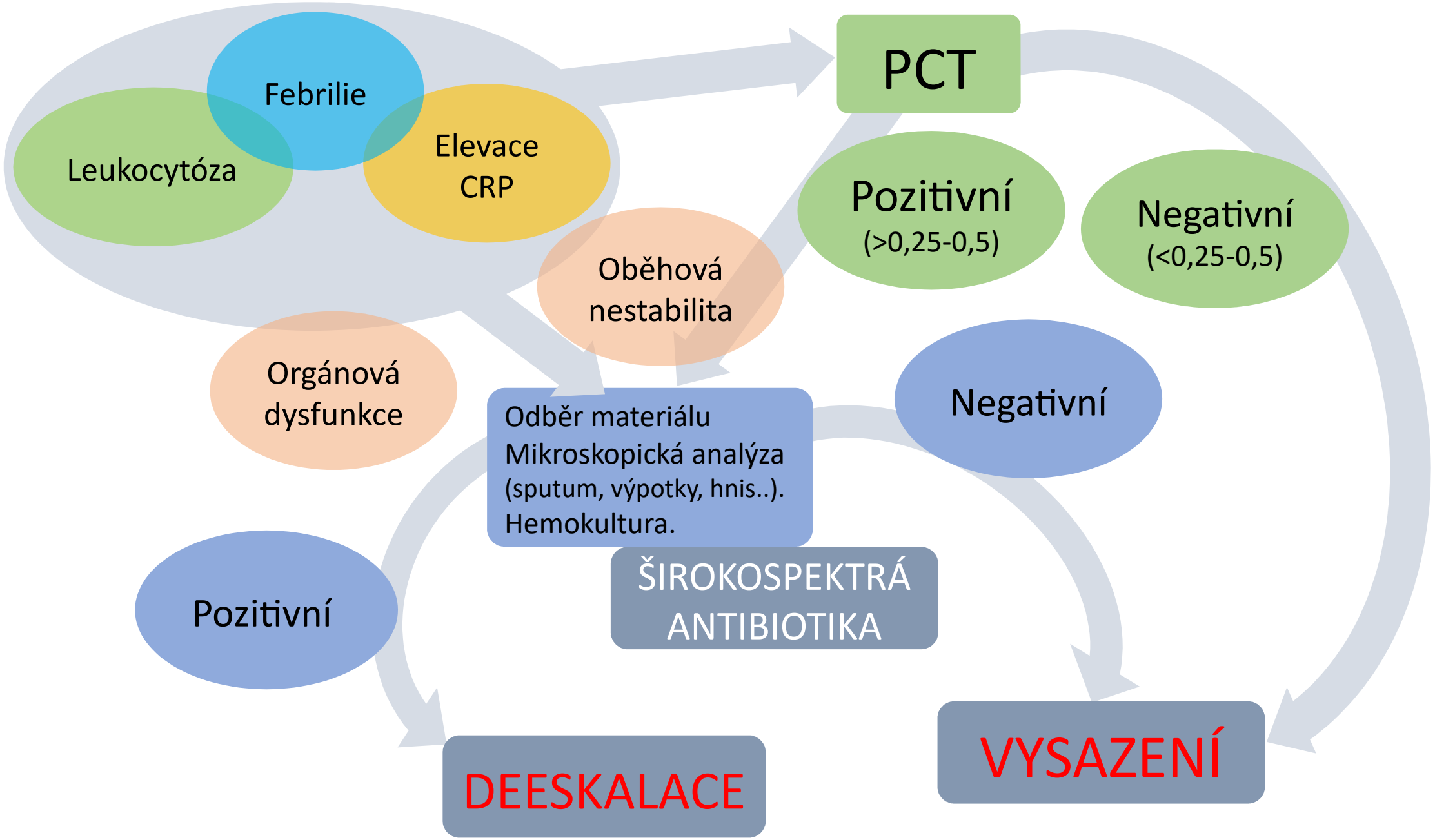
- 2-letý pacient
- Hospitalizovaný 10 dní pro chřipkovou pneumonitidu
- ATB vysazena po 3 dnech
- Pozvolný nárůst CRP poslední 2 dny, bez febrilií, Rtg plic negativní
- Ráno u vizity:
  - Febrilní TT 39,4°C
  - Nově vzniklá leukocytóza 19 × 10^9/l
  - P. 168/min, TK 80/35, zpomalený kapilární návrat



Crit Care Med 2006; 34:1589–1596



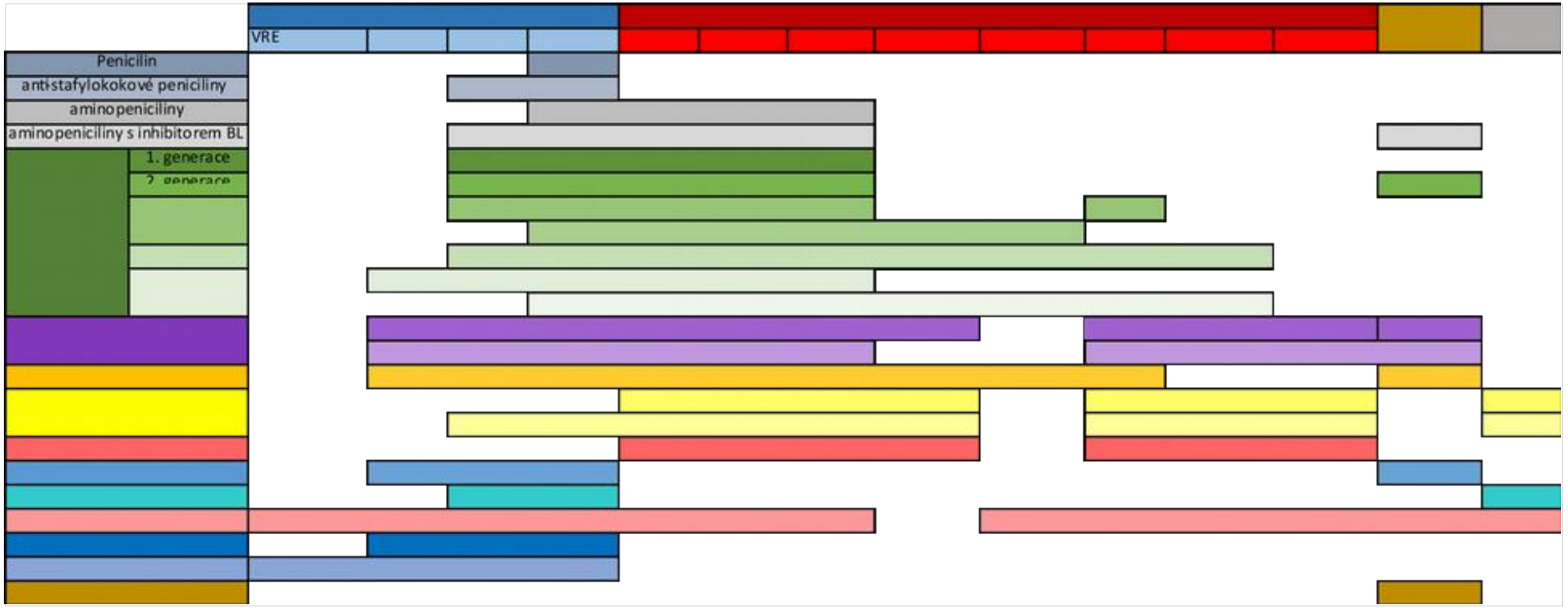
N Engl J Med 2017;376:2235-44.


Febrilie
Leukocytóza
Elevace CRP
PCT
Pozitivní (>0,25-0,5)
Negativní (<0,25-0,5)
Oběhová nestabilita
Orgánová dysfunkce
Odběr materiálu
Mikroskopická analýza (sputum, výpotky, hnis..).
Hemokultura.
Negativní
Pozitivní
ŠIROKOSPEKTRÁ ANTIBIOTIKA
DEESKALACE
VYSAZENÍ

Nesprávně nasazena antibiotika

Nesprávně nasazena antibiotika

- Účinnost na předpokládané agens – epidemiologie pracoviště a pacienta
- Jejich průnik do tkáně předpokládaného zdroje infekce
- Toxicita antibiotika a nutnost měření hladiny v případě orgánové dysfunkce
- Antibiotická terapie použita v posledních 2 týdnech
- Statická vs. baktericidní antibiotika
- cena


VRE
Penicilin
antistafylokokové peniciliny
aminopeniciliny
aminopeniciliny s inhibitorem BL
1. generace

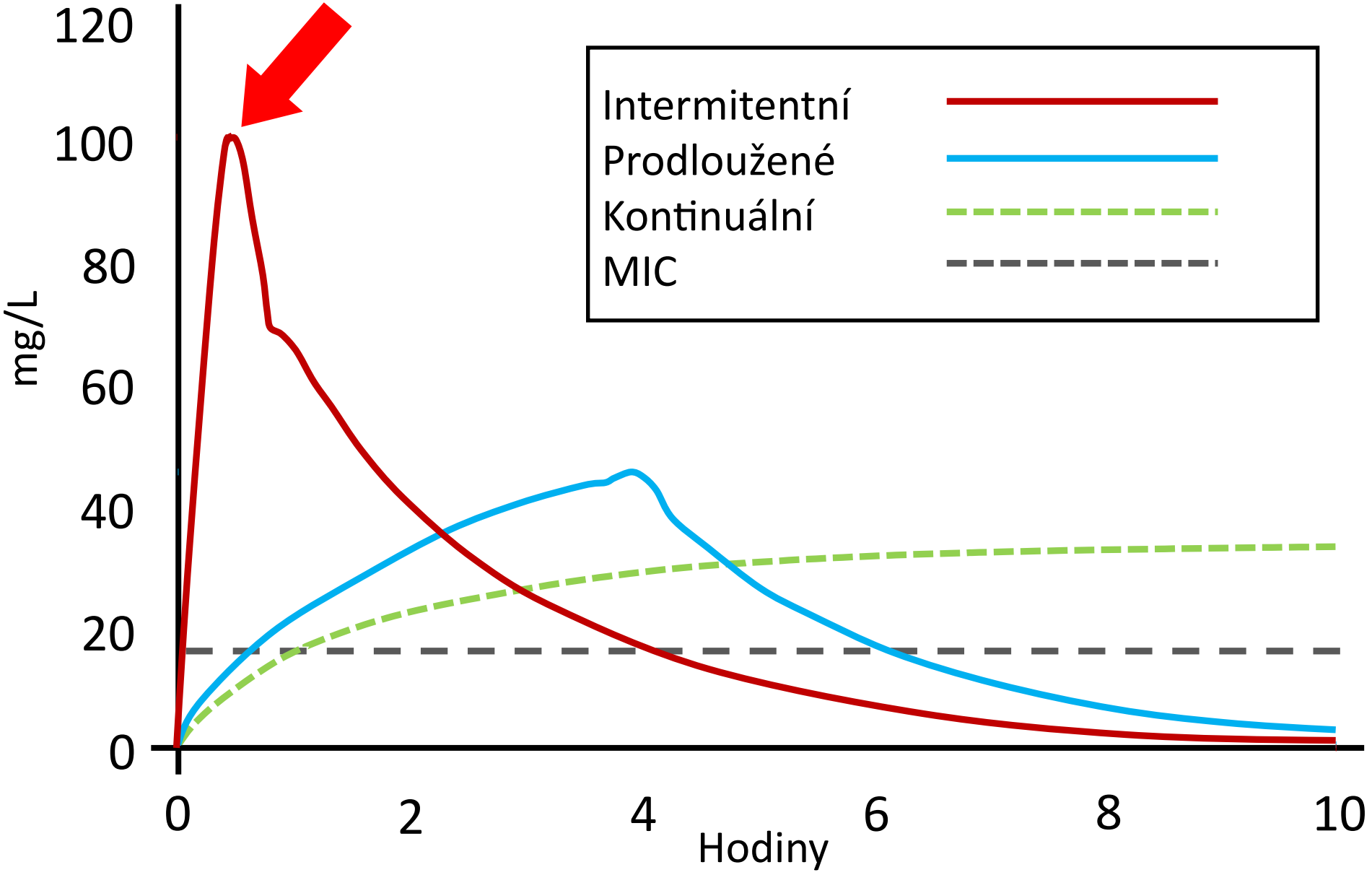
Moje zásada: „vždy spolupracuj s klinickým mikrobiologem!“

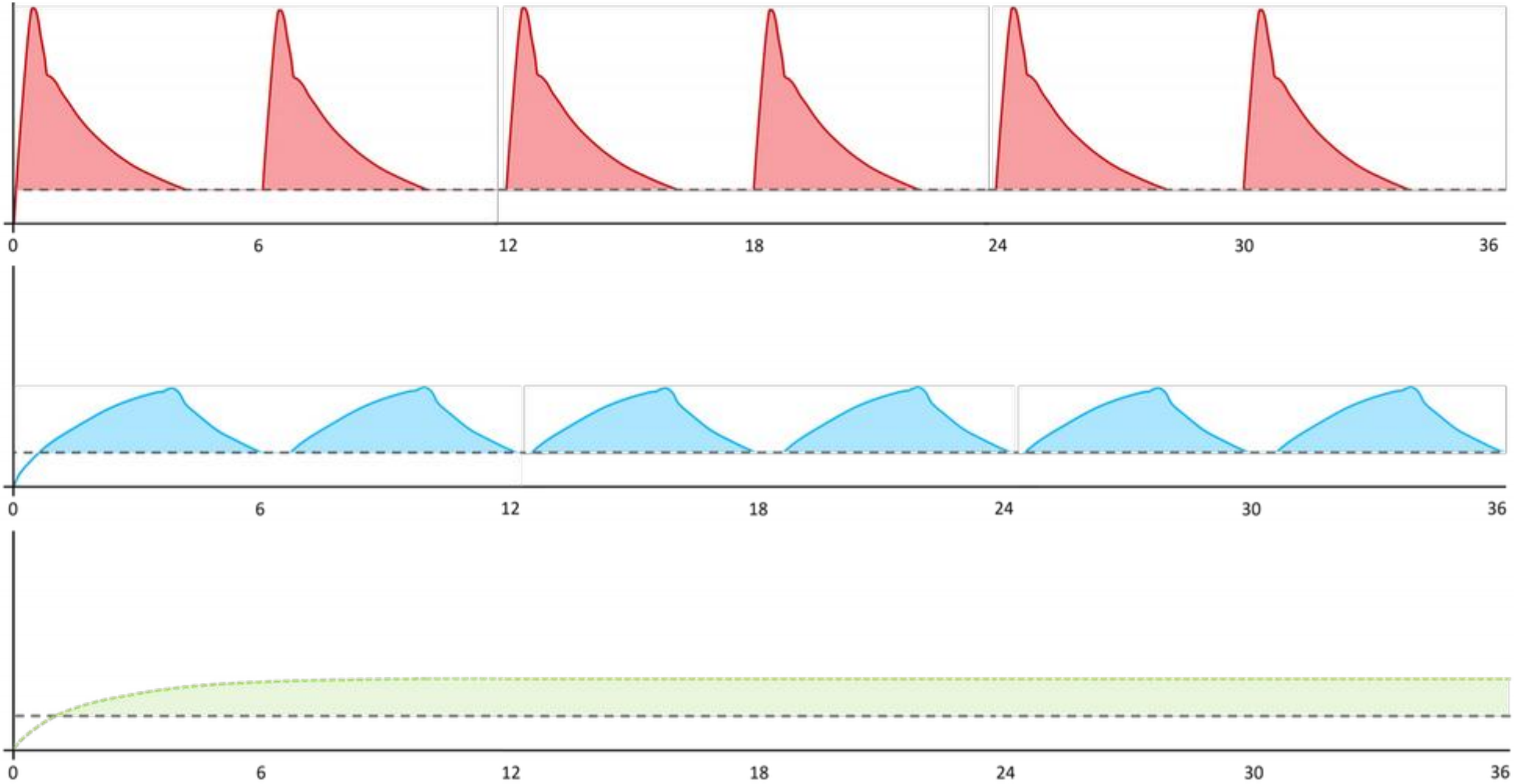
Za rozhodnutí o nasazení antibiotika je ale vždy zodpovědný klinik u lůžka pacienta.

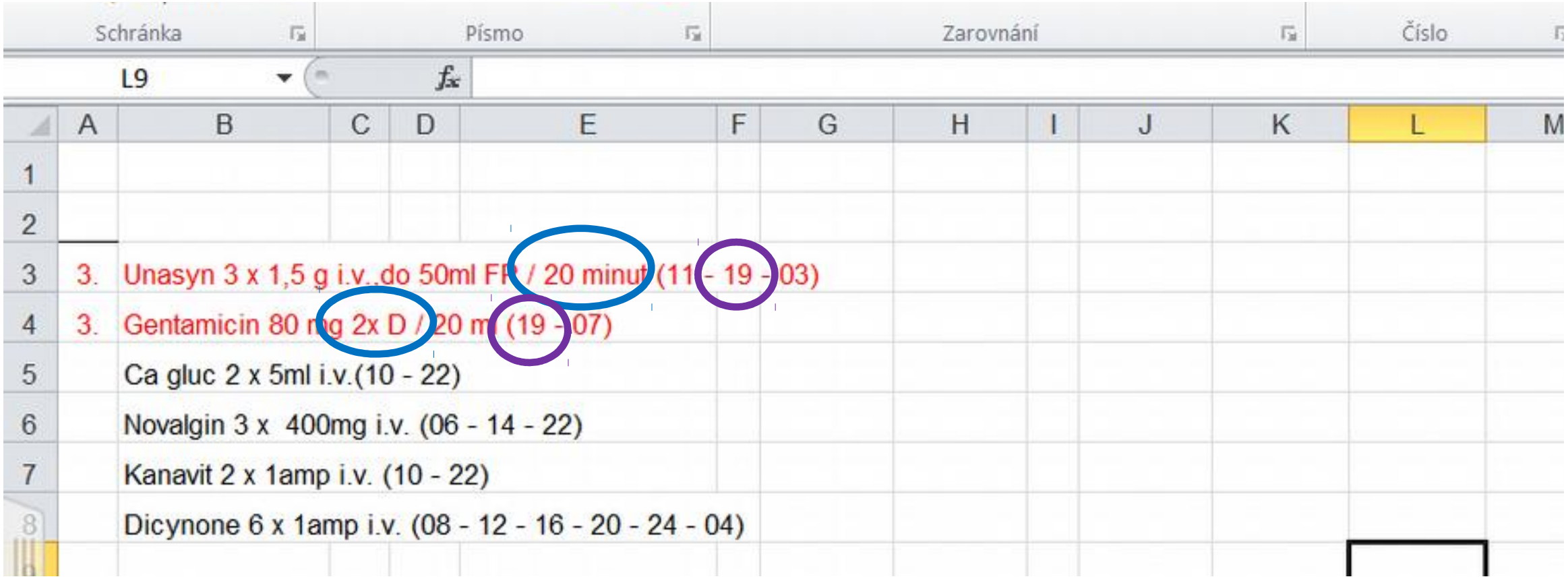
Způsob podání antibiotik

Způsob podávání antibiotik

- **Čas** nad minimální inhibiční koncentrací (MIC) – tzv. na čase závislý účinek (time-dependent killing) – betalaktamy.
- Maximální dosažená **koncentrace** v plasmě – tzv. na koncentraci závislý účinek (concentration dependent killing) – aminoglykosidy, makrolidy
  - *Postantibiotický efekt – přetrvávající inhibice růstu bakterií po krátké expozici antibiotiku*


120
100
80
60
40
20
0
mg/L
0
2
4
6
8
10
Hodiny
Intermitentní
Prodloužené
Kontinuální
MIC


0
6
12
18
24
30
36
0
6
12
18
24
30
36
0
6
12
18
24
30
36


Schránka
Písmo
Zarovnání
Číslo
L9
A B C D E F G H I J K L M
1
2
3. Unasyn 3 x 1,5 g i.v.,do 50ml FR / 20 minut (11 - 19 - 03)
3. Gentamicin 80 mg 2x D / 20 ml (19 - 07)
Ca gluc 2 x 5ml i.v.(10 - 22)
Novalgin 3 x 400mg i.v. (06 - 14 - 22)
Kanavit 2 x 1amp i.v. (10 - 22)
Dicynone 6 x 1amp i.v. (08 - 12 - 16 - 20 - 24 - 04)

Poddávkování antibiotik

Poddávkování antibiotik

- Neznalost
- Změna farmakokinetiky ATB:
  - Sepse – hyperkinetická cirkulace, zvýšení vylučování
  - CRRT
  - Edém – zvýšení distribučního objemu
  - Hypoalbuminémie – snížená vazba na bílkoviny
- Jiná populace nemocných

17 ml = 17 % předepsané dávky

Moje zásada: „vždy spolupracuj s klinickým farmaceutem“

Nevhodná profylaxe

Antibiotická profylaxe

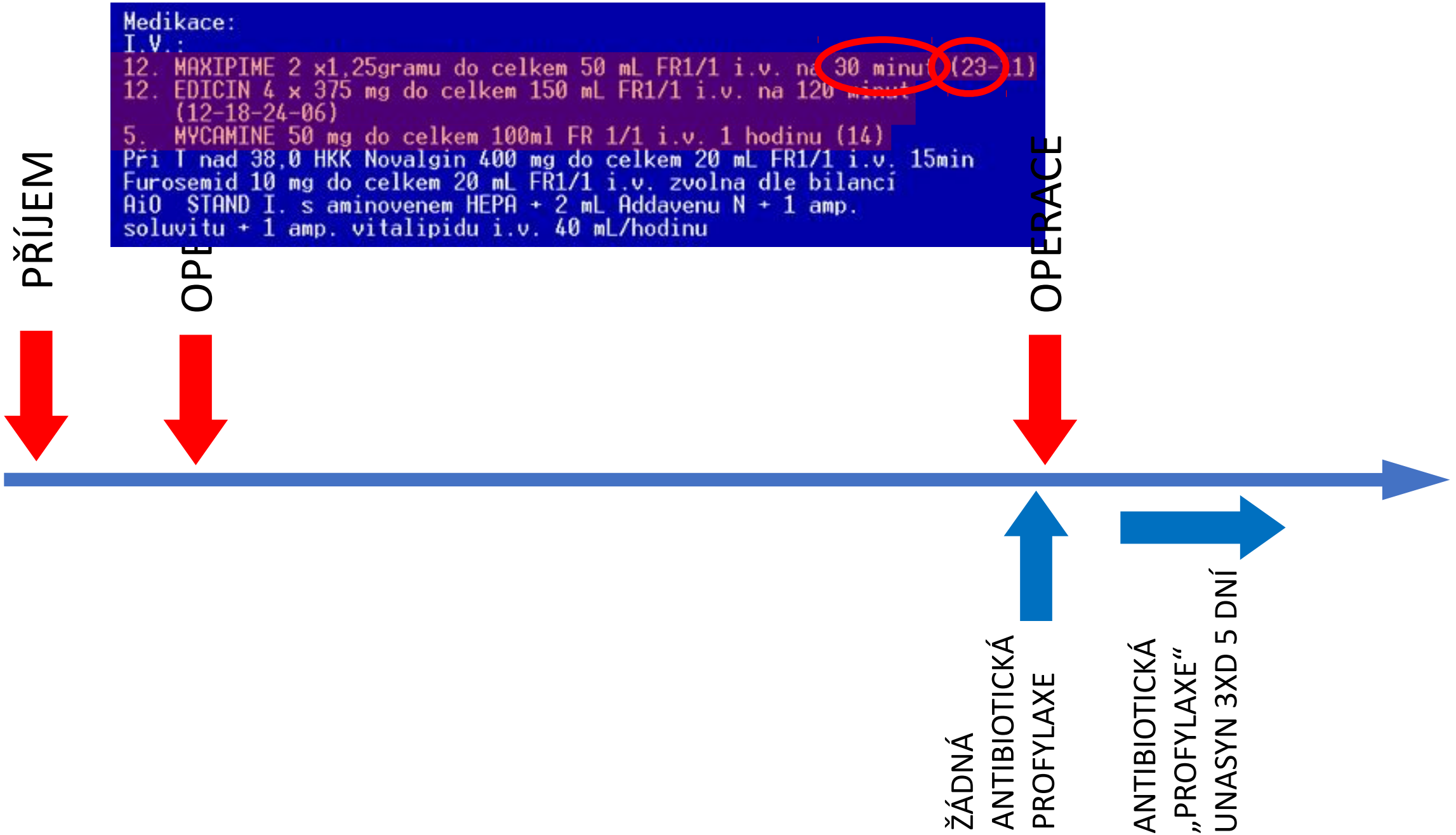
- Předoperační profylaxe
  - jedna dávka před incizí, posléze další v případě velkých krevních ztrát, nebo dlouhého trvání výkonu
  - Neprodlužovat „profylaxi“ pooperačně
- Zlomenina baze lební, pneumocefalus
- Aspirace do plic
- Tamponáda nasofaryngu
- Traumata

Vyšetření	Jedn.	07.11 05:00	06.11 17:00	06.11 05:00	05.11 05:00	04.11 05:00	03.11 05:00	02.11 05:30	01.11 05:00
AST	ukat/l	1				0.9		1.03	
GGT	ukat/l								
ALP	ukat/l			2.32					
AMS	ukat/l			0.69					
LD	ukat/l			4.97					5.84
CB	g/l								
Albumin	g/l			36.6					
Glukóza	mmol/l	5.5		5.7	5.2	5.3	5	5.1	5.1
Cholest.	mmol/l								
TG	mmol/l								
CRP	mg/l	27.4		29.8	26.6	30.2	25.1	26.4	29.7
Prokalc.	ug/l								0.1
IgG	g/l					11			
Prealb.	g/l								
Amoniak	umol/l								
Laktát	mmol/l						0.8		

Tumor jater S6-7; PRETEXT I V0,P0,F0,C0, E0,R1 tumoru a
intraabdominální krvácení
Stp operaci - biopsii tumoru, toillete DB a stavění život
ohrožujícího krvácení krvácení při spontánní ruptuře tumo
22.10.19
Fluidothorax bilat - st.p. drenáži pravého hemithoraxu 25
hrudní dren explantován 29/10
St.p. zavedení punkčního CVK via VSC 22/10, extrakce pro
dysfukci 4/11/2019
St.p. zavedení punkčního CVK via VJI l.dx. 5/11
Febrilie - v.s. paraneoplastické
Kachexie
Hypoalbuminemie
Hypogamaglobulinemie
Vstupní staging

TEXT:
Odběr : 4.11.2019
Komentář : Kult. na kvas. a plísně zal. CVK
Vyšetření: Kultivační vyšetření CVK - cévní katetr
Aerobní kultivace:
Nález: Nevyrostly žádné mikroby.
Po pomnožení v bujonu:
Nález: Staphylococcus koaguláza negativní
Stanovení kvalitativní citlivosti na antibiotika:

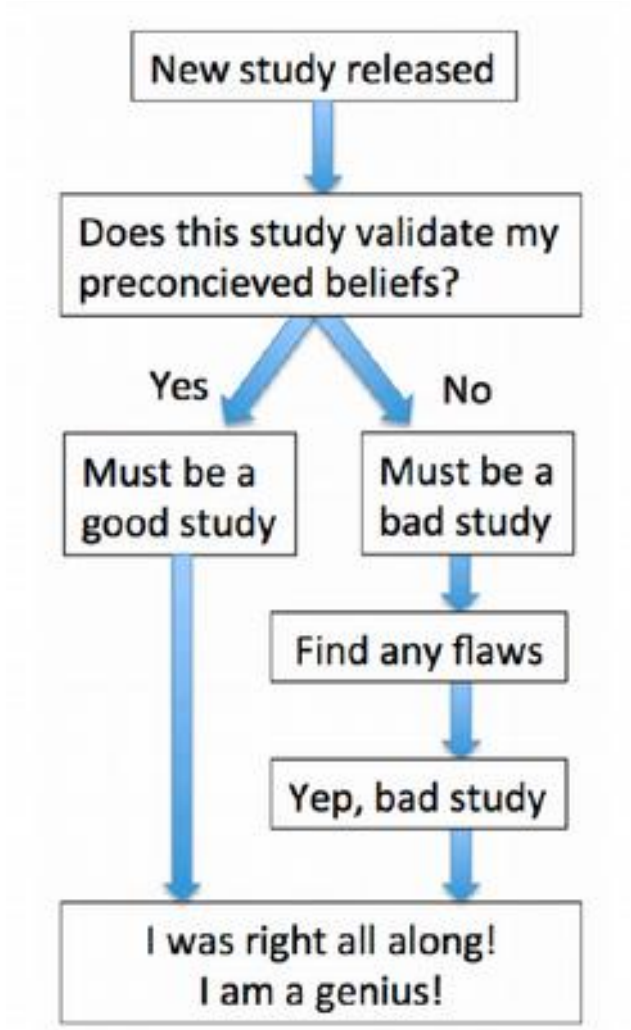
rifampicin(Arficin)	C	ciprofloxacin	R
oxacilin	R	clindamycin	R
chloramfenikol	C	teikoplanin,vankomycin	C
doxycyklin	I	gentamicin	R
cotrimoxazol	R	linezolid (Zyvoxid)	C


Medikace:
I.V.:
12. MAXIPIME 2 x1,25gramu do celkem 50 mL FR1/1 i.v. na 30 minut (23-11)
12. EDICIN 4 x 375 mg do celkem 150 mL FR1/1 i.v. na 120 minut
(12-18-24-06)
5. MYCAMINE 50 mg do celkem 100ml FR 1/1 i.v. 1 hodinu (14)
Při T nad 38,0 HKK Novalgin 400 mg do celkem 20 mL FR1/1 i.v. 15min
Furosemid 10 mg do celkem 20 mL FR1/1 i.v. zvolna dle bilanci
AiO STAND I. s aminovenem HEPA + 2 mL Addavenu N + 1 amp.
soluvitu + 1 amp. vitalipidu i.v. 40 mL/hodinu
PŘÍJEM
OPE
OPERACE
ŽÁDNÁ ANTIBIOTICKÁ PROFYLAXE
ANTIBIOTICKÁ „PROFYLAXE“ UNASYN 3XD 5 DNÍ

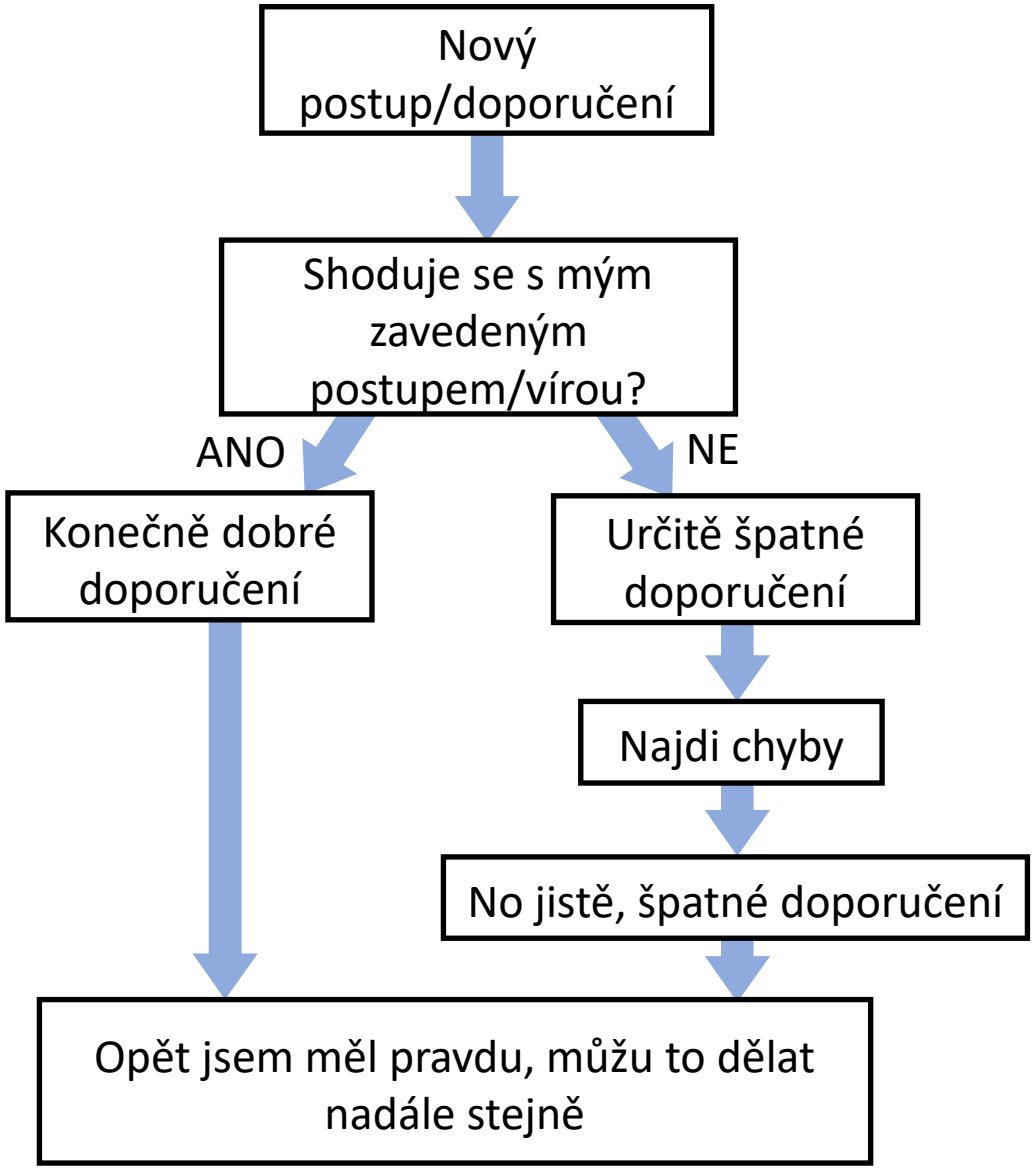
Antibiotics for Sepsis: Does Each Hour Really Count, or Is It Incestuous Amplification?

Mervyn Singer, M.D., F.R.C.P.
Bloomsbury Institute of Intensive Care Medicine
University College London
London, United Kingdom

Incestuous amplification—the (extreme) reinforcement of ideas and/or beliefs that occurs when like-minded people communicate with each other (1).



Mervyn Singer 2019



Děkuji za pozornost