

Welcome to Ostrava!!!

COLOURS 20TH of Sepsis



Ostrava 2018
before as PG Course on Sepsis and MODS

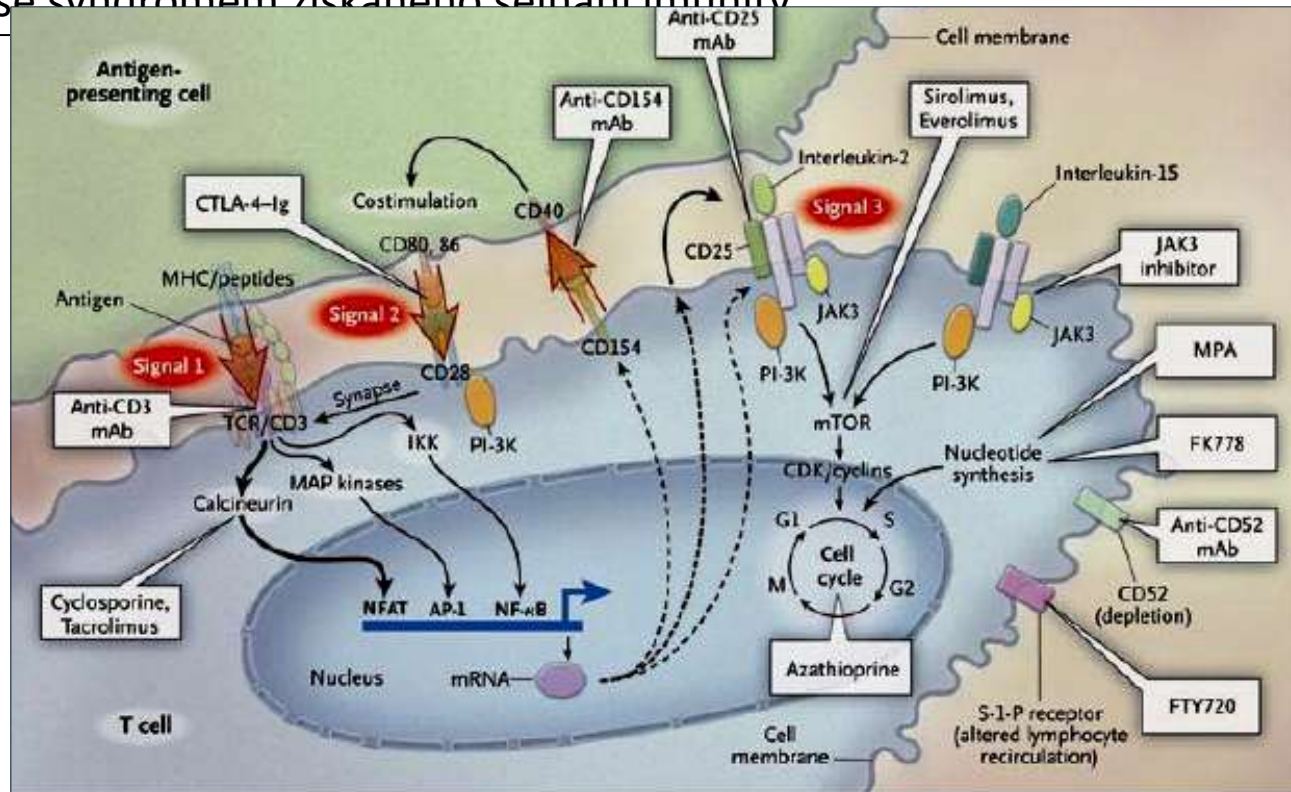
Ostrava, 30.leden - 2.únor 2018

Imunokompromitovaný pacient

Eva Kieslichová
KARIP, Transplantcentrum



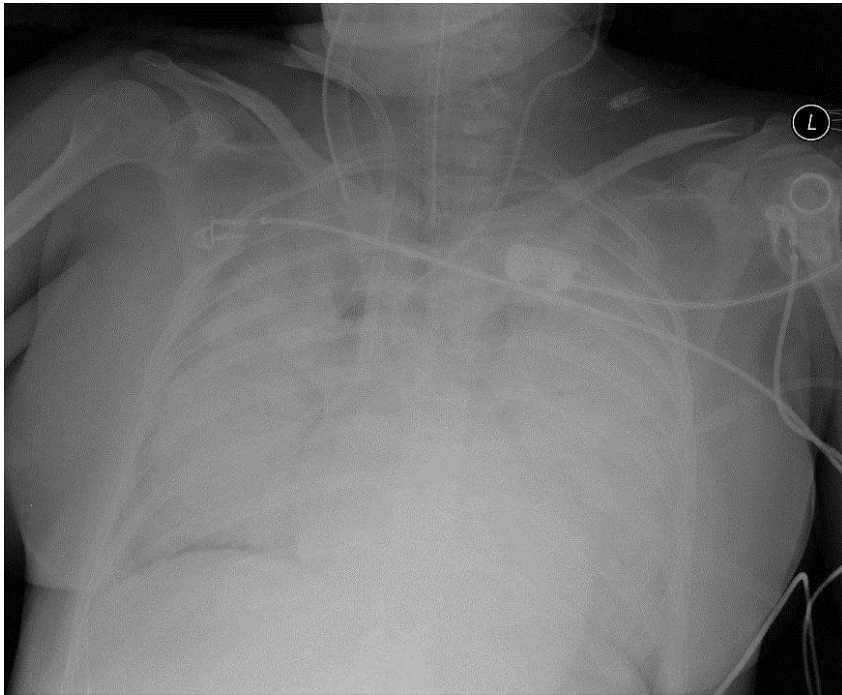
- ✓ pacienti trvale užívající imunosupresivní léky po orgánových transplantacích (SOT – solid organ transplantation)
- ✓ pacienti po transplantaci kostní dřeně (HSCT – hematopoietic stem cell transplantation)
- ✓ pacienti s nádorovým onemocněním, hematologickými malignitami
- ✓ pacienti s autoimunitním onemocněním, idiopatickými střevními záněty
- ✓ pacienti se syndromem získaného selhání imunity



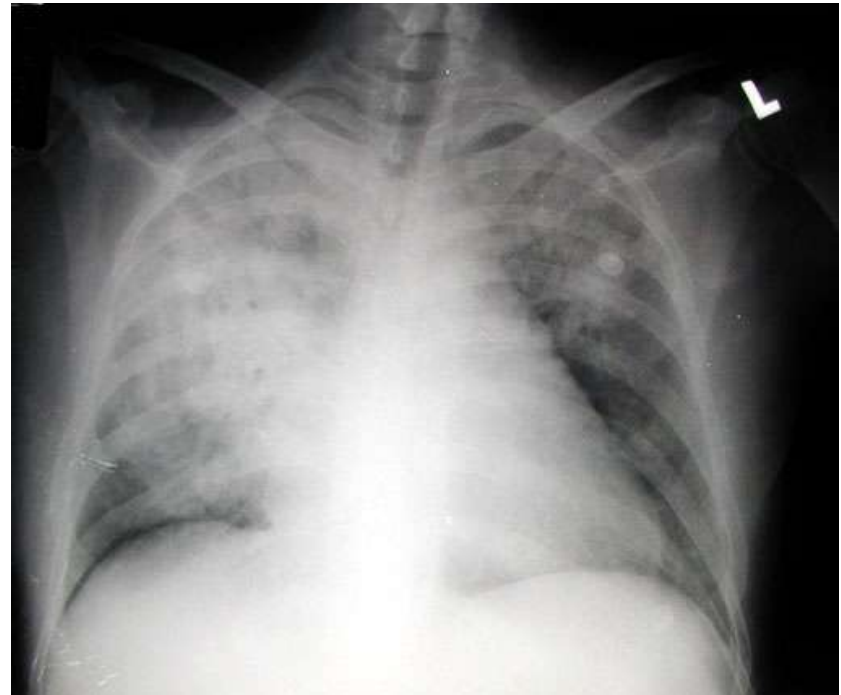
infekce

= jedna z nejčastějších příčin morbidity a mortality imunosuprimovaných pacientů

↑ náchylnost k infekcím včetně infekcí **nozokomiálních** a infekcí **oportunními patogeny**



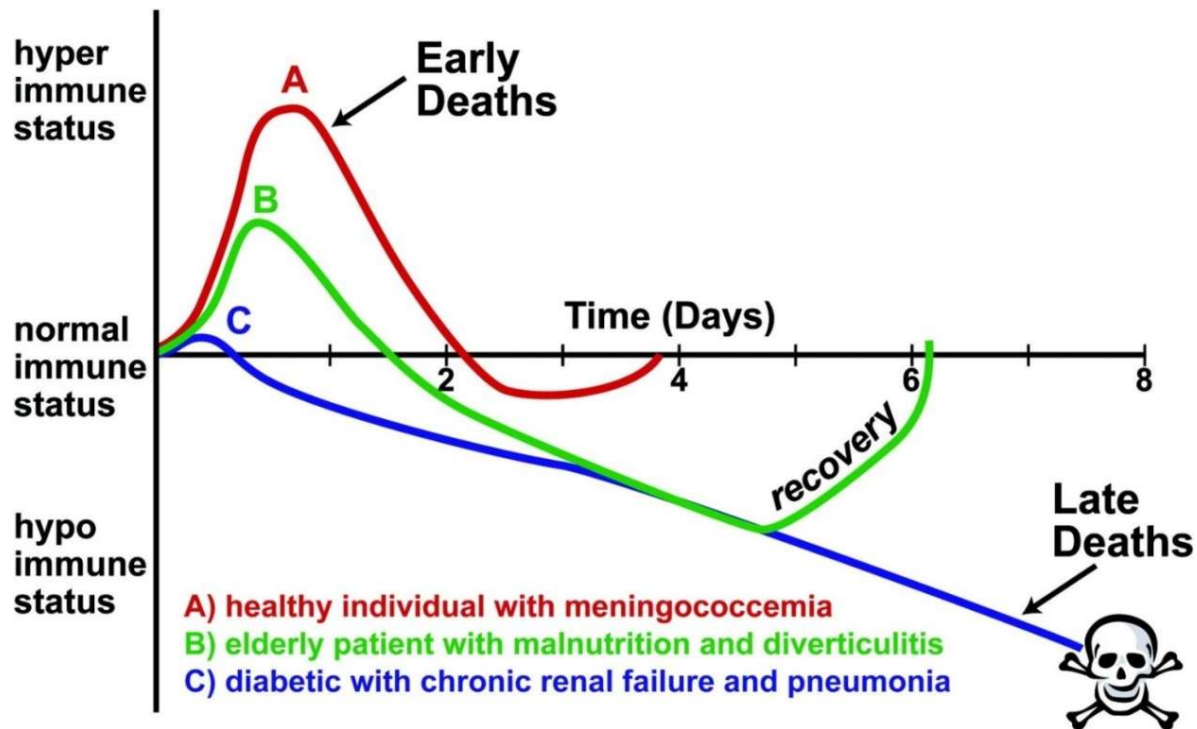
Pneumocystis carinii pneumonia



Legionella pneumonia
(renal transplant recipient)

imunoinflamatorní reakce na infekci a sepsi

virulence patogenů
velikost bakteriálního inokula
charakteristika a komorbidity pacienta



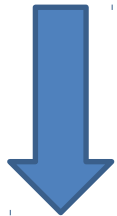
Diagnostika infekce u imunosuprimovaných

→ obtížná

- klinické vyšetření
- zobrazovací metody
- laboratorní markery
- identifikace patogena

- ✓ analýza epidemiologických a časových souvislostí
- ✓ zvažování širokého spektra možných patogenů
- ✓ pečlivá anamnéza a fyzikální nález
- ✓ užití invazivních diagnostických vyšetření
- ✓ časná identifikace původce infekce (kombinace metod molekulárně biologických, imunologického a mikrobiologického vyšetření)

- ✓ **IS otupuje/minimalizuje** objektivní i subjektivní příznaky zánětu
- ✓ **klinický obraz infekce** a sepse variabilní, často nereflektuje závažnost stavu
- ✓ ↓schopnost tvorby zánětlivého infiltrátu při granulocytopenii (chybí tvorba hnisu, abscesu, sputa)
- ✓ **neinfekční příčiny febrilie** (rejekce, vedlejší účinky léků)
- ✓ **neinfekční příčiny orgánové dysfunkce**
- ✓ **laboratorní nálezy** mohou být modifikovány (leukopenie při terapii antimetabolity)
- ✓ ↓febrilní reakce
↓ odezva v bílém krevním obraze
CRP, PCT, presepsin, cytokiny.....



U PACIENTŮ S IS BY MĚLA BÝT INFEKCE ZVAŽOVÁNA PŘI KAŽDÉ ZMĚNĚ JEJICH KLINICKÉHO STAVU!

neinfekční etiologie orgánové dysfunkce

neoplastické procesy

reakce alogenního štěpu

reakce štěpu proti hostiteli (graft-versus-host-disease)

relaps autoimunitních onemocnění

projevy orgánové toxicity imunosupresivní terapie

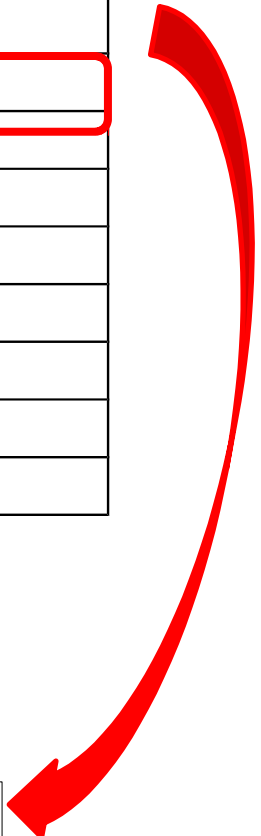
poškození orgánu vlastním nádorovým procesem

amyloidóza

vaskulitidy

poškození v důsledku terapeutických intervencí (kyslík, radioterapie)

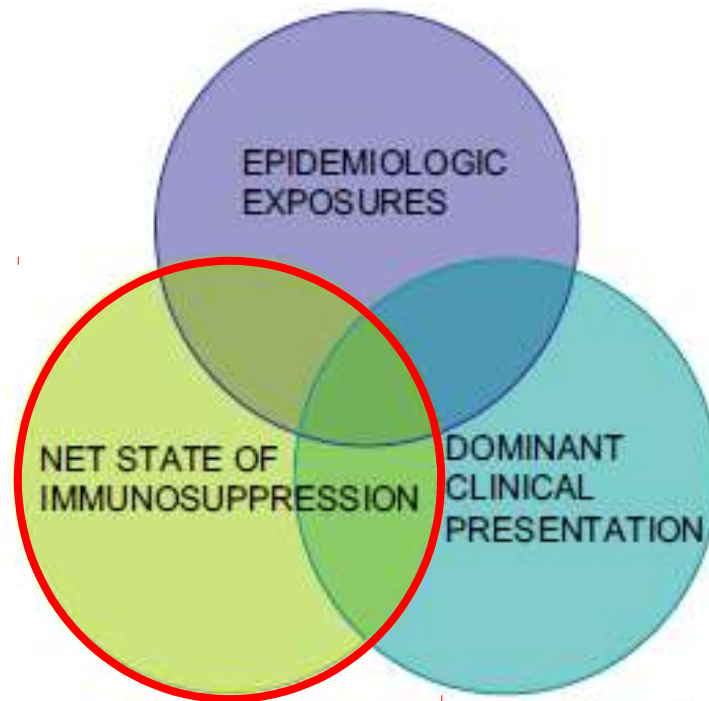
↓ funkce štěpu, febrílie, únava, slabost, obluženost, bolesti
laboratorně: markery dysfunkce orgánu, ↑leuko, CRP
potvrzení rejekce: biopsie a histologické vyšetření



Riziko infekce u pacientů s IS

celkový stav imunosuprese

→ dynamický proces



- intenzita imunosuprese (typ imunosupresivního léku, dávka, délka podání)
- předchozí léčba (například antimikrobiální látky)
- metabolická onemocnění (např. urémie, podvýživa, diabetes, cirhóza)
- narušení integrity kůže a sliznic v důsledku chirurgického výkonu a invazivních procedur (katetry, drény), devitalizované tkáně, ložiska
- neutropenie, lymfopenie
- imunodeficience (například hypogamaglobulinemie, SLE)
- infekce imunomodulujícími viry (CMV, EBV, HBV, HCV)

Pomocný systém pro posuzování rizika infekce upacientů s IS: CREDIT

- komunitní patogeny (**Community-acquired**)
- reaktivace předchozích infekcí původem od dárce nebo od příjemce (**Reactivation**)
- specifické epidemiologické expozice: zájmové aktivity, způsob bydlení a stravovací návyky, práce, rekreační aktivity, domácí zvířata, zoonózy, sexuální aktivity (**Epidemiologic exposures**)
- infekce specifické pro darovaný orgán (**Donor-derived infections**)
- iatrogenní nebo nozokomiální infekce (**Iatrogenic considerations**)
- specifické patogeny v souvislosti s cestováním (**Travel considerations**)

Časový průběh infekce po SOT (Solid Organ Transplantation)

SOT

1-4 týdny

1-6 měsíců

> 6 -12 měsíců

nozokomiální patogeny
technické aspekty
infekce původem od dárce

(zřídka)

HSV, rhabdovirus, West Nile, HIV,
meningococcus

infekce odvozená od
příjemce

(kolonizace)

aspergillus, pseudomonas,
burgholderia

Infekce rezistentními kmeny

- MRSA, VRE, Cl. Difficile colitis
- Candida species

aspirace

katetrové infekce

ranné infekce

leak anasomózy, ischemie

aktivace latentní infekce
reziduální technické
problémy
oportunní infekce

s profylaxí pneumocystové
infekce a s antivirovou profylaxí
(CMV, HBV)

polyomavirus BK nephropatie

- Cl difficile colitis
- HCV, adenovirus, influenza
- Cryptococcus, Mycobacterium

perioda nejvíce intenzivní
imunoprese

komunitní infekce
(pneumonie, infekce
močových cest)

Aspergillus, atypické plísně,
Mucor species
Nocardia, Rhodococcus spp

pozdní virové infekce

CMV (colitis, retinitis)

hepatitis (HCV, HBV)

JC polyomavirus

kožní nádory, lymfom, PTLD

časté ↔ vzácné

v závislosti na net state

of immunosuppression

Pacienti po transplantaci kostní dřeně

(HSCT – hematopoietic stem cell transplantation)

Časné období po tx (0 – 30 dní, event. 0 – 100 dní po transplantaci)

bakteriální (nozokomiální) nebo virové infekce, časté infekce mykotické

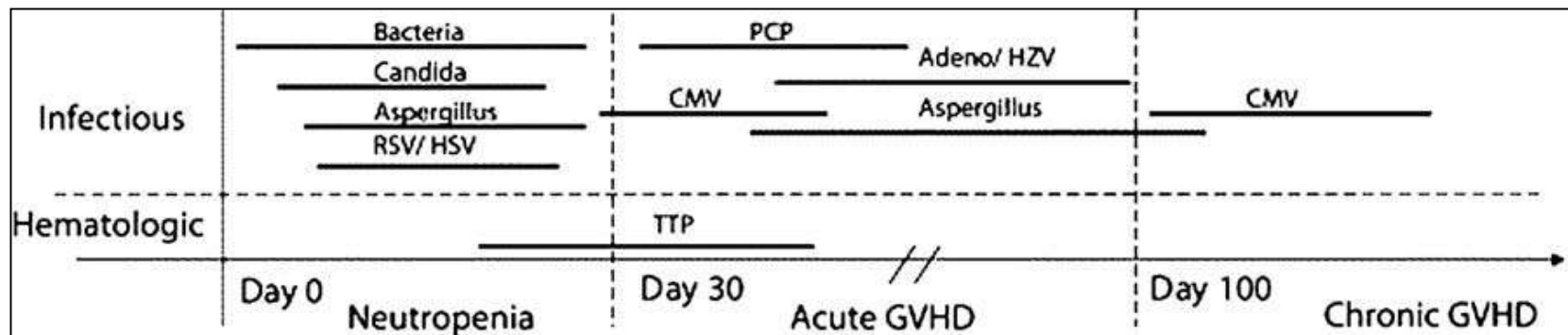
Pozdní období po tx (nad 100 dní po transplantaci)

virové infekce (CMV, herpesviry, respirační viry), infekce způsobená patogeny jako *Pneumocystis jiroveci*, *Aspergillus species* a infekce komunitní

0 – 30 dní (neutropenic-preengraftment phase)

30 – 100 dní (early postengraftment)

nad 100 dní (late postengraftment phase)



Onkologičtí pacienti

snížení počtu granulocytů v periferní krvi pod $0,5 \times 10^9/l$
↑ riziko v závislosti na délce trvání neutropenie

Pacienti s infekcí HIV

3 kategorie podle klinického obrazu a počtu CD4+ lymfocytů

Pacienti s autoimunitním onemocněním, idiopatickými střevními záněty

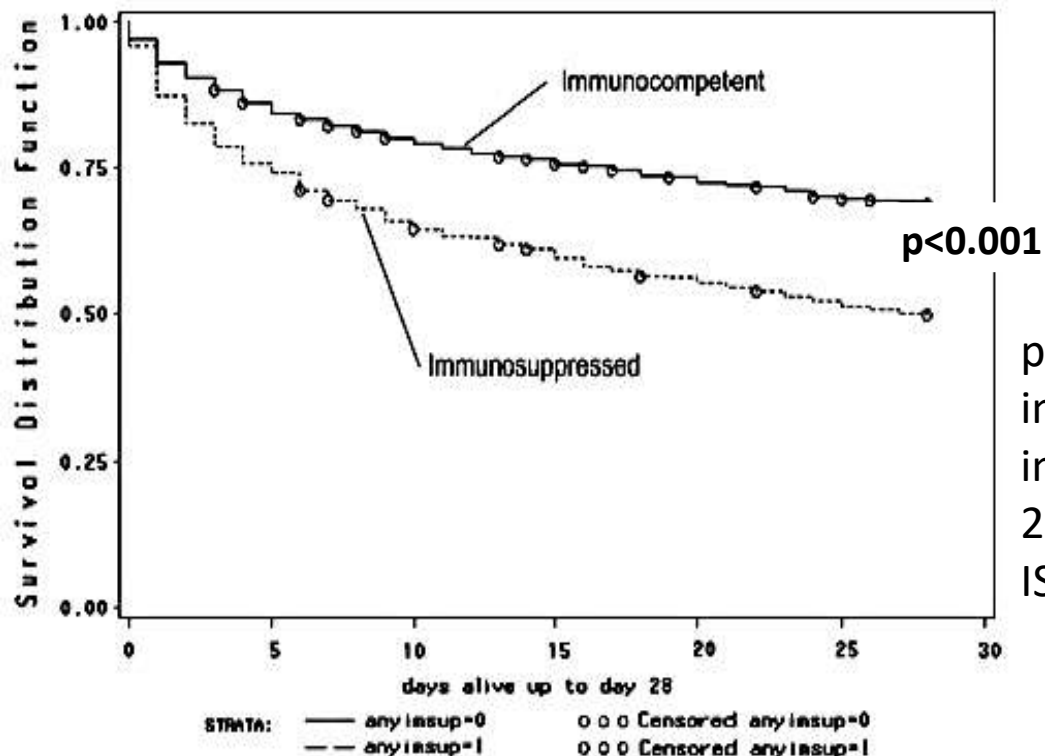
relaps/exacerbace onemocnění, navýšení IS

Prognóza

Risk factors for death after sepsis in patients immunosuppressed before the onset of sepsis

Scand J Infectious Dis 2009, 41: 469-479

DEBRA D. POUTSIAKA¹, LISA E. DAVIDSON¹, KATHERINE L. KAHN²,
DAVID W. BATES³, DAVID R. SNYDMAN¹ & PATRICIA L. HIBBERD¹



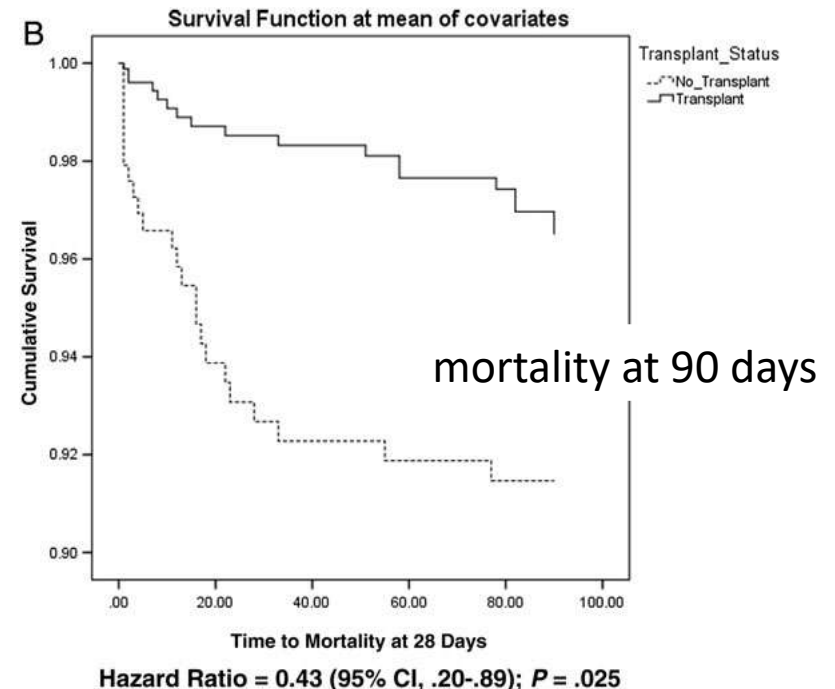
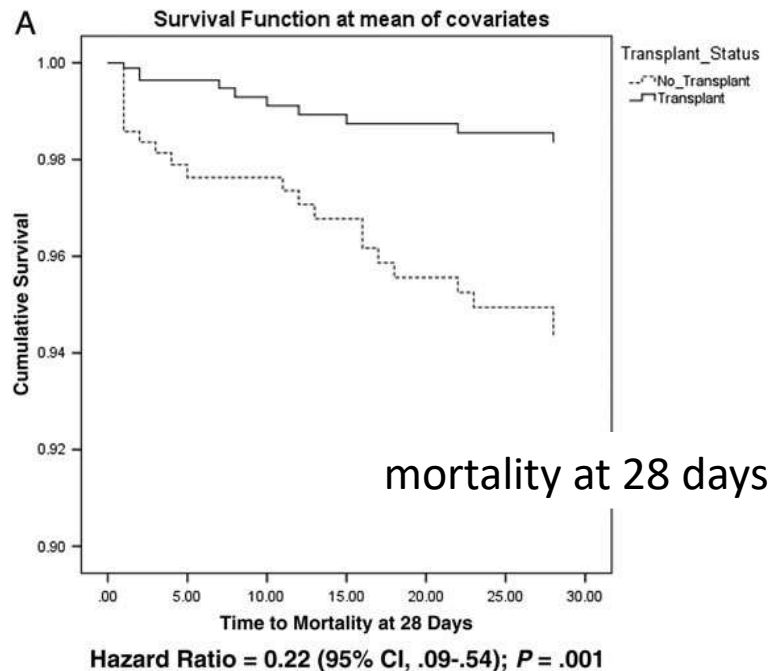
prospektivní, observační studie
 imunosuprimovaní 412 pts
 imunokompetentní 754 pts
 28-denní přežívání
 IS asociována s vyšší mortalitou

Group	N	Failed	Lost to Follow-Up	
			Survived	Survived
Immunocompetent	754	233	25	496
Immunosuppressed	412	205	9	198

Is Bacteremic Sepsis Associated With Higher Mortality in Transplant Recipients Than in Nontransplant Patients? A Matched Case-Control Propensity-Adjusted Study

Andre C. Kalil,¹ Ather Syed,² Mark E. Rupp,¹ Heather Chambers,¹ Luciano Vargas,³ Alexander Maskin,³ Clifford D. Miles,⁴ Alan Llanas,³ and Diana F. Florescu^{1,3}

Clin Inf Dis 2015, 60:216



Our findings demonstrated that after all adjustments, compared to nontransplant patients, the presence of **organ transplant** was **significantly associated, with a 78% lower 28-day mortality** (HR = 0.22 [95% CI, .09–.54], $P = .001$; Figure 1A), and a **57% lower 90-day mortality** (HR = 0.43 [95% CI, .20–.89], $P = .025$; Figure 1B).

Inpatient Mortality Among Solid Organ Transplant Recipients Hospitalized for Sepsis and Severe Sepsis

John P. Donnelly,^{1,2,3} Jayme E. Locke,^{4,5} Paul A. MacLennan,^{4,5} Gerald McGwin Jr,³ Roslyn B. Mannon,^{4,5,6} Monika M. Safford,^{7,9} John W. Baddley,⁸ Paul Muntner,³ and Henry E. Wang¹

¹Department of Emergency Medicine, School of Medicine, ²Department of Medicine, Division of Preventive Medicine, ³Department of Epidemiology, School of Public Health, ⁴Comprehensive Transplant Institute, ⁵Department of Surgery, Division of Transplantation, ⁶Department of Medicine, Division of Nephrology, ⁷Department of Medicine, and ⁸Department of Medicine, Division of Infectious Diseases, University of Alabama at Birmingham; and ⁹Department of Medicine, Weill Cornell Medical College, New York, New York

Background. Solid organ transplant (SOT) recipients are at elevated risk of sepsis. The impact of SOT on outcomes following sepsis is unclear.

Methods. We performed a retrospective cohort study using data from University HealthSystem Consortium, a consortium of academic medical center affiliates. We examined the association between SOT and mortality among patients hospitalized with severe sepsis or explicitly coded sepsis in 2012–2014. We used *International Classification of Diseases, Ninth Revision (ICD-9)* codes to identify severe sepsis, explicitly coded sepsis, and SOT (kidney, liver, heart, lung, pancreas, or intestine transplants). We fit random-intercept logistic regression models to account for clustering by hospital.

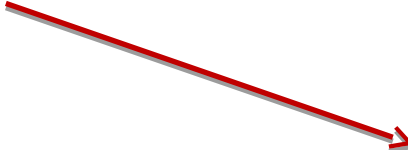
Results. There were 903 816 severe sepsis hospitalizations (39 618 [4.4%] with SOT) and 410 623 sepsis hospitalizations (14 526 [3.9%] with SOT) in 250 hospitals. SOT recipients were younger and more likely to be insured by Medicare than those without SOT. Among hospitalizations for severe sepsis and sepsis, in-hospital mortality was lower among those with vs those without SOT (5.5% vs 9.4% for severe sepsis; 8.7% vs 12.7% for sepsis). After adjustment, the odds ratio for mortality comparing SOT patients vs non-SOT

Conclusions. Among patients hospitalized for severe sepsis or sepsis, those with SOT had lower inpatient mortality than those without SOT. Identifying the specific strategies employed for populations with improved mortality could inform best practices for sepsis among SOT and non-SOT populations.

Terapie

- komplexní podpůrná terapie infekce
- antibiotika, antimykotika
- chirurgická léčba - individuálně
- úprava imunitních deficitů (neutropenie, hypogamaglobulinémie, kolonie stimulující faktor, iv imunoglobulin)
- současná terapie virové koinfekce
- u invazivních mykóz snížení/ukončení kortikoterapie - CAVE insuficience nadledvin

+ dočasné omezení či odnětí imunosupresivní terapie při infekci

- 
- individuální hodnocení
 - monitorace úrovně imunosuprese, kontrola funkce štěpu
 - opětovné zavedení IS zvažovat denně
 - **konzultace transplantcentra!**

Profylaxe

Orgánové transplantace

- rutinní **perioperační antimikrobiální profylaxe**
- 3 měsíční až celoživotní profylaxe **trimetoprim-sulfametoxazolem** (*Pneumocystis jiroveci*, *Toxoplasma gondii*, *Cyclospora cayetanensis*, *Listeria species*, *Nocardia species*, běžné močové a respirační patogeny)
- profylaxe **antivirotiky**: ganciklovir, valganciklovir, valaciclovir (CMV, herpesviry).
- **antimykotická** profylaxe: identifikace pacientů s vysokým rizikem infekcí

Závěr

screening infekce

antimikrobní profylaxe u vybraných pacientů
anti-Pneumocystis profylaxe
anti-Cytomegalovirus profylaxe

- časná diagnóza infekce = časná identifikace patogena
- pomýšlet na mykotické infekce a virové koinfekce
- možnost atypické infekce
- rychlé nasazení antimikrobní terapie
- event. chirurgická korekce
- individuálně redukce imunosuprese
- CAVE lékové interakce imunosupresiv

→ prevention is a key



Pneumocystis jirovecii



Legionella pneumophila



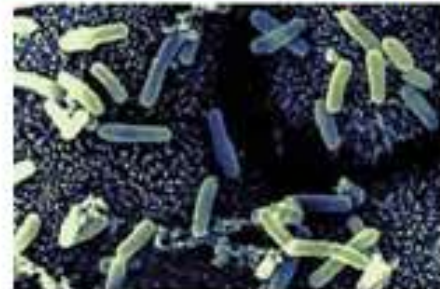
invasive zygomycosis: Rhizopus



Burkholderia cepacia



Staphylococcus aureus



Clostridium difficile