

# Rok 2022 v přehledu – Sepse

Karvunidis T.<sup>1,2</sup>, Matějovič M.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Jednotka intenzivní péče, I. interní klinika, Lékařská fakulta v Plzni, Univerzita Karlova a Fakultní nemocnice Plzeň

<sup>2</sup>Biomedicínské centrum, Univerzita Karlova a Lékařská fakulta v Plzni

Letošní souhrn diskutuje významné publikace v oblastech antibiotické léčby, tekutinové terapie, metabolické resuscitace, mimotělních hemoadsorpčních metod, kontroly teploty a shrnuje nové pokroky v subfenotypizaci kriticky nemocných v sepsi.

**Klíčová slova:** sepsa, antibiotika, tekutinová terapie, hemadsorpce, metabolická resuscitace, subfenotypy sepsy.

## Year 2022 in review – Sepsis

This year's summary discusses important publications in the field of antibiotic therapy, fluid therapy, metabolic resuscitation, extracorporeal hemoadsorption methods, temperature control, and summarizes new advances in phenotyping critically ill septic patients.

**Key words:** sepsis, antibiotics, fluid therapy, hemadsorption, metabolic resuscitation, sepsis subphenotypes.

Antimikrobiální terapie naráží v posledních letech na své limity. V důsledku selekce při frekventní a relativně benevolentní léčbě potentními širokospektrými antibiotiky a současné migraci obyvatelstva čelíme vzestupu a šíření extrémně rezistentních gramnegativních patogenů: „difficult-to-treat resistant“ (DTR) a „pan-drug resistant“ (PDR) patogeny (*Acinetobacter baumannii*, *Enterobacteriaceae spp.*, *Pseudomonas aeruginosa* apod.). Zpočátku slibně efektivní nová antibiotika (např. ertapenem, doripenem, cefiderokol, eravacyklin aj.) nevykazují v reálném použití takovou účinnost jako in vitro a rezistence patogenů k nim dosahuje až alarmujících 50 % [1–3]. Na tuto skutečnost, spolu s nedostatkem kvalitních dat týkajících se antimikrobiální léčby zejména karbapenem-rezistentních kmenů Gram-negativních bakterií upozorňují také recentní doporučení Evropské společnosti klinické mikrobiologie a infekčních nemocí (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, ESCMID) [4]. Jednou z mála možností, jak v současné době obejít mechanismy rezistence těchto patogenů je vysokodávkovaná kombinace stávajících antibiotik (např. kolistin a karbapenem, kolistin a tigecyklin, karbapenem a tigecyklin, „double“ karbapenem apod.), jejich prolongovaná aplikace (karbapenemy, cefalosporiny) a alternativní augmentace stávajících antibiotik inhibitory β-laktamáz (ceftazidim-avibaktam, ceftolozan-tazobaktam, meropenem-vaborbaktam, imipenem-cilastatin-relebaktam, aztreonam-avibaktam, durlabaktam aj.) [1, 5, 6]. Antibiotickou léčbu je nezbytné maximálně přísně individualizovat s ohledem na kauzální patogen (biologická entita a profil citlivosti/rezistence) a další faktory hostitele (alergie, orgánové

dysfunkce, lékové interakce atd.), časně cíleně deeskalovat a maximálně zkrátit potřebnou dobu léčby/expozice [1, 4].

Jedním z pilířů podpůrné léčby sepsy a zejména septického šoku je stále aplikace intravenózních tekutin. I přes velké množství dostupných dat nelze v současné době stanovit jasné doporučení upřesňující jejich optimální objem, jak také ukazuje recentní metaanalýza [7]. Benevolentní aplikace velkého objemu intravenózních roztoků bývá spojována s možným poškozením kriticky nemocných vedoucím k vyšší morbiditě a mortalitě [8]. Jasno do této problematiky však nepřinesla ani letos publikovaná multicentrická randomizovaná studie CLASSIC srovnávající liberální a restriktivní strategii tekutinové léčby u více než 1 500 pacientů v septickém šoku [9]. Kumulativní tekutinová bilance po 5 dnech se mezi kohortami lišila jen minimálně (průměrně o 890 ml) a v mortalitě z jakékoliv příčiny do 90 dnů od randomizace (primární cíl; 42,3 % vs. 42,1 %, p = 0,96) a ani v morbiditě dané orgánovým poškozením (orgánové ischemie, poškození ledvin – sekundární cíle; 29,4 % vs. 30,8 %, p = 0,46) nebyl pozorován rozdíl. Přínos studie je nutně spatřovat v jiném ohledu. Je názorným důkazem významného posunu v paradigmatu potřeby „agresivní“ tekutinové resuscitace pacientů v septickém šoku, kdy i pacienti v liberální větvi studie dostávali významně méně tekutin, než tomu bylo v éře EGDT. Naznačuje také, že i restriktivní přístup, je-li veden na základě multiparametrického vyhodnocení potřeby tekutin, je dobře tolerovaný. Obdobně nejasným problémem zůstává také způsob tekutinové resuscitace oběžných septických nemocných. To, zda je potřeba objem podaných

### KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Thomas Karvunidis, Ph.D., karvunidist@fnplzen.cz

Článek přijat k tisku: 17. 11. 2022

Cit. zkr: Anest intenziv Med. 2022;33(6):256-259



$p < 0,001$ ). Ve skupině B bylo nejvíce nemocných s náhradou funkce ledvin (30 % vs. 8,8 %, 13 % a 11 % ve skupinách A, C a D) a ve skupinách A a D pak pacientů s vazopresorem (19 % a 20 % vs. B 12 % a C 14 %). Nejvyšší 30denní mortalitu měli nemocní ve skupinách A (3,8 %) a D (3,7 %) v porovnání s jedinci ve skupinách B (2,2 %) a C (2,4 %). Jednotlivé subfenotypy se jednoznačně odlišovaly také ve smyslu laboratorních proměnných a profilů orgánových dysfunkcí.

Potenciální přínos uvedené subfenotypizace nemocných následně ilustrovali autoři její aplikací v sekundární analýze septických pacientů ze studie SMART, která srovnávala užití balancovaných krystaloidů vs. fyziologického roztoku u 15 802 kriticky nemocných [25]. I přes primárně zvolený kompozitní výstup originální studie („major adverse kidney event“) v celé populaci ( $n = 15\,802$ ), tak i v následně analyzované populaci pouze septických nemocných ( $n = 1\,641$ ) byl benefit balancovaných krystaloidů statisticky marginální [25, 26]. Výše uvedenou sekundární clusterizací zmíněných septických pacientů ( $n = 834$  z 1 641) Bhavani et al. prokázali významnou heterogenitu terapeutického efektu balancovaných krystaloidů (BC) a predikci 30denní mortality mezi jednotlivými subfenotypy ( $p = 0,03$ ). Statisticky nejvýznamnější pozitivní mortalitní efekt BC byl pozorován ve skupině D (OR 0,39; 95% CI 0,23–0,67,  $p < 0,001$ ). Simulace použití subfenotypizace na participantech původní studie prokázala dokonce již po zařazení 607 nemocných tak významný rozdíl v mortalitě favorizující BC, který by opravňoval předčasné ukončení této studie (rozdíl v mortalitě  $> 10\%$ ,  $p < 0,05$ ).

Další možností relativně jednoduché stratifikace a prognostikace je subfenotypizace septických nemocných na základě dynamiky orgánových dysfunkcí popsána recentně v práci Xua et al. [27]. Autoři vypracovali algoritmus hodnotící vývoj orgánových dysfunkcí (charakterizovaný SOFA skóre) v průběhu 72 hodin po přijetí do intenzivní péče u 4 678 septických nemocných a validovali jej následně na celkem 20 751 jedinci ve 3 kohortách. Výsledkem byla identifikace 4 subfenotypů (SF):

„rychle se horšící“ SF (rapidly worsening, RW; 13–27 %), „pomalu se horšící“ SF (delayed worsening, DW; 8–21 %), „rychle se lepšící“ SF (rapidly improving, RI; 41–55 %) a „pomalu se lepšící“ SF (delayed improving, DI; 8–25 %). Subfenotypy byly vzájemně dobře separovány (mimo jiné i ve smyslu povahy akutních orgánových/systémových dysfunkcí) a byl prokázán i jejich prognostický přínos. Mortalita se pohybovala od 5,5 % (RI) do 28,3 % (RW). Zajímavým zjištěním bylo, že RW SF jedinci měli relativně nižší baseline SOFA skóre (4,5) v porovnání s ostatními subfenotypy (DW 5,2; RI 5,5; DI 4,0;  $p < 0,001$ ) a dalo by se říct, že tak byli vstupně z pohledu akutního stonání relativně „nejzdravější“. Nicméně přeživší nemocní měli baseline SOFA skóre významně nižší ve všech sledovaných kohortách.

Do budoucna bude nezbytné tuto subfenotypizaci dále precizovat. Na základě velkého množství provedených a budoucích studií bude nutné pečlivě vybrat spolehlivé kandidátní biomarkery (zřejmě kombinace klinických, laboratorních a transkriptomických), s jejich pomocí identifikovat a validovat spolehlivé subfenotypy. Spolu s tímto budeme schopni také ještě hlouběji nahlédnout a porozumět patofyziologii systémové infekce/sepse a komplexní reakci hostitelského organismu. Poté se možná dopracujeme stratifikace nemocných dle patofyziologických/patobiologických mechanismů (endotypy) [20, 28] a syndrom systémové infekce/sepse/septického šoku bude nahrazen jednotlivými nozologickými jednotkami definovanými právě na základě konkrétní, specifické a individuální interakce mezi infekčním agens a hostitelem.

V neposlední řadě bude jistě přínosné využití systému stratifikace (subfenotypizace, endotypizace) i pro účely preciznějšího vedení studií, jejichž výsledky sice nebude možné generalizovat na celou populaci (septických nemocných), ale o to méně budou zatíženy bias heterogenity, a to reprodukovatelněji bude možné jejich závěry využít v praxi na obdobně selektované skupině jedinců.

**PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti:** Práce je původní a nebyla publikována ani není zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Autoři nedeclarují střet zájmů v souvislosti s tímto manuskriptem. **Podíl autorů:** Všichni autoři se podíleli na provedení literární rešerše a návrhu rukopisu. Finální verzi rukopisu všichni autoři četli, souhlasí s jeho zněním a zasláním do redakce časopisu Anesteziologie a intenzivní medicína. **Financování:** Program rozvoje vědních oborů Univerzity Karlovy (PROGRES – projekt Q39 a COOPERACIO). Projekt CZ.02. 1. 01/0.0/0.0/16\_019/0000787, Centrum výzkumu infekčních onemocnění, udělený MŠMT, financovaný EFRR. **Poděkování:** N/A. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednáni etikou komisí:** N/A.

## LITERATURA

- Giamarellou H, Karaiskos I. Current and Potential Therapeutic Options for Infections Caused by Difficult-to-Treat and Pandrug Resistant Gram-Negative Bacteria in Critically Ill Patients. *Antibiotics (Basel)*. 2022;11(8):1009. doi: 10.3390/antibiotics11081009. PMID: 35892399; PMCID: PMC9394369.
- Karakonstantis S, Rousaki M, Kritsotakis EI. Cefiderocol: Systematic Review of Mechanisms of Resistance, Heteroresistance and In Vivo Emergence of Resistance. *Antibiotics (Basel)*. 2022;11(6):723. doi: 10.3390/antibiotics11060723. PMID: 35740130; PMCID: PMC9220290.
- Huang C, Chen I, Yang Y. Doripenem in the Treatment of Patients with Nosocomial Pneumonia: A Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2022;11(14):4014. doi: 10.3390/jcm11144014. PMID: 35887777; PMCID: PMC9319354.
- Paul M, Carrara E, Retamar P, Tängdén T, Bitterman R, Bonomo RA, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli (endorsed by European society of intensive care medicine). *Clin Microbiol Infect*. 2022;28(4):521-547. doi: 10.1016/j.cmi.2021. 11. 025. Epub 2021 Dec 16. PMID: 34923128.
- Hetzler L, Kollef MH, Yuenger V, Micek ST, Betthausen KD. New antimicrobial treatment options for severe Gram-negative infections. *Curr Opin Crit Care*. 2022;28(5):522-533. doi: 10.1097/MCC.0000000000000968. Epub 2022 Aug 4. PMID: 35942725.
- O'Donnell JN, Lodise TP. New Perspectives on Antimicrobial Agents: Imipenem-Relebactam. *Antimicrob Agents Chemother*. 2022;66(7):e0025622. doi: 10.1128/aac.00256-22. Epub 2022 Jun 21. PMID: 35727059; PMCID: PMC9295581.
- Meyhoff TS, Møller MH, Hjortrup PB, Cronhjort M, Perner A, Wetterslev J. Lower vs Higher Fluid Volumes During Initial Management of Sepsis: A Systematic Review With Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis. *Chest*. 2020;157(6):1478-1496. doi: 10.1016/j.chest.2019. 11. 050. Epub 2020 Jan 23. PMID: 31982391.
- Andrews B, Semler MW, Muchemwa L, Kelly P, Lakhi S, Heimbürger DC, Mabula C, Bwalya M, Bernard GR. Effect of an Early Resuscitation Protocol on In-hospital Mortality Among Adults With Sepsis and Hypotension: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017 Oct 3;318(13):1233-1240. doi: 10.1001/jama.2017.10913. PMID: 28973227; PMCID: PMC5710318.
- Meyhoff TS, Hjortrup PB, Wetterslev J, Sivapalan P, Laake JH, Cronhjort M, et al; CLASSIC Trial Group. Restriction of Intravenous Fluid in ICU Patients with Septic Shock. *N Engl J Med*. 2022;386(26):2459-2470. doi: 10.1056/NEJMoa2202707. Epub 2022 Jun 17. PMID: 35709019.
- Zhang Y, Wang M, Lu Z, Yang M. Effect of Fluid Resuscitation Strategies for Obese Patients with Sepsis and Septic Shock: A Systematic Review. *Intensive Care Res*. 2022;1-8. doi: 10.1007/s44231-022-00019-y. Epub ahead of print. PMID: 36320644; PMCID: PMC9610334.
- Maiwall, R. et al. A randomized-controlled trial comparing 20% albumin to plasma-

- lyte in patients with cirrhosis and sepsis-induced hypotension [ALPS trial]. *J. Hepatol.* 2022;77:670-682.
12. Marik PE, Khangoora V, Rivera R, Hooper MH, Catravas J. Hydrocortisone, Vitamin C, and Thiamine for the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock: A Retrospective Before-After Study. *Chest.* 2017;151(6):1229-1238. doi: 10.1016/j.chest.2016. 11. 036. Epub 2016 Dec 6. PMID: 27940189.
13. Lamontagne F, Masse MH, Menard J, Sprague S, Pinto R, Heyland DK, et al; LOVIT Investigators and the Canadian Critical Care Trials Group. Intravenous Vitamin C in Adults with Sepsis in the Intensive Care Unit. *N Engl J Med.* 2022;386(25):2387-2398. doi: 10.1056/NEJMoa2200644. Epub 2022 Jun 15. PMID: 35704292.
14. Marik PE, Zaloga GP. Hypothermia and cytokines in septic shock. *Norasept II Study Investigators. North American study of the safety and efficacy of murine monoclonal antibody to tumor necrosis factor for the treatment of septic shock. Intensive Care Med.* 2000;26(6):716-21. doi: 10.1007/s001340051237. PMID: 10945388.
15. Rumbus Z, Matics R, Hegyi P, Zsiborás C, Szabo I, Illes A, et al. Fever Is Associated with Reduced, Hypothermia with Increased Mortality in Septic Patients: A Meta-Analysis of Clinical Trials. *PLoS One.* 2017;12(1):e0170152. doi: 10.1371/journal.pone.0170152. PMID: 28081244; PMCID: PMC5230786.
16. Drewry AM, Mohr NM, Ablordeppey EA, Dalton CM, Doctor RJ, Fuller BM, et al. Therapeutic Hyperthermia Is Associated With Improved Survival in Afebrile Critically Ill Patients With Sepsis: A Pilot Randomized Trial. *Crit Care Med.* 2022;50(6):924-934. doi: 10.1097/CCM.0000000000005470. Epub 2022 Feb 7. PMID: 35120040; PMCID: PMC9133030.
17. Ricci Z, Romagnoli S, Reis T, Bellomo R, Ronco C. Hemoperfusion in the intensive care unit. *Intensive Care Med.* 2022;48(10):1397-1408. doi: 10.1007/s00134-022-06810-1. Epub 2022 Aug 19. PMID: 35984473; PMCID: PMC9389493.
18. Stockmann H, Thelen P, Stroben F, Pigorsch M, Keller T, Krannich A, et al. CytoSorb Rescue for COVID-19 Patients With Vasoplegic Shock and Multiple Organ Failure: A Prospective, Open-Label, Randomized Controlled Pilot Study. *Crit Care Med.* 2022;50(6):964-976. doi: 10.1097/CCM.0000000000005493. Epub 2022 Feb 9. PMID: 35135967; PMCID: PMC9112514.
19. Beneš J, Chvojka J, Karvunidis T, Kletečka J, Máca J, Zatloukal J. Rok 2021 v přehledu – Intenzivní medicína. *Anesteziol. a Intenziv. Med.* 2021;32:271-279.
20. Stanski NL, Wong HR. Prognostic and predictive enrichment in sepsis. *Nat Rev Nephrol.* 2020;16(1):20-31. doi: 10.1038/s41581-019-0199-3. Epub 2019 Sep 11. PMID: 31511662; PMCID: PMC7097452.
21. DeMerle KM, Angus DC, Baillie JK, Brant E, Calfee CS, Carcillo J, et al. Sepsis Subclasses: A Framework for Development and Interpretation. *Crit Care Med.* 2021;49(5):748-759. doi: 10.1097/CCM.0000000000004842. PMID: 33591001; PMCID: PMC8627188.
22. Sweeney TE, Azad TD, Donato M, Haynes WA, Perumal TM, Henao R, et al. Unsupervised Analysis of Transcriptomics in Bacterial Sepsis Across Multiple Datasets Reveals Three Robust Clusters. *Crit Care Med.* 2018;46(6):915-925. doi: 10.1097/CCM.0000000000003084. PMID: 29537985; PMCID: PMC5953807.
23. Freund Y, Lemachatti N, Krastinova E, Van Laer M, Claessens YE, Avondo A, et al; French Society of Emergency Medicine Collaborators Group. Prognostic Accuracy of Sepsis-3 Criteria for In-Hospital Mortality Among Patients With Suspected Infection Presenting to the Emergency Department. *JAMA.* 2017;317(3):301-308. doi: 10.1001/jama.2016.20329. PMID: 28114554.
24. Bhavani SV, Semler M, Qian ET, Verhoef PA, Robichaux C, Churpek MM, et al. Development and validation of novel sepsis subphenotypes using trajectories of vital signs. *Intensive Care Med.* 2022;48(11):1582-1592. doi: 10.1007/s00134-022-06890-z. Epub 2022 Sep 24. PMID: 36152041; PMCID: PMC9510534.
25. Semler MW, Self WH, Wanderer JP, Ehrenfeld JM, Wang L, Byrne DW, et al; SMART Investigators and the Pragmatic Critical Care Research Group. Balanced Crystalloids versus Saline in Critically Ill Adults. *N Engl J Med.* 2018;378(9):829-839. doi: 10.1056/NEJMoa1711584. Epub 2018 Feb 27. PMID: 29485925; PMCID: PMC5846085.
26. Brown RM, Wang L, Coston TD, Krishnan NI, Casey JD, Wanderer JP, et al. Balanced Crystalloids versus Saline in Sepsis. A Secondary Analysis of the SMART Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;200(12):1487-1495. doi: 10.1164/rccm.201903-0557OC. PMID: 31454263; PMCID: PMC6909845.
27. Xu Z, Mao C, Su C, Zhang H, Siempos I, Torres LK, et al. Sepsis subphenotyping based on organ dysfunction trajectory. *Crit Care.* 2022;26(1):197. doi: 10.1186/s13054-022-04071-4. PMID: 35786445; PMCID: PMC9250715.
28. Shankar-Hari M, Rubenfeld GD. Population enrichment for critical care trials: phenotypes and differential outcomes. *Curr Opin Crit Care.* 2019;25(5):489-497. doi: 10.1097/MCC.0000000000000641. PMID: 31335383.