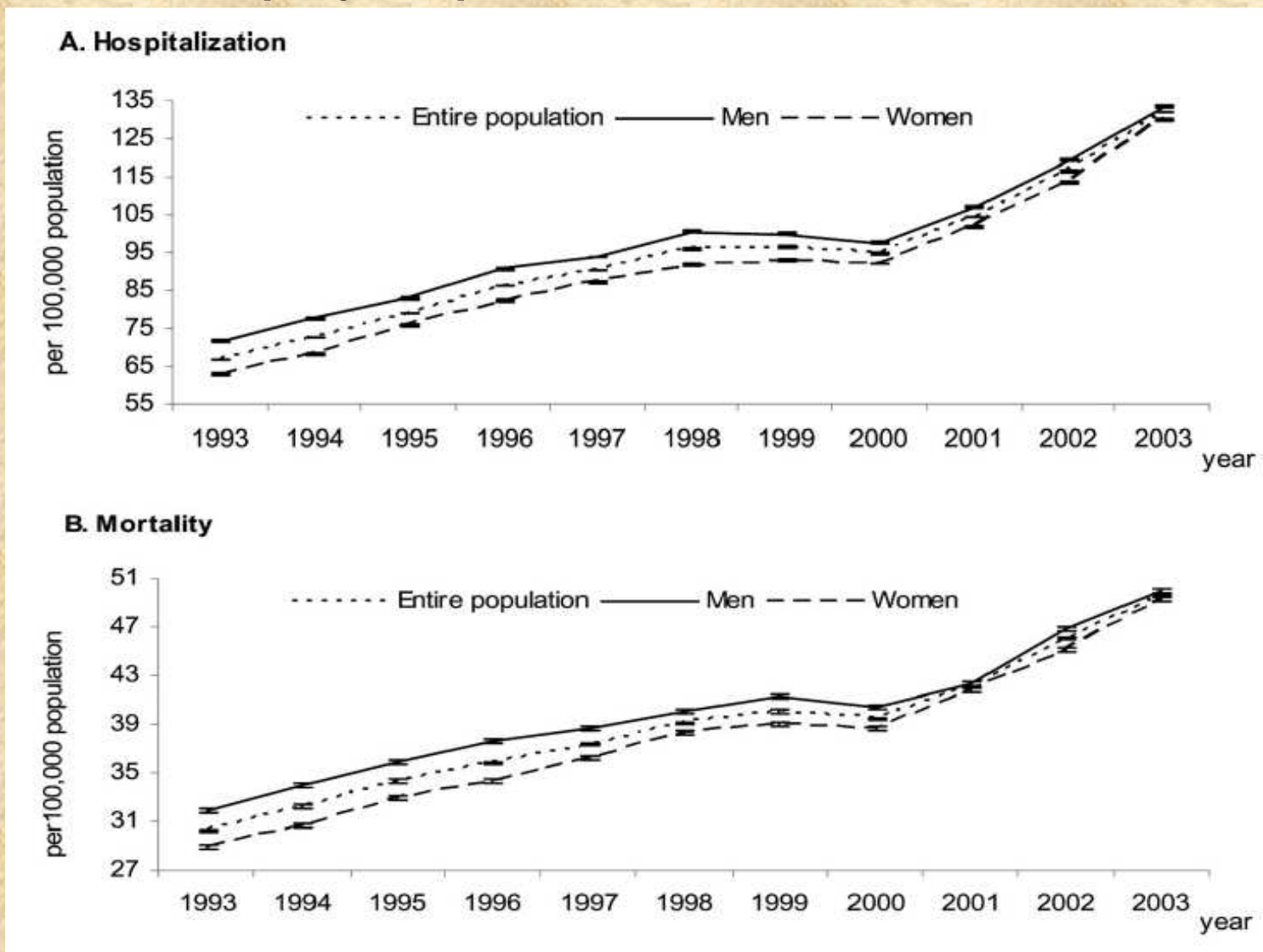


Rizika invazivních kandidóz v intenzivní medicíně

**Pavel Ševčík, KARIM FN Brno
a LF MU Brno**

Těžká sepe

Stoupající prevalence a mortalita



Dombrovskiy VY et al. Crit Care Med 2007;35:1244-50

Změny v původcích sepsy (USA)

Martin GS et al, NEJM 2003;348:1546-54

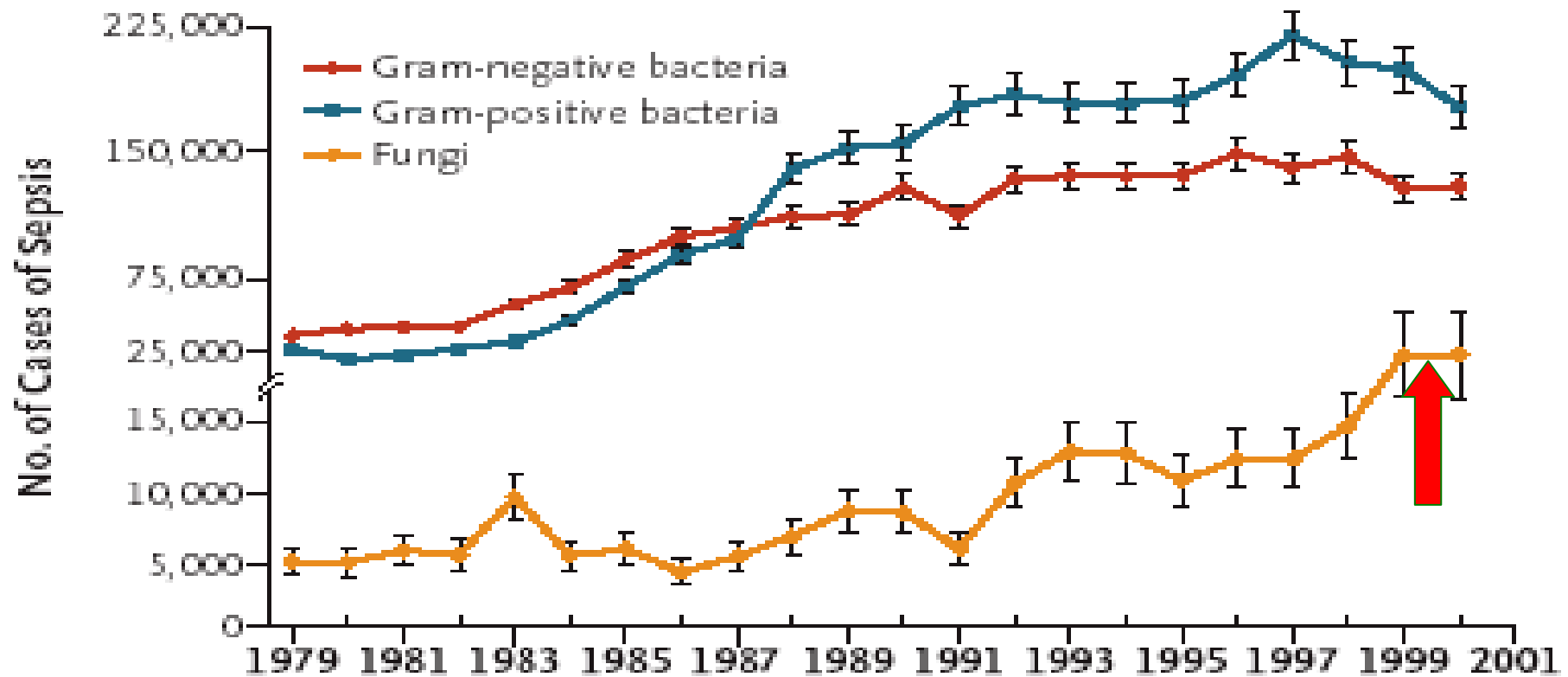


Figure 3. Numbers of Cases of Sepsis in the United States, According to the Causative Organism, 1979–2000.

Points represent the number of cases for the given year, and I bars the standard error.

Hlavní patogeny u septického šoku

	Estimated frequency*
Gram-positive bacteria	30–50%
Meticillin-susceptible <i>S aureus</i>	14–24%
Meticillin-resistant <i>S aureus</i>	5–11%
Other <i>Staphylococcus</i> spp	1–3%
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	9–12%
Other <i>Streptococcus</i> spp	6–11%
<i>Enterococcus</i> spp	3–13%
Anaerobes	1–2%
Other gram-positive bacteria	1–5%
Gram-negative bacteria	25–30%
<i>E coli</i>	9–27%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	8–15%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2–7%
Other <i>Enterobacter</i> spp	6–16%
<i>Haemophilus influenzae</i>	2–10%
Anaerobes	3–7%
Other gram-negative bacteria	3–12%
Fungus	
<i>Candida albicans</i>	1–3%
Other <i>Candida</i> spp	1–2%
Yeast	1%
Parasites	1–3%
Viruses	2–4%

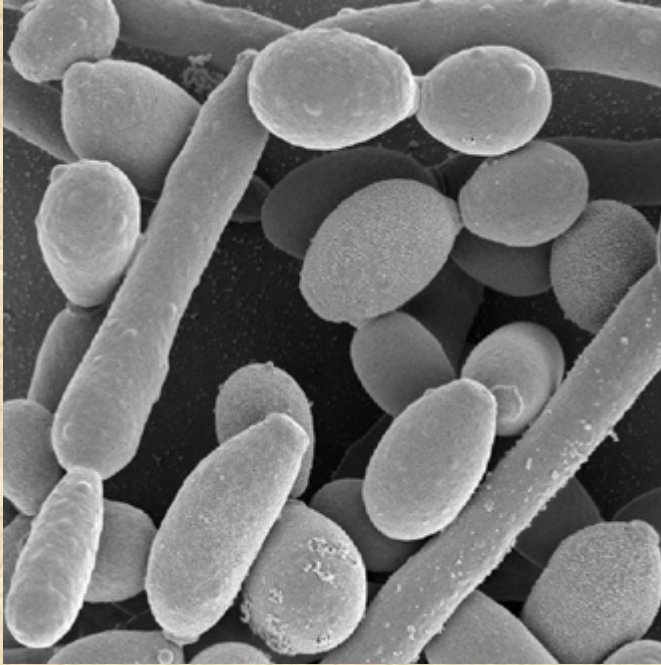
Annane D et al. Lancet 2005;365:6-78

Candida spp.

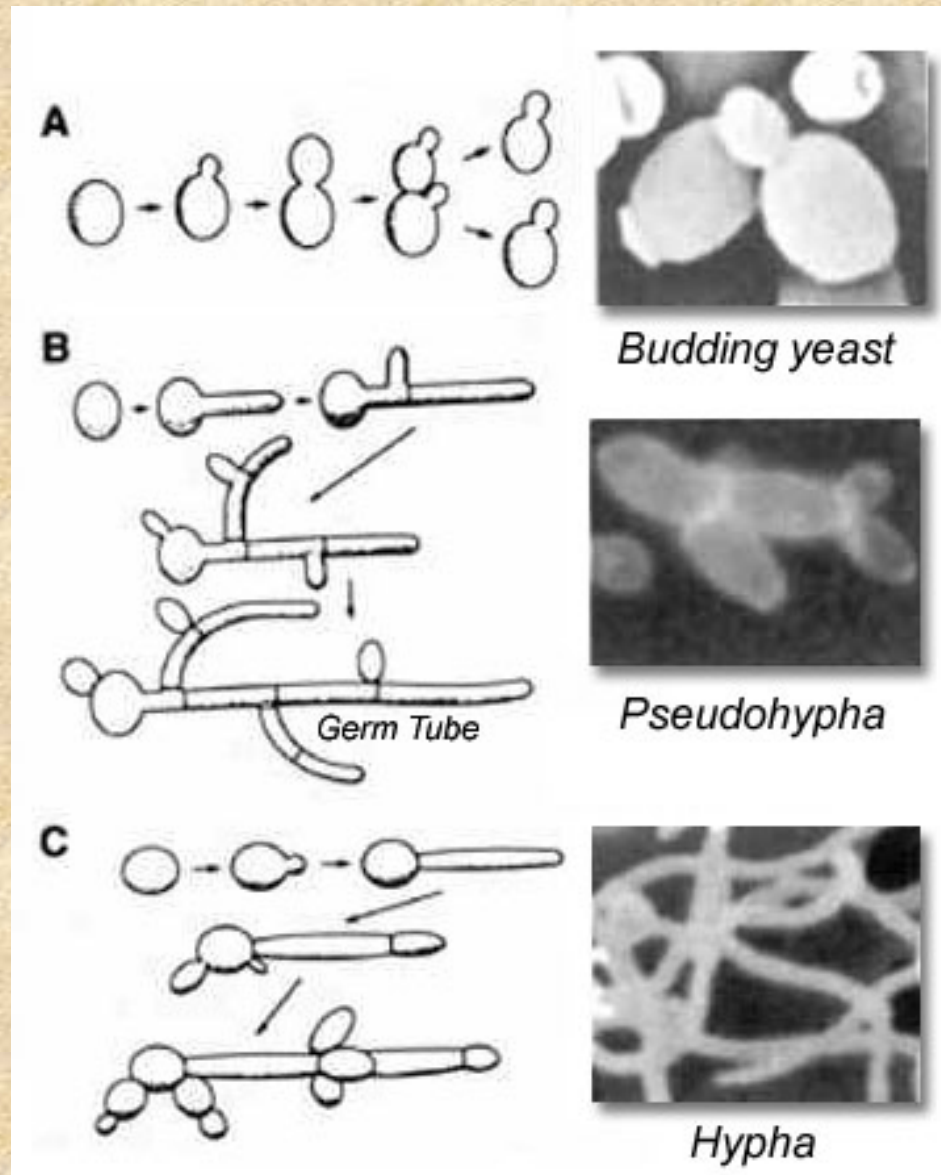
- Kandidy jsou oportunní mykotické organismy normálně se vyskytující v DÚ a GIT
- Zvyšuje se jejich schopnost množení a pronikání do krevního řečiště a hlubokých tkání.
- GIT (střevo)
 - plíce
 - močový trakt
 - kůže → měkké tkáně → cévní katetry
 - operační rány, drény

Nucci M et al. Clin Infect Dis 2001;33:1959-67

Candida albicans



Candida spp.



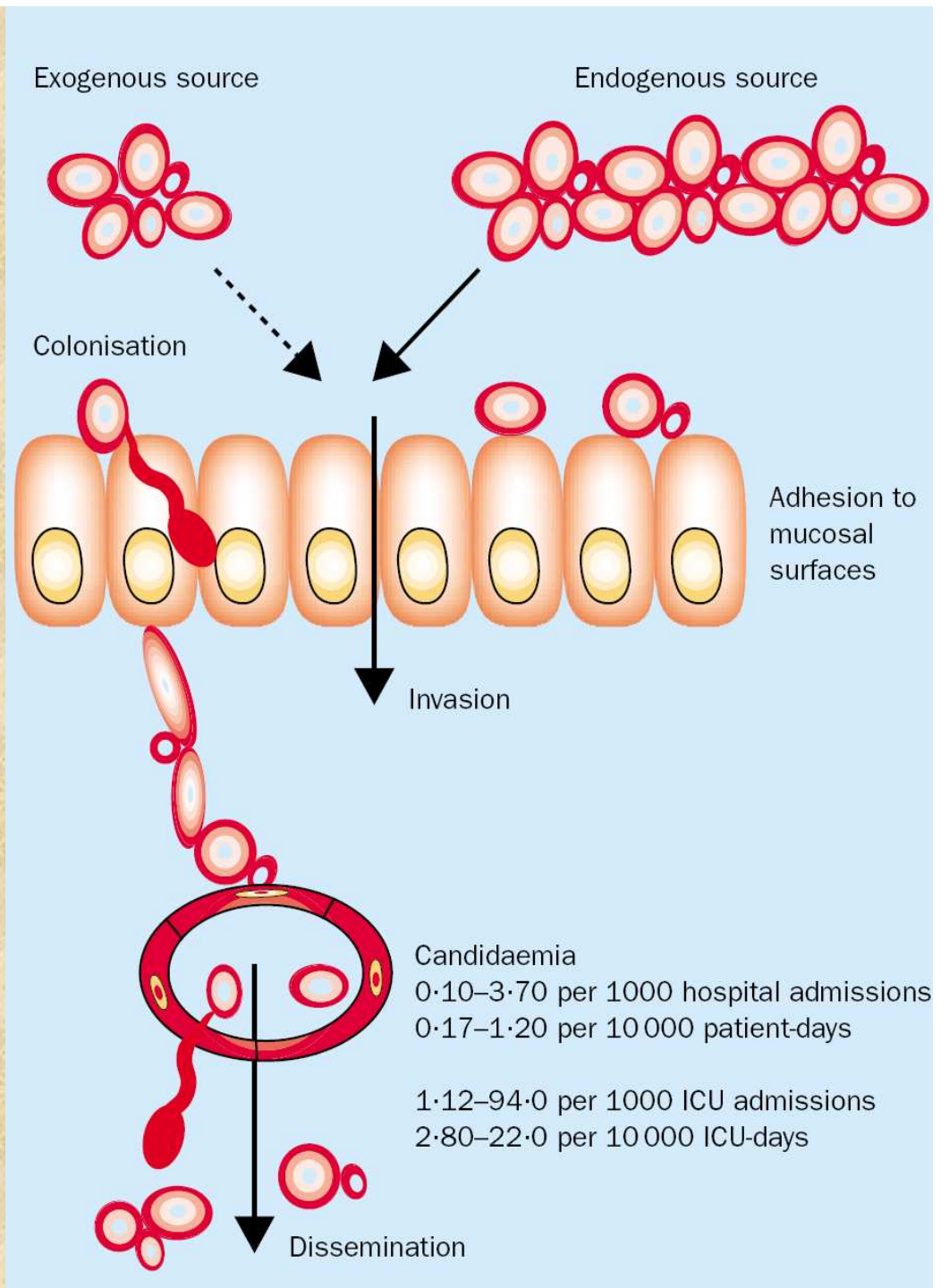
Patofyziologie kandidových infekcí

kolonizace

adheze

invaze

infekce

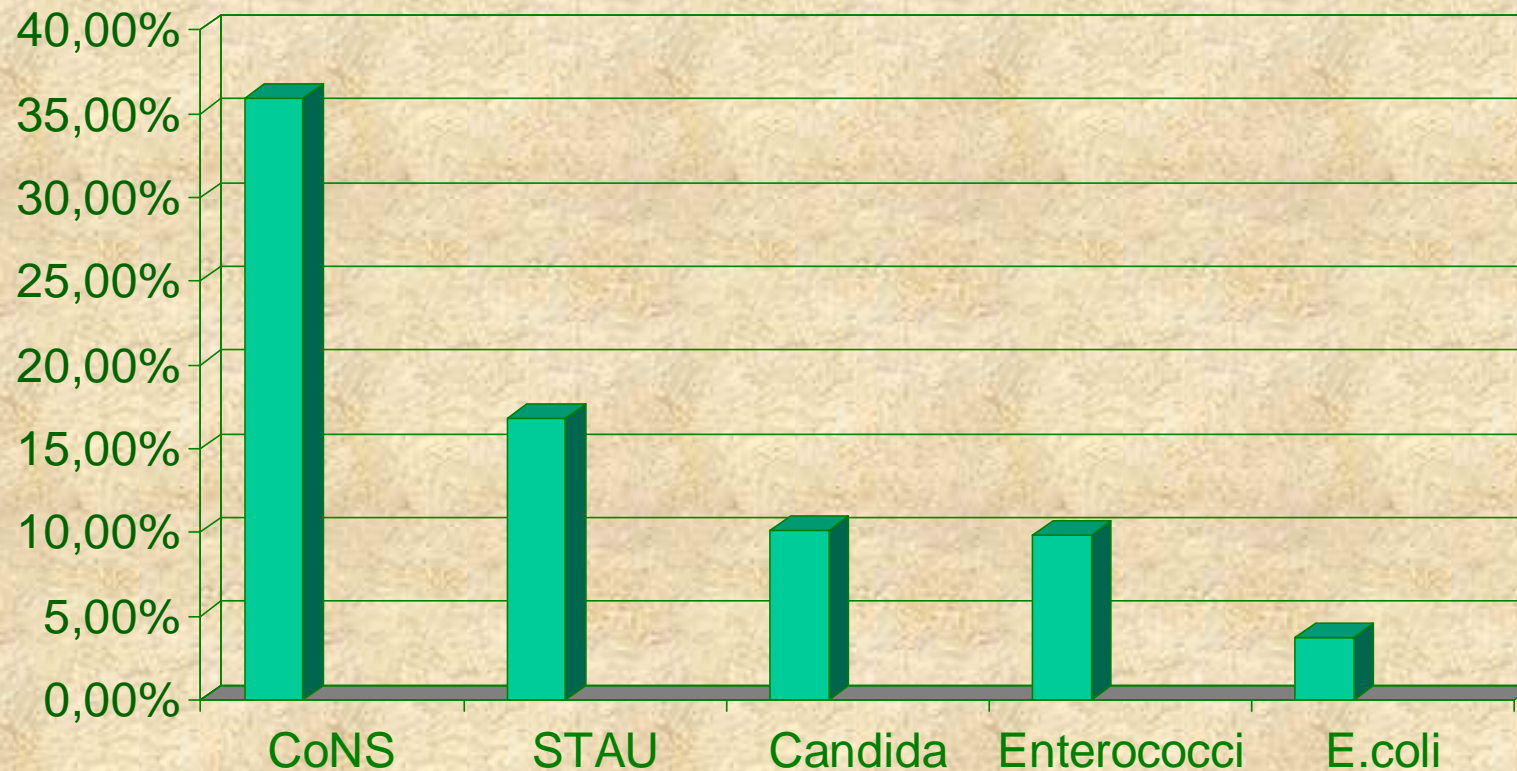


Epidemiologie

- *Candida* – 3. nejčastější příčina BSIs na ICUs v USA (1995-2002)
 - *CoNS* 35.9 %
 - *Staph. aur.* 16.8 %
 - *Candida* 10.1 %
 - *Enterococci* 9.8 %
 - *E. coli* 3.7 %

Wisplinghoff H et al. Clin Infect Dis 2004;39:309-317

Nejčastější příčiny BSIs na ICUs v USA (1995-2002)



Wisplinghoff H et al. Clin Infect Dis 2004;39:309-317

KARIM FN Brno

	2006	2007	2008
• <u>Invaziv. kandidózy/hospit.</u>	904	847	834
– <i>Candida albicans</i>	2	5	4
– <i>Candida tropicalis</i>	0	3	1
– <i>Candida glabrata</i>	0	0	4
• <u>Cand. z význam. míst</u> (drény, trach. kanyly, BAL, rány)			
– <i>Candida albicans</i>	22	34	32
– <i>Candida tropicalis</i>	2	5	4
– <i>Candida glabrata</i>	3	3	4
– <i>Candida krusei</i>	4	2	5
– <i>Candida lusitania</i>	2	3	0
– Celkem	33	47	45

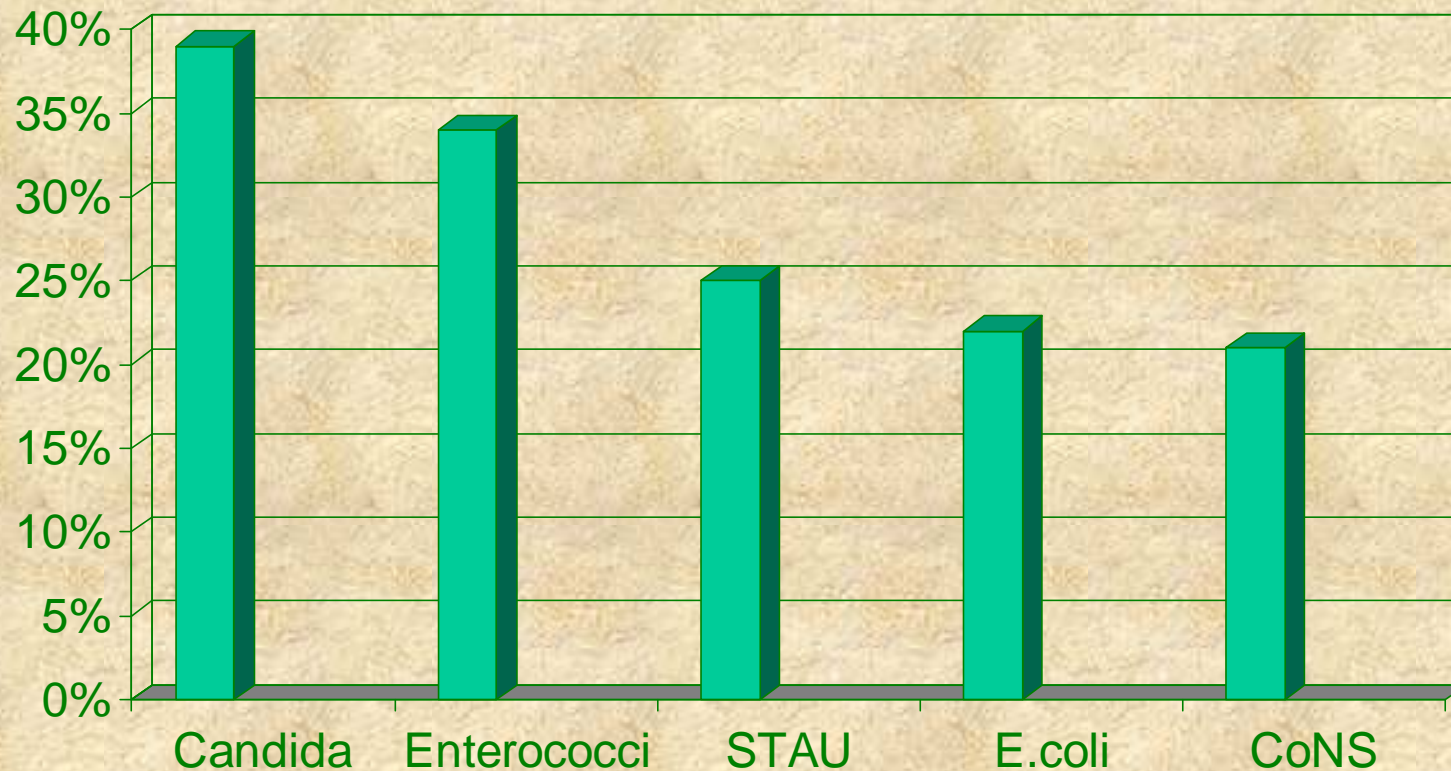
KARIM FN Brno

- Hospitalizace na KARIM – r. 08 834 pac.
- Z nich onkologičtí pac. 156 (18,7 %)
 - Hematoonkologičtí 20
 - Ostatní 136
 - Po rozsáhlých NCH operacích
 - Po radikálních uroonkologických výkonech
 - Po některých rozsáhlých plicních resekcích
 - Po některých intraabdominálních výkonech
 - Po některých výkonech na páteři a spinálním kanálu
 - Komplikace onkologických onemocnění
 - I stavy paliativní péče v intenzivní medicíně

Mortalita (ICUs v USA)

- Kandidové infekce krevního řečiště jsou spojeny s relativně vysokou mortalitou
- Hrubá mortalita na ICUs v USA (95-02)
 - *Candida* 39 %
 - *Enterococci* 34 %
 - *Staph. aur.* 25 %
 - *E. coli* 22 %
 - CoNS 21 %

Hrubá mortalita na ICUs v USA (1995-2002)



Wisplinghoff H et al. Clin Infect Dis 2004;39:309-317

Nozokomiální BSI v nemocnicích USA: analýza 24 179 případů z let 1995-2002

Wisplinghoff H et al Clin Infect Dis 2004;39:309-17

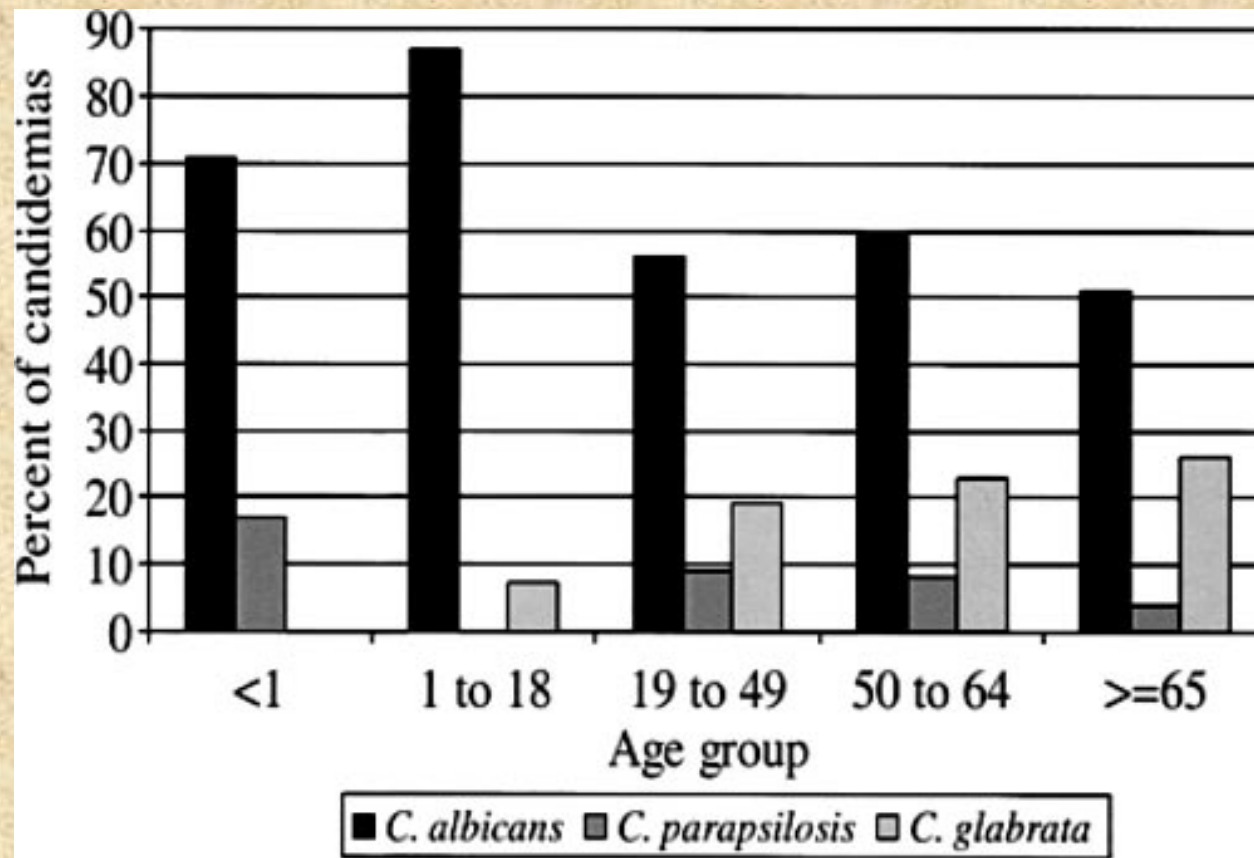
Patogen	Výskyt na 1000 hospitalizací	Všechny případy (%) (n = 20978)	Pacienti na ICU (%) (n = 10515)	Mortalita (%) (n = 6618)
Coag.-neg staph	15.8	31.3	36	20.7
<i>Staph. aureus</i>	10.3	20.2	16.8	25.4
<i>Enterococcus</i>	4.8	9.4	9.8	33.9
<i>Candida spp.</i>	4.6	9.0	10.1	39.2
<i>Escherichia coli</i>	2.8	5.6	3.7	22.4
<i>Klebsiella</i>	2.4	4.8	4.0	27.6
<i>Pseudomonas aerugin.</i>	2.1	4.3	4.7	38.7
<i>Enterobacter</i>	1.9	3.9	4.7	26.7
<i>Serratia</i>	0.9	1.7	2.1	27.4
<i>Acinetobacter</i>	0.6	1.3	1.6	34.0

Srovnání septických šoků – invazivní kandidóza vs. bakteriální

Proměnné	Kvasinky	Bakterie
Septický šok (pac.)	443	3560
Odpovídající atb ter.	44,5 %	81,3 %
Medián k zahájení odpovídající ter. (h.)	35,2 (95%CI:12-72)	5,5 (95%CI:2-12,7)
Mortalita na ICU	75,5 %	47,0 %
Nemocniční mortalita	86,5 %	52,4 %

Kumar et al. ICAAC Chicago 2007. Poster K-2174

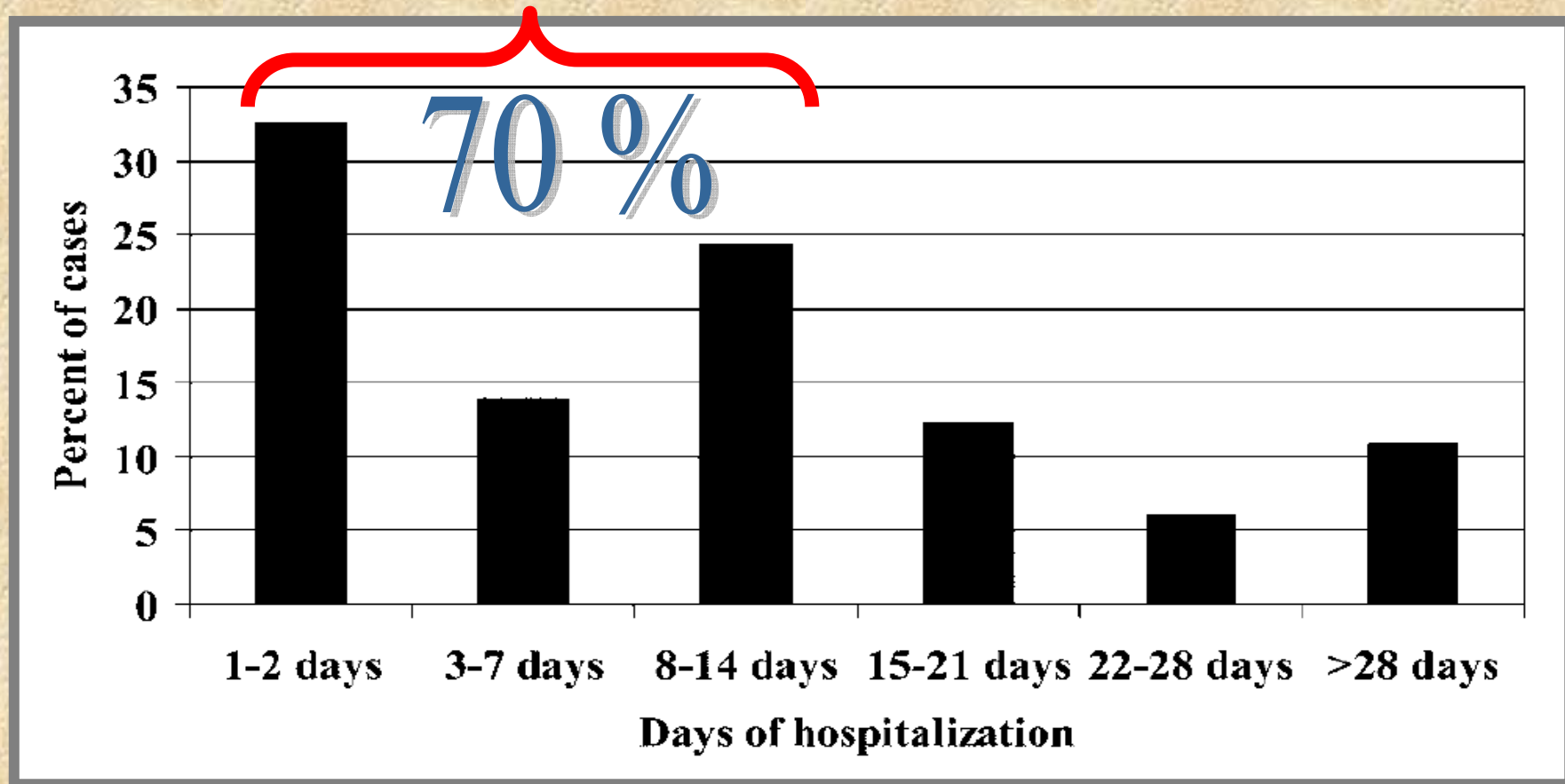
% kandidemií dle věkových skupin



Procento kandidemií způsobených vybranými druhy kandid v každé věkové skupině. Data pocházejí z Emerging Infections and the Epidemiology of Iowa Organisms survey, 1998 to 2001 ($P = 0.02$ [for trend of increased frequency of *C. glabrata* with increasing age]).
(podle Pfaller MA, Diekema DJ. J. Clin. Microbiol. 2002)

Kandidemie v nemocnicích

Kdy se objevují ?



Garey K et al. Clin Infect Dis 2006;43:25-31

Patogeny

- Více než 50 % případů systémových kandidových infekcí je dosud způsobeno *Candida albicans*

- | <i>Candida spp. (92-01)</i> | Evropa | USA |
|-----------------------------|--------|-----|
| – <i>C. albicans</i> | 58 | 54 |
| – <i>C. glabrata</i> | 13 | 18 |
| – <i>C. parapsilosis</i> | 14 | 13 |
| – <i>C. tropicalis</i> | 8 | 10 |
| – <i>C. krusei</i> | 3 | 2 |
| – Jiné non-albicans | 5 | 2 |

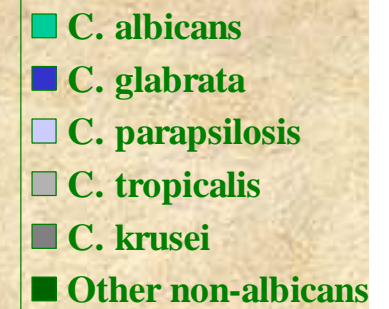
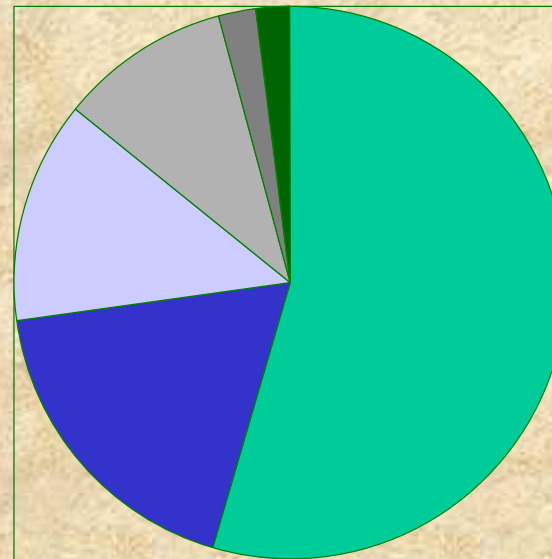
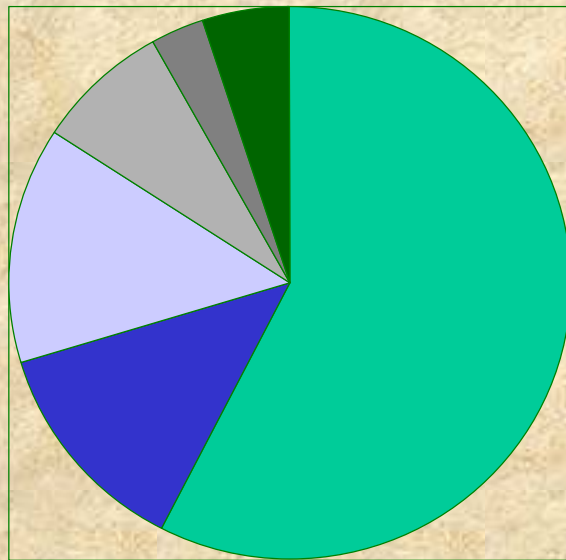
Bille et al. Curr Opin Infect Dis 2005

Pfaller MA et al. Clin Microbiol Infect 2004

Patogeny

Evropa

USA



Bille at al. Curr Opin Infect Dis 2005
Pfaller MA et al. Clin Microbiol Infect 2004

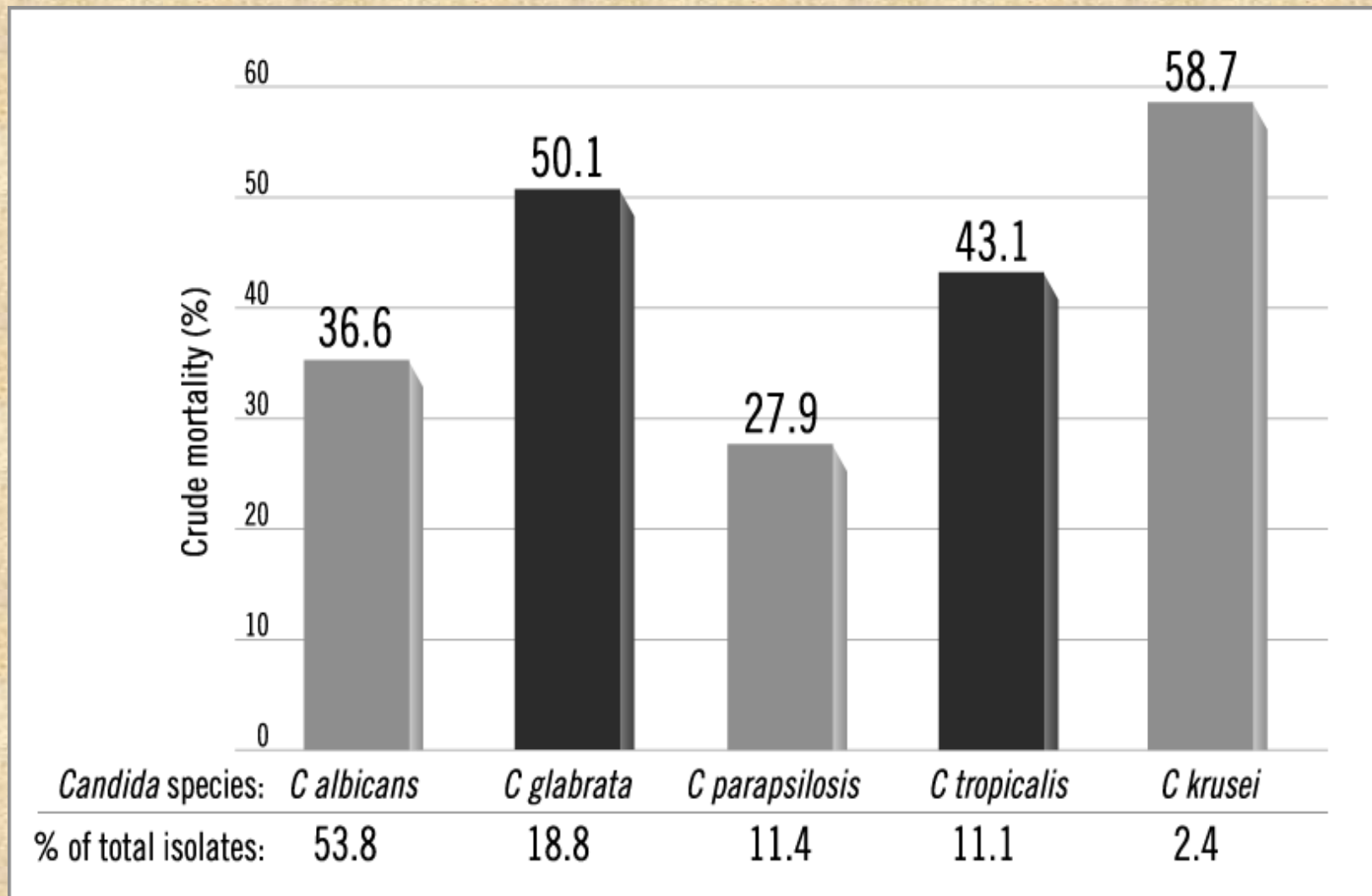
Změny v epidemiologii kandidových infekcí

→ progresivní posun od *C. albicans* k *C. non-albicans*
(zejm. *C. glabrata* a *krusei*)

- *C. glabrata* se zvýšila u invazivních kandidóz v nejrozvinutějších zemích o 15-20 %
- Zvýšené použití azolů v klinické praxi
- Snížená citlivost k azolům v EU a USA

Nguyen MH. Am J Med 1996
Pfaller MA et al. J Clin Microbiol 2007
Bassetti M et al. BMC Infect Dis 2006

Distribuce *Candida* spp. a mortalita (1890 případů kandidémie, 1995-2002)



Rizikové faktory mykotických infekcí

- Pac. s malignitami, imunokompromitovaní
- Pac. s MODS na ICU
- Pac. po břišních operacích, a zejm. s nekrotizující pankreatitidou
- Pac. s chronickou plicní patologií na dlouhodobé UPV léčení kortikosteroidy (*Aspergillus sp.*)

Podstatné faktory pro rozvoj oportunistických mykóz

Faktor	Mykotický patogen
• <u>Narušení slizniční a kožní bariéry</u>	<u><i>Candida spp.</i></u> <i>Aspergillus spp.</i>
• <u>Dysfunkce neutrofilů (kvantitativní i kvalitativní)</u>	<u><i>Candida spp.</i></u> <i>Trichosporon spp.</i> <i>Aspergillus</i> and others
• Poruchy buněčné imunity.....	<i>Cryptococcus spp.</i> Endemic mycoses
• <u>Metabolické poruchy</u>	Zygomycety <u><i>Candida spp.</i></u>
• Expozice.....	Endemické mykózy <i>Aspergillus</i> aj.
• <u>Věkové extrémny (<1 a >70 let)</u>	<u><i>Candida spp.</i></u>

Kandida skóre (tzv. Leónovo skóre)

León et al, CCM 2006;24:736-737

- Multifokální kolonizace = 1
- Operace = 1
- TPN = 1
- Těžká sepse = 2

- Skóre > 2,5
– Senzitivita 0,81

Kandidové skóre	IC rate (95%CI)	RR rate (95%CI)
<3	2,3 (1,1;3,5)	1
3	8,5 (4,2;12,7)	3,7 (1,8;7,7)
4	16,8 (9,7;23,9)	7,3 (3,7;14,5)
5	23,6 (12,4;34,5)	10,3 (5,9;21,0)

Možnost predikování kandidóz na PIM

- 2 890 pacientů (≥ 4 dní v 9 nemocnicích)
- Incidence kandidóz: 3 % (88 pacientů)
- Nejlepšími prediktory byly:
 - Jakékoli systémové atb nebo přítomnost CŽK
 - A nejméně dva z následujících:
 - Úplná parenterální výživa (dny 1–3)
 - Jakákoli dialýza (dny 1–3)
 - Jakákoli velká operace (dny -7–0)
 - Pankreatitida (dny -7–0)
 - Jakákoli terapie kortikosteroidy (dny -7–3) nebo
 - Použití jakéhokoli imunosupresiva (dny -7–0)

Invazivní mykotické infekce: rizikové skupiny a související patogeny

Incidence invazivních kandidóz je 7-15x větší než incidence aspergilóz

- Pacienti na ICU

- *Candida* spp.

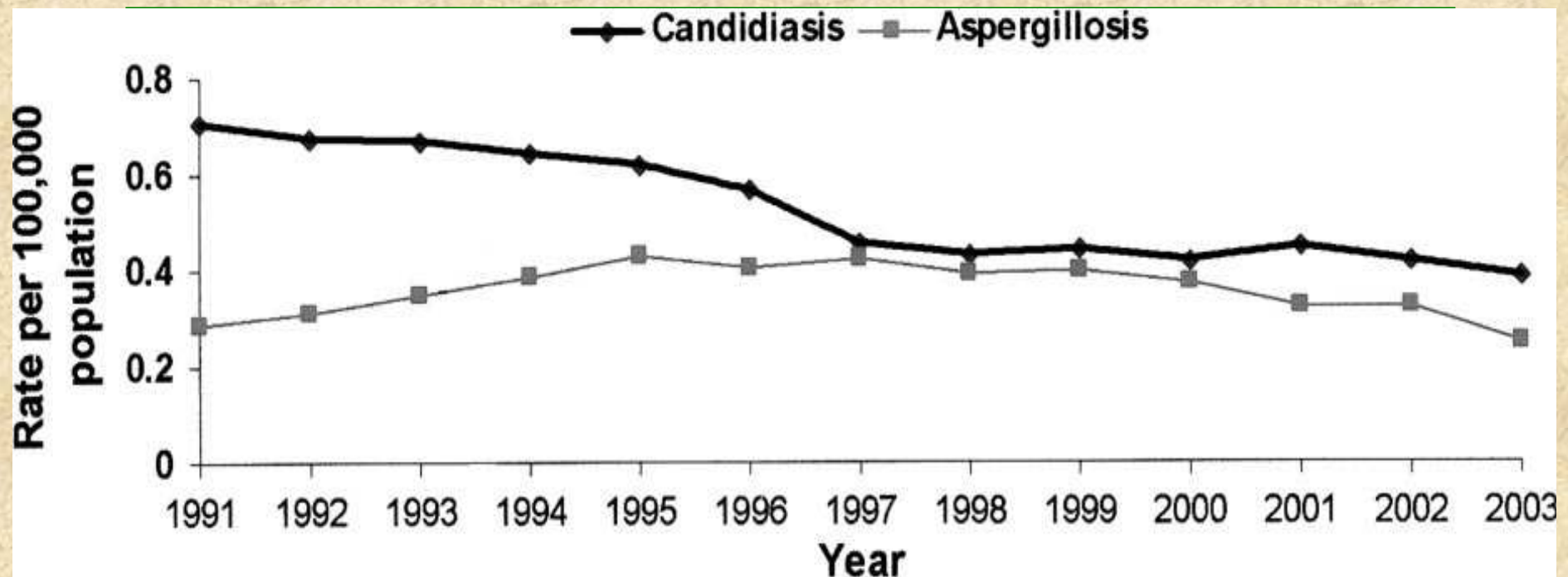
- (*Aspergillus*)

- Orgánové transplantace

- *Aspergillus*

- (*Candida* spp.)

Hrubá mortalita na IC a IA v USA (1991-2003)



NCHS multiple-cause-of-death data from public use files
[<http://www.cdc.gov/nchs/>]

CDC 12-Step Program to Prevent Antimicrobial Resistance

1. Vaccinate
2. Get catheters out
3. Target the pathogen
4. Access the experts
5. Antimicrobial control
6. Use local data
7. Treat infection, not contamination
8. Treat infection, not colonization
9. Know when to say no to “vanco”
10. Stop treatment when cured
11. Isolate the pathogen
12. Break the chain

Diagnostika je obtížná a často opožděná

- Časná klinická manifestace je nespecifická (sepsa)
- Kultivace jiné než hemokultury nebo z normálně sterilních oblastí jsou nespecifické
- Kultivace mohou být pozitivní pouze v pozdějším průběhu onemocnění
- Hemokultury jsou pozitivní pouze u cca 50% pacientů
- (Serologické testování nebo molekulární metody dosud nejsou běžně používány v klinické praxi)

Groll. J Infect 1996

Pittet D et al. Ann Surg 1994

Horečka na ICU

Obtížná diferenciální diagnóza

Table 2. Infectious and Noninfectious Causes of Fever in the Intensive Care Unit.

Infected intravascular catheters
Sinusitis or otitis media (in patients with intranasal devices such as nasogastric tubes or nasal endotracheal tubes)
Acalculous cholecystitis
Drug fever
Pulmonary emboli
Deep venous thrombosis
Central fever (in patients with head trauma)
<i>Clostridium difficile</i> colitis
Postcardiotomy syndrome
Secondary infection by resistant organisms
Fungal infection



Jací jsou kriticky nemocní na PIM?

- Jsou velmi zranitelní
 - Epidemiologie, rizikové faktory, komorbidity
- Jejich diagnostika je velmi komplexní
 - Jsou kolonizováni nebo je to již infekce ?
- Včasná intervence je naprostým základem
 - Antimykotikum - přiměřené, odpovídající, šetrné, dobře tolerovatelné
 - Chirurgický zákrok, je-li indikován

Take home message 1 (= malá domů)

- Kvasinky mohou být u kriticky nemocných kdekoli
- Kolonizace kvasinkami je u kriticky nemocných běžným nálezem a lze ji snadno diagnostikovat
- Candida není vždy C. albicans
- Kandidémie je poměrně málo častá a vyskytuje se příliš pozdě v průběhu invazivní kandidózy
- Zpoždění antifungální léčby je spojeno se zvýšenou mortalitou → včasná adekvátní léčba je proto nezbytným předpokladem pro zabránění následného rozvoje MODS a smrti

Azoulay E. Early appropriate treatment of invasive Candida infections, ESICM Congress Lisboa, Sept 2008

„Mykotické onemocnění je chorobou velmi nemocných pacientů“

Take home message 2 (= malá domů)

Take home message 2 (= malá domů)

„We are still confused –
– but on a much higher level.“

Take home message 2 (= malá domů)

„We are still confused –
– but on a much higher level.“

Winston Churchill