

Přístup k hematologickému pacientovi se sepsí na urgentním příjmu

MUDr. Melanie Cermanová, Ph.D.

Klinika urgentní medicíny

Fakultní nemocnice Hradec Králové, CZ

NHS Consultant in Haematology

NHS Consultant in Intensive Care Medicine

Case report

- 50 – letý, jinak zdravý muž
- Neutropenický po chemoterapii AML, na stand. oddělení
- Ráno krátký kolaps na WC, cítí se a vypadá dobře, 37.3, CRP nízké, vitální funkce v normě
Na profylaxi ciprofloxacinem
- Nabrány hemokultury, záměna za meropenem + amikacin (lokální epid. situace), i.v. tekutiny
- V poledne dušný, febrilní → JIP
- Odpoledne intubován pro respirační insuficienci, bílé plíce
- Refrakterní hyperkinetický šok neodpovídá na katecholaminy a tekutinovou resuscitaci
- G- tyče v HK masivně – přidán colomycin (Pseudomonas)
- Do večera umírá

Imunosuprimovaný pacient - specifika

- **Považován za vysoce rizikového**
- **Fragilní** (IS, malnutrice, základní choroba)
- **Orgánové dysfunkce** po chemoterapii - renální, jaterní, diastolická dysfunkce, koagulopatie, cytopenie, ↓plicní funkce, útlum sekrece kortikosteroidů, neuropatie, porucha bariér mukózy)
- **Atypická presentace** (mitigované, nespecifické, nespolehlivé příznaky, mohou chybět známky zánětu - horečka, leukocytosa, peritoneální příznaky, zarudnutí, absces, sputum...)
- **Neobvyklé choroby** (oportunní infekce, předčasná aterosklerosa)
- **Rychlá progresse** - např. sepse - již těžký stav, CRP ještě nízké
- **Možná nutnost reversní izolace** (neutropenie, stav po SCT)
- **Časté osídlení polyrezistentními klony** (výběr ATB, nutnost izolace)
- **Dlouhý shedding virů** – infekční týdny od začátku infekce

Typ imunodeficitu	Nejvýznamnější příčiny	Převládající patogeny	Charakter postižení
Neutropenie - počet neutrofilů - délka neutropenie - nález v k. dřeni	Chemoradioterapie, SCT, léky Infekce, sepse, autoimunita Vrozené poruchy Další dysfunkce kostní dřene	Bakterie - G+, G-, Houby	Infekce sliznic (GIT), kůže, plic, sepse
Deficit T- buněčné imunity - lymfopenie -počet CD3+b. -CD4+ bb - deficit funkce	Alo-SCT (auto-SCT mnohem méně) Transplantace solidního orgánu Léky působící T-depleci a dysfunkci Chemoterapie, radioterapie Lymfoidní malignity AIDS, imunomodulující infekce Vrozené T -imunodeficity Autoimunita provázená lymfopenií Ztráty lymfy Urémie, popáleniny, malnutrice	Viry - herpetické a jiné Houby, Pneumocystis j. Mycoplasma pn. Chlamydie, Legionelly Mykobakteria (tbc i atypická) Nokardie Listerie Toxoplasma g. Strongiloides stercoralis	Infekce plic, CNS, GIT, generalizované infekce Sepse
Humorální deficit - nízké hladiny imunoglobulinů (kromě monoklonálního Ig)	Lymfoidní malignity (CLL, myelom, lymfomy, ALL v udržovací léčbě) T–buněčný defekt* (SCT, intenzivní chemoradioterapie, imunosupresiva) Nefrotický syndrom, malnutrice Antikonvulziva, antirheumatika Rituximab (nekonstantně)	Enkapsulované bakterie (S. pneumoniae, H. influenzae) stafylokoky, G- Viry (herpetické, jiné) Rituximab: Reaktivace hepatitidy B (časté), JC viru (vzácně), bakterie	Rekurentní infekce plic, sinusů, kůže, močových cest, sepse Fulminantní průběh virových chorob
Asplenismus Deficit komplemetu	Splenektomie, alo-SCT Infiltrace sleziny (amyloidóza) Antikomplementové Ab	S. pneumoniae, H influenzae, neisserie, Staph. Aureus Malariae Babesiosa Infekce ze zvířecího kousnutí	Overwhelming bacterial sepsis Pneumonie, sinusitida
Poruchy bariérové funkce sliznic	Chemoradioterapie, SCT Jiné záněty sliznic	Bakterie (G+, G-) Houby	Mukositida (GIT) Sepse

Febrilní neutropenie

- **Horečka + neutrofily pod 0.5** nebo očekávaný pokles do 48h
- Asi týden po chemoterapii. I autoimunitní etiologie....
- Trvá - solidní tumory většinou do 7 dní
 - - hematologické často déle – i týdny, mnohem závažnější
- **Medical emergency** – rychlá progresse, málo příznaků, vysoká mortalita, vede k oddálení nebo redukci další chemoterapie – zhoršuje výsledek onkologické léčby
- Pozitivní nález v hemokultuře do 30%, infekce prokázána asi v 50%
- G- (E.coli, Klebsiella, Enterobacter, Pseudomonas), často resistantní – horší
- G+ (coag. neg. Staph, viridující streptokoky), ...candidy
- ? Sterilní horečka z nedostatku leukocytů
- Zdroj: translokace ze střev - mukositida, neutropenická enterokolitida, katetr, pneumonie, cholecystitida, měkké tkáně – flegmona zevního genitálu, perianální flegmona...

Febrilní neutropenie

Laboratoř

- **Hemokultury** a + anaer z periferní žíly + ze všech lumen centrálního katetru, PiCC -line, z portu ...
 - Rozdíl v čase do positivity odliší katetrovou sepsi
- **Kultivace z HCD, moči....**
 - **Vždy před podáním ATB, která nasadit do hodiny**
- Ko + diff M, široká biochemie, INR, APTT
- Laktát
- PCR na panel respiračních virů (chřipky, covid, hMPV, RSV..)
- Průjem: C-diff + noro, rota, adenovirový Ag
- Zkumavka na křížovou zkoušku (často také anémie)
- (Krev na PCR na CMV, ev. EBV)
- (B-D glukan – plísně, kvasinky, **pneumocysta**)
- (Galaktomanan – aspergillus)
- (Legionellový a pneumokokový Ag z moči)

Febrilní neutropenie

Orgánové symptomy – mohou být chudé, zavádějící

Fyzikální vyšetření: od hlavy k patě

CNS

Dutina ústní – mukositida, soor

Sinusy

Katetry, porty

Plíce, šelesty

Břicho ... mukositida, cholecystitda....

Kůže, perianální krajina, gynekol oblast – flegmona

Zobrazení: RTG S+P, siny

Uz břicha, **CT** - plicní aspergilloza, břicho, (MRI)

Flowchart for neutropenic fever

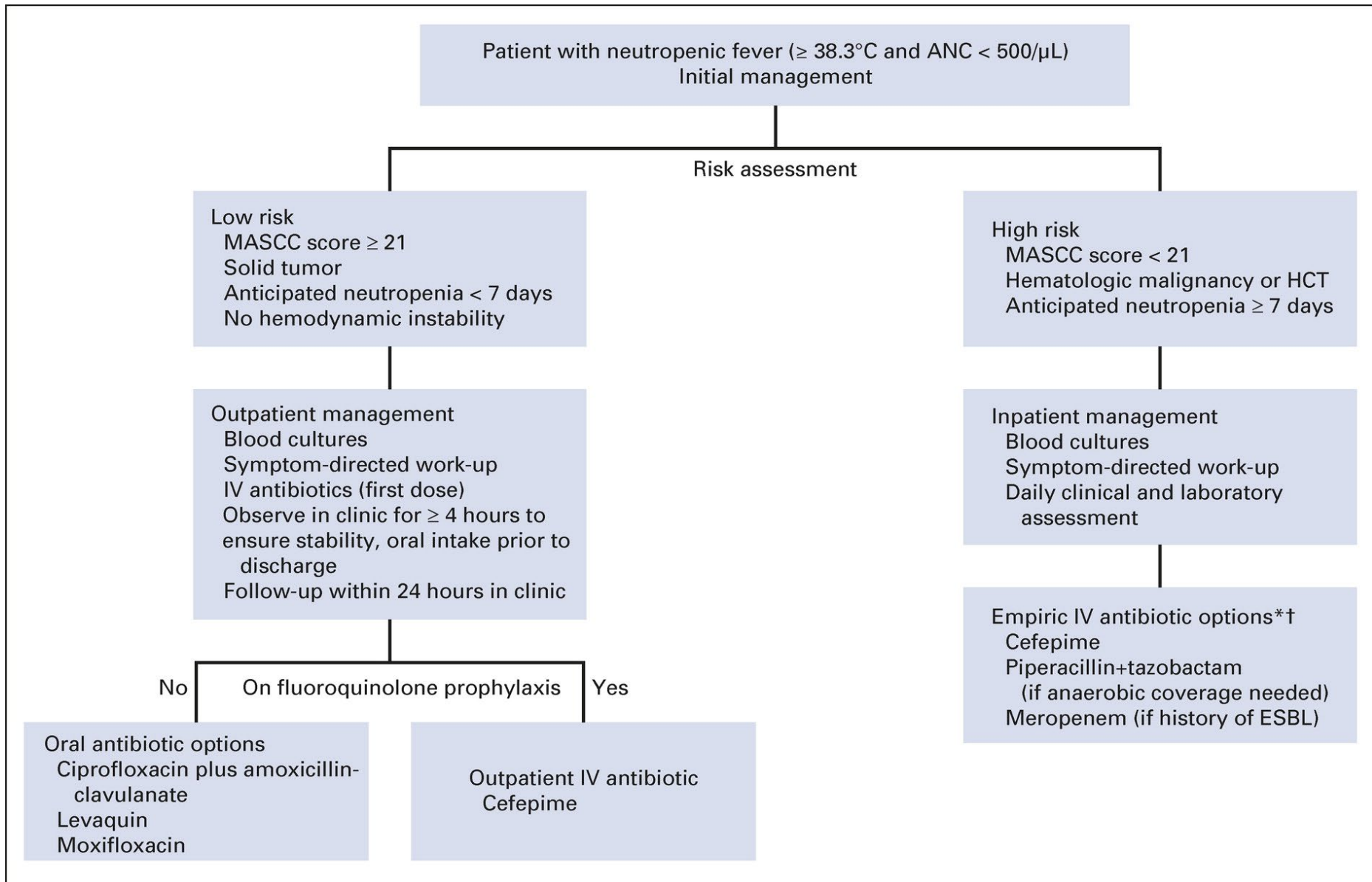


TABLE 1. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) Score

Characteristic	Weight
Burden of febrile neutropenia	
No or mild symptoms	5
Moderate symptoms	3
No hypotension (SBP > 90 mm Hg)	5
No active COPD	4
Solid tumor or no previous fungal infection	4
No dehydration requiring parenteral fluids	3
Outpatient status	3
Age < 60 years	2

- Andrea J. Zimmer, MD1 and Alison G. Freifeld, MD1 J Oncol Pract 15:19-24. © 2019 by American Society of Clinical Oncology

NOTE. Applicable points are added to create a cumulative score. The maximum score is 26, and a score of greater than 20 has a predicted low risk (< 10%) for serious medical complications during the course of the febrile neutropenia.¹³

Abbreviations: COPD, chronic obstructive pulmonary disease; SBP, systolic blood pressure.

Podmínky pro propuštění do domácí léčby z Emergency

- MASCC skóre nad 21 – LOW RISK
- Očekávaná délka neutropenie 7 dní – spíše solidní tumory
- Není hemodynamická nestabilita, dehydratace
- Nejsou vážnější orgánové dysfunkce
- Schopnost po. příjmu
- Mírné příznaky
- Observace na emergency několik hodin bez progresu
- Není riziko invazivní fungální infekce
- Bydlí do hodiny od příslušné centrální nemocnice
- Má doma někoho, kdo se o něho stará 24/7
- Má telefon – lze mu zavolat, že má pozitivní hemokulturu
- Není na profylaxi – pokud ano, musí mít i.v. ATB (teoreticky lze ambulantně)

Febrilní neutropenie - management

- **Low risk a bez profylaxe: p.o. cipro + amoksiklav + eskalace při zhoršení**
- **Ostatní - vždy i.v. širokospektré antipseudomonádové ATB**
 - **Pip/Taz nebo karbapenem nebo cefalosporin (cefepim, ceftazidim)**
 - **± AMG (amikacin)**
 - **± G+ ± anaeroby ± plísně (vank ± metronidazol ± vori/amfotericin)**
- **Infekce měkkých tkání – vanko, ale u VRE daptomycin nebo linezolid (ten ne u katetrové sepse)**
- **ESBL+ Enterobacteriaceae – meropenem 3x2g ± amikacin**
- **Polyrezistentní Pseudomonas – colomycin + amikacin + meropenem**
- **Lokální resistance na odd., individuální osídlení, předchozí ATB, tíže stavu**
- **1. dávka se neredukuje u renální insuficience !**
- **Deeskalace při negativních kultivacích a stabilním průběhu**
- **G-CSF - filgrastim na domů dle onkologa / hematologa**
- **Tekutiny ! !**

Acute abdomen in the immunocompromised patient:
WSES, SIS-E, WSIS, AASR and GAIS guidelines, 2021

- **Zdůrazňuje nespecifické a nespolehlivé příznaky** -
- „.....*high clinical suspicion if any abdominal symptoms present*“
- Často nestačí UZ a RTG, dop. **spíše kontrastní CT**
- Každý průjem testovat na **Clostridium diff.**
- KO + dif - neutropenie, lymfopenie
- **Specifické diagnózy:**
 - Neutropenická enterokolitida, CMV kolitida, GVHD...
 - U HIV – abdominal mycobacteriosis (tbc, avium)

Acute abdomen in the immunocompromised patient: WSES, SIS-E, WSIS, AASR and GAIS guidelines, 2021

Neutropenická enterokolitida

- **Nechirurgická léčba** – ATB (Tazocin, meropenem, hydratace, bowel rest..)
- **Chirurgie nebezpečná**, jen u perforace nebo ischemie
- Neutropenie, horečka, průjem, vzedmutí, bolesti břicha, ileus, ztlustění střešní stěny nad 5mm
- **UZ známky rizikového průběhu**: kličky naplněné tekutinou, hyperechogenní plavající septa v lumen, tekutina mezi kličkami...
- **Podobná CMV kolitida** – léčba dtto + gancyklovir
- **Střešní GVHD** – léčba také konzervativní

Acute abdomen in the immunocompromised patient: WSES, SIS-E, WSIS, AASR and GAIS guidelines, 2021

Akutní cholecystitis kalkulosní i akalkulosní

- Laparoskopická CHCE preferovaná pokud možno
- ASAP
- Perkutánní cholecystostomie jen jako nouzové dočasné řešení

Respirační infekce

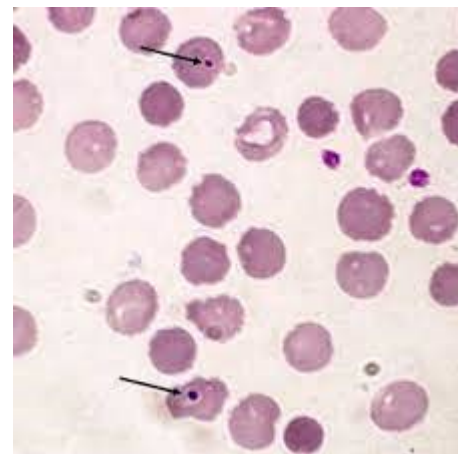
- **Nosokomiální a komunitní pneumonie**
- **Oportunní pneumonie:**
 - Mykoplasma, chlamydie, legionelly
 - Atypické bakterie (mykobakterie, nokardie, aktinomycety....)
 - PCP
 - Herpetické viry – CMV
 - Respirační viry (chřipky, RSV, hMPV...), adenoviry,
 - Plísně a kvasinky ...
- **V dif dg. neinfekční etiologie** – např. DAH

Asplenismus, deficit komplementu

- Splenektomie, vrozené chybění, ozáření sleziny
- Celiakie, IBD, RA, advanced HIV, srpkovitá anémie, amyloidosa, sarkoidosa, post -SCT, cirrhosa ... postupný proces - mnohočetné infarkty nebo infiltrace
- Protikomplementové Ab (Soliris – léčba PNH, SM)

Dg.: krevní nátěr - někdy náhodný nález

- Howell-Jolly, pitted RBC, ↑trombo, lymfo a mono (kromě portální hypertenze), sklon k trombose
- Velikost sleziny, Te99 scan,
- Odpověď na vakcinaci...



Aplenismus - konsekvence

→ **OPSI** - medical emergency:

- **Pneumokok, H. influenzae, Neisserie**
- Krátké nespecifické mírné prodromy, bez lokálních známek primární infekce
- Septický šok, DIC, adrenální dysfunkce, † do 24 - 48h,
úmrtnost 50 -70%

Th: vankomycin + ceftriaxon nebo cefotaxim, tekutiny, ±IVIG

→ **Sinusitida, meningitida**

→ **Těžká malárie a babesiosa, podobná OPSI**

→ **Sepse po kousnutí zvířetem**– Capnocytophaga canimorsus

→ Další infekce mají těžší průběh: stafylokoky, salmonely, ...

→ **Sklon k trombose**

Prevence infekcí u asplenie

- Při **horečce, zimnici, malátnosti vzít pohotovostní antibiotikum** (např. augmentin, cotrimoxazol, azitromycin, levofloxacin) a neprodleně **navštívit emergency**
- Nosit kartičku / náramek
- **Vakcinace proti enkapsulovaným bakteriím a chřipce**
- **Antibiotická profylaxe** (PNC 250mg 2xD, amoxycillin 250 mg/D, roxitromycin, levofloxacin...) celoživotně, individuálně
 - U všech splenektomií do vakcinace
- Prevence kousnutí komárem v **malarických** oblastech + antimalarika, prevence kousnutí klíštětem v oblastech s **babesiosou**
- Augmentin nebo erytromycin po **kousnutí zvířetem**, hl. psem
- Nemusí mít profylaxi bakteriémie při dentálním výkonu
- Těhotenství nenese zvýšené riziko

Závěr: Postup prvního kontaktu

- Triáž – uvědomit lékaře, změřit **vitální funkce**
- Potřeba **izolace**, lůžkové péče, monitorace ?
- Osídlení **polyrezistentními klony** ? – ATB
(Tazocin, karbapenemy, amikacin, colistin, vankomycin, linezolid, daptomycin...), nasadit brzo
- Stav základní choroby – **remise / relaps** ?
- Rozsah péče – **paliativní x plná resuscitativní**
- S výhodou informovat ošetřujícího lékaře – rychlé převzetí
- KO + diff M, koagulace, analyzátor – Hb, laktát, ± hemokultury (žíla + port), zkumavku na křížovou zkoušku, LDH, T protein u MM, ...
lymfadenopatie?
- **Nejasné případy „zhoršení“ léčit bez prodlení jako sepsi**
- Rezistentní hypotenze + steroidy v nedávné anamnéze =
100mg hydrokortisonu i.v.

Děkuji za pozornost



HIV a AIDS

Primární HIV infekce

- horečka, pocení, malátnost, myalgie, bolesti hlavy
- ± přechodná lymfadenopatie,
- ± Faryngitida, ulcerace, ± kožní vyrážka
- ± lymfopenie, ± trombocytopenie, ± abnormní leukocyty ± elevace JT
- Jinak zdravý pacient ± jiné sexuálně přenosné choroby
- Vysoce nakažlivý
- HIV Ab může být negativní, Ag ±, PCR, párový odběr
- **Otázka na rizikový kontakt v posledních 3 měsících může být klíčem**

PCP jako 1. symptom AIDS, Kaposiho sarkom, NHL, další infekce,

nejasné neurologické poruchy...

Existuje účinná léčba - sama diagnóza HIV neovlivňuje rozhodnutí o resuscitační péči

HIV s CD 4 nad 200 při léčbě - jako běžná populace

V akutním stavu pokud možno nepřerušovat HAART

Pozor na lékové interakce a NÚ HAART