

Akutní stavy v hematologii

Konířová E.

I. interní klinika – klinika hematologie VFN a 1.LF UK Praha

Febrilní neutropenie

	Neutrofily
Lehká	$< 1,5 \times 10^9/l$
Střední	$< 1,0 \times 10^9/l$
Těžká	$< 0,5 \times 10^9/l$

CAVE: funkčnost neutrofilů

- poruchy diapedézy, chemotaxe, ingesce, intracelulárních smrtících mechanismů

Neschopnost vytvořit zánětlivý infiltrát

- „pneumonie bez pneumonie“, spíše flegmona než absces,...
- často nevýrazné klinické příznaky, pouze teplota

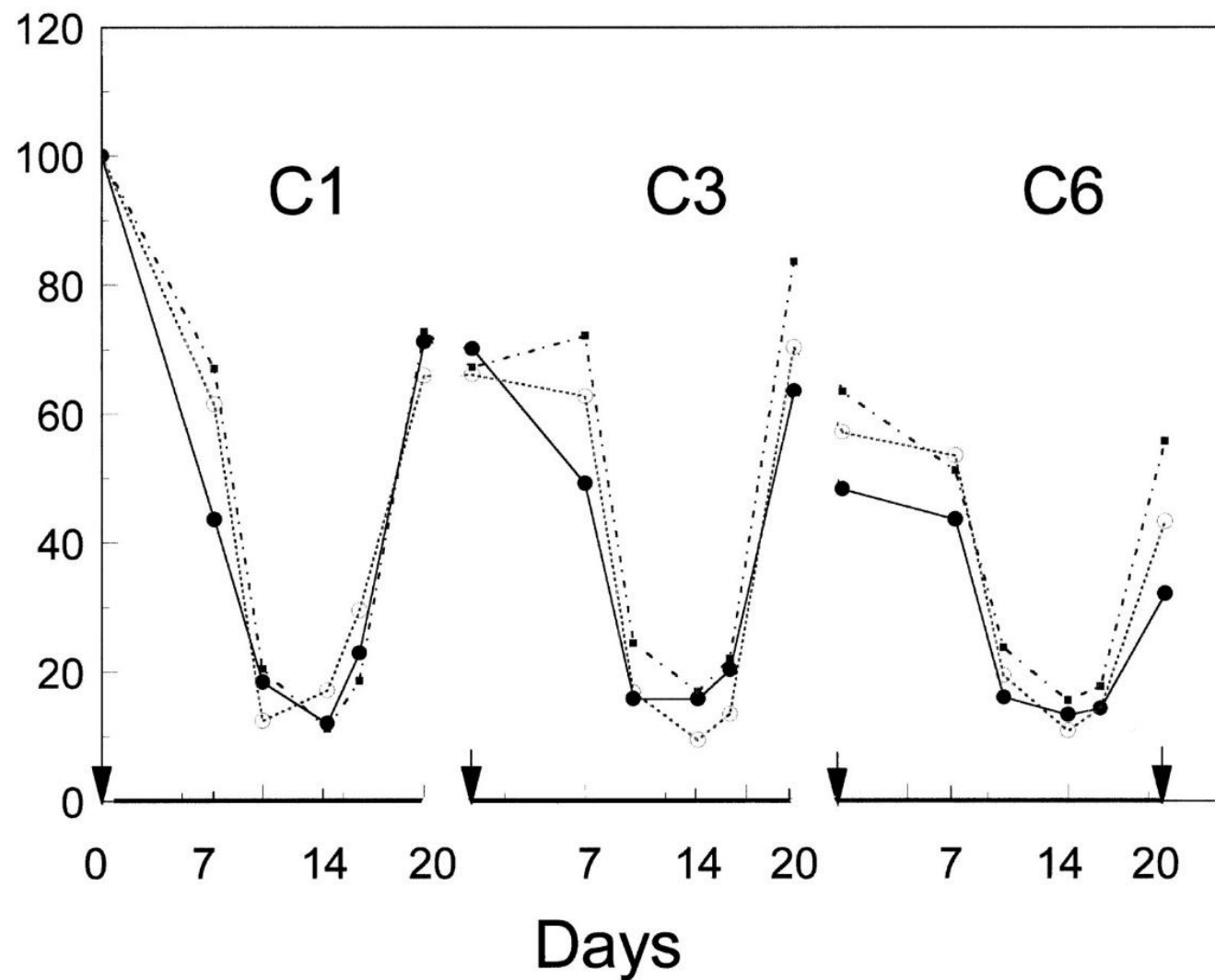
„Běžné“ infekce mohou být život ohrožující, často fulminantní průběh

Příčiny neutropenie

- Aplastická anémie, myelodysplastický syndrom
- Infiltrace kostní dřeně – hematologické i solidní malignity
- Myelotoxické látky – chemo / radioth., léky (cotrimoxazol, neuropsychotropní,...)
- Infekce – virové (herpesviry, hepatitidy, HIV), parazitární, sepse
- Autoimunity (SLE,...), autoimunitní neutropenie
- Chronická idiopatická neutropenie

Neutropenie po chemoterapii

Neutrophils (% Pretreatment Levels)



Pacient po chemoterapii, transplantaci kostní dřeně – často kombinace FN s dalšími faktory

Mechanické faktory

Bariérový systém kůže a sliznic



Cizí tělesa / materiály



Pacient po chemoterapii, transplantaci kostní dřeně – často kombinace FN s dalšími faktory

Poruchy imunity

- Porucha buněčné imunity (pokles počtu a funkce CD4+ bb)
 - Hypogamaglobulinémie (IgG < 2.5 g/l)
- Opakované cykly chemoterapie „jedovaté“ především na kostní dřeň a sliznice
- Kortikosteroidy, biologická léčba, imunosuprese – poškození specifické imunity

Imunokompromitovaný pacient

Vysoké riziko	Střední riziko	Nízké riziko
Hemato-onkologická onemocnění	Solidní nádory (stavy po chemoterapii)	Dlouhodobá kortikosterapie
AIDS s nízkým počtem CD4+	HIV/AIDS	Pacienti s diabetes mellitus
Transplantace kostní dřeně	Transplantace solidních orgánů (srdce, plic, jater, ledvin)	Systémová autoimunitní onemocnění (SLE, RA,...)
Stav po splenektomii		
Geneticky podmíněná onemocnění (těžký kombinovaný imunodeficit)		

Rizikové faktory FN

- Délka a hloubka neutropenie
(počet granulocytů $< 0,1 \times 10^9/l$ a neutropenie $> 7-10$ dní)
- Stav maligního onemocnění (remisní / non-remisní stav)
- Přítomnost komorbidit
- Anamnéze průběhu předchozích neutropenických fází
- Kolonizace významnými patogeny (zvláště gramnegativními kmeny)

Rizikovost pacientů s FN

Tab. 2 MASCC Index risk score. Nemocní s ≥ 21 body se řadí do skupiny s nízkým, nemocní s < 21 body do skupiny s vysokým rizikem závažných infekčních komplikací.⁽⁶⁾

Sledované parametry	Body
rozsah onemocnění: žádné nebo mírné příznaky*	5
středně vyjádřené příznaky	3
není hypotenze (hypotenze: TKs < 90 mmHg, ev. nutná podpora vazopresory)	5
není chronická obstrukční bronchopulmonální nemoc	4
solidní nádor/není anamnéza předchozí mykotické infekce	4
není dehydratace	3
ambulantní pacient	3
věk pod 60 roků	2
celkový součet bodů	26

* nejsou přítomny následující projevy:

- respirační selhání (potřeba mechanické podpory ventilace...)
- hospitalizace na JIP
- dlemlinovaná intravaskulární koagulopatie (DIC), krvácení vyžadující léčbu
- zmatenost, poruchy vědomí
- na rtg projevy městnavého srdečního selhání vyžadující léčbu
- arytmie/EKG změny vyžadující léčbu
- renální insuficience s nutností terapeutické intervence (hydratace, diuretika, dialýza...)
- jiný klinický stav, který ošetřující lékař hodnotí jako závažný

MASCC score < 21 =
vysoké riziko

Rizikovost pacientů s FN

Tab. 2 MASCC Index risk score. Nemocní s ≥ 21 body se řadí do skupiny s nízkým, nemocní s < 21 body do skupiny s vysokým rizikem závažných infekčních komplikací.⁽⁶⁾

Sledované parametry	Body
rozsah onemocnění: žádné nebo mírné příznaky*	5
středně vyjádřené příznaky	3
není hypotenze (hypotenze: TKs < 90 mmHg, ev. nutná podpora vazopresory)	5
není chronická obstrukční bronchopulmonální nemoc	4
solidní nádor/není anamnéza předchozí mykotické infekce	4
není dehydratace	3
ambulantní pacient	3
věk pod 60 roků	2
celkový součet bodů	26

* nejsou přítomny následující projevy:

- respirační selhání (potřeba mechanické podpory ventilace...)
- hospitalizace na JIP
- dlemlinovaná intravaskulární koagulopatie (DIC), krvácení vyžadující léčbu
- zmatenost, poruchy vědomí
- na rtg projevy městnavého srdečního selhání vyžadující léčbu
- arytmie/EKG změny vyžadující léčbu
- renální insuficience s nutností terapeutické intervence (hydratace, diuretika, dialýza...)
- jiný klinický stav, který ošetřující lékař hodnotí jako závažný

MASCC score < 21 =
vysoké riziko

Pacient s FN – vysoké riziko

- Hemodynamická nestabilita
- Nové plicní infiltráty nebo hypoxémie
- Mukositida DÚ nebo GIT
- GIT příznaky s bolestmi, nevolností / zvracení, průjmy
- Katetrová infekce (hlavně u tunelizovaného katetru)
- Nové neurologické změny, kvanti kvalitativní poruchy vědomí
- Orgánové dysfunkce (jaterní, renální, koagulopatie,...)

Management FN

- Nekomplikovaná vs. komplikovaná FN
- Každá febrilní neutropenie urgentní stav
- Nutní okamžitá empirická agresivní antimikrobiální terapie
- U vysokého rizika indikace k hospitalizaci, i.v. ATB
- V těžkou sepsi s hypotenzí / septický šok vyústí cca 1-2 % FN

Vyšetření pacienta s FN

Anamnéza

- Nové příznaky
- Antimikrobiální profylaxe
- Infekční expozice, předchozí infekce, kolonizace
- Komorbidity, recentní invazivní / chirurgický výkon

Fyzikální vyšetření

Laboratoř

Vyšetření pacienta s FN

Mikrobiologie

- Rutinně: hemokultury, mikrobiolog screening (DÚ, moč, stolice K+C)
- Cíleně: sputum, BAL, punktát, stěr z defektu / rány

Zobrazovací vyšetření

- Rutinně: RTG S+P
- Cíleně: UZ břicha, HRCT plic,...

Jiná: PCR patogenů, galaktomanan,...

Nejčastější patogeny u neutropenických pacientů

- Bakterie 70 – 90 %
 - Houby / plísně 5 – 20 %
 - Viry 2 – 5 %
 - Pneumocysty
 - Mycobacteria
-
- Infekce klinicky dokument.
20 - 30 %
 - Bakteriémie dokumentovaná
10 - 25 %

Origin	Frequent pathogens
Unknown	Coagulase-negative <i>Staphylococci</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Enterococcus</i> species
Lung	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> (pneumococci), <i>Viridans</i> (alpha-haemolytic) <i>streptococci</i> , <i>Acinetobacter</i> species
Abdomen	<i>Escherichia coli</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>Clostridium spp.</i> , <i>Enterococcus spp.</i> , <i>Klebsiella</i> species
Urogenital	<i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella</i> species, <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Soft tissue	<i>Staphylococcus aureus</i> , alpha-haemolytic <i>streptococci</i>
CVC	Coagulase-negative <i>Staphylococci</i> , <i>Coryneform</i> bacteria, <i>Propionibacterium</i> species, <i>Candida albicans</i> , <i>Candida tropicalis</i> , <i>Candida parapsilosis</i> , <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>

CVC central venous catheter

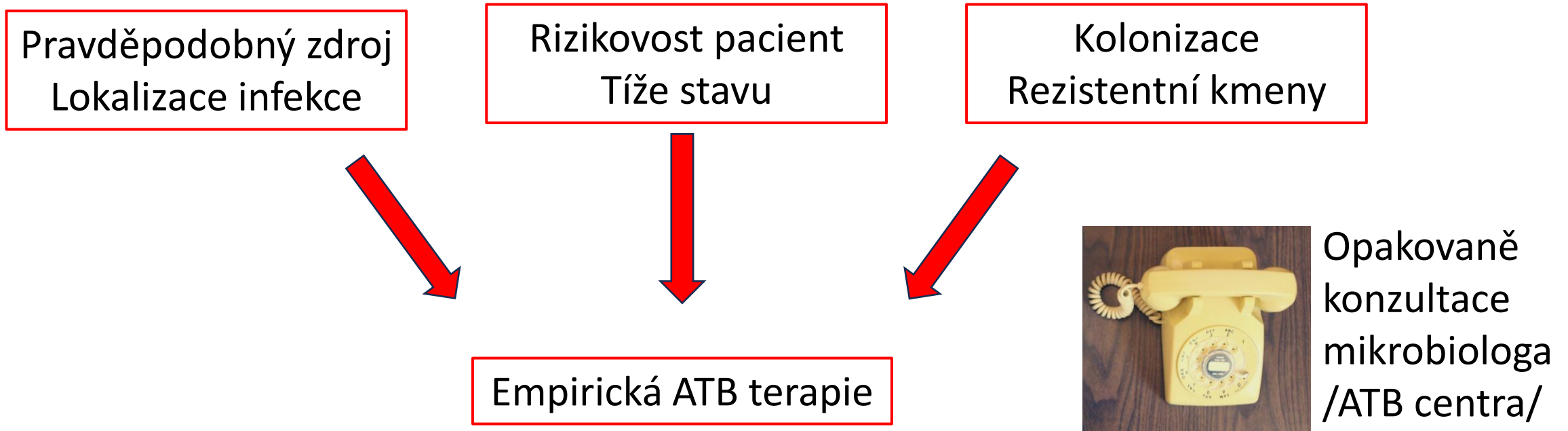
Rizikové faktory infekce rezistentními kmeny

- Předchozí kolonizace / infekce rezistentními patogeny
- Předchozí terapie širokospektrými ATB
- Závažná infekce (sepsa, pneumonie, orgánová dysfunkce)
- Dlouhodobá / opakovaná hospitalizace, nosokomiální infekce
- Močový katetr / invazivní vstupy
- Starší věk
- Péče na JIP

Rezistentní kmeny

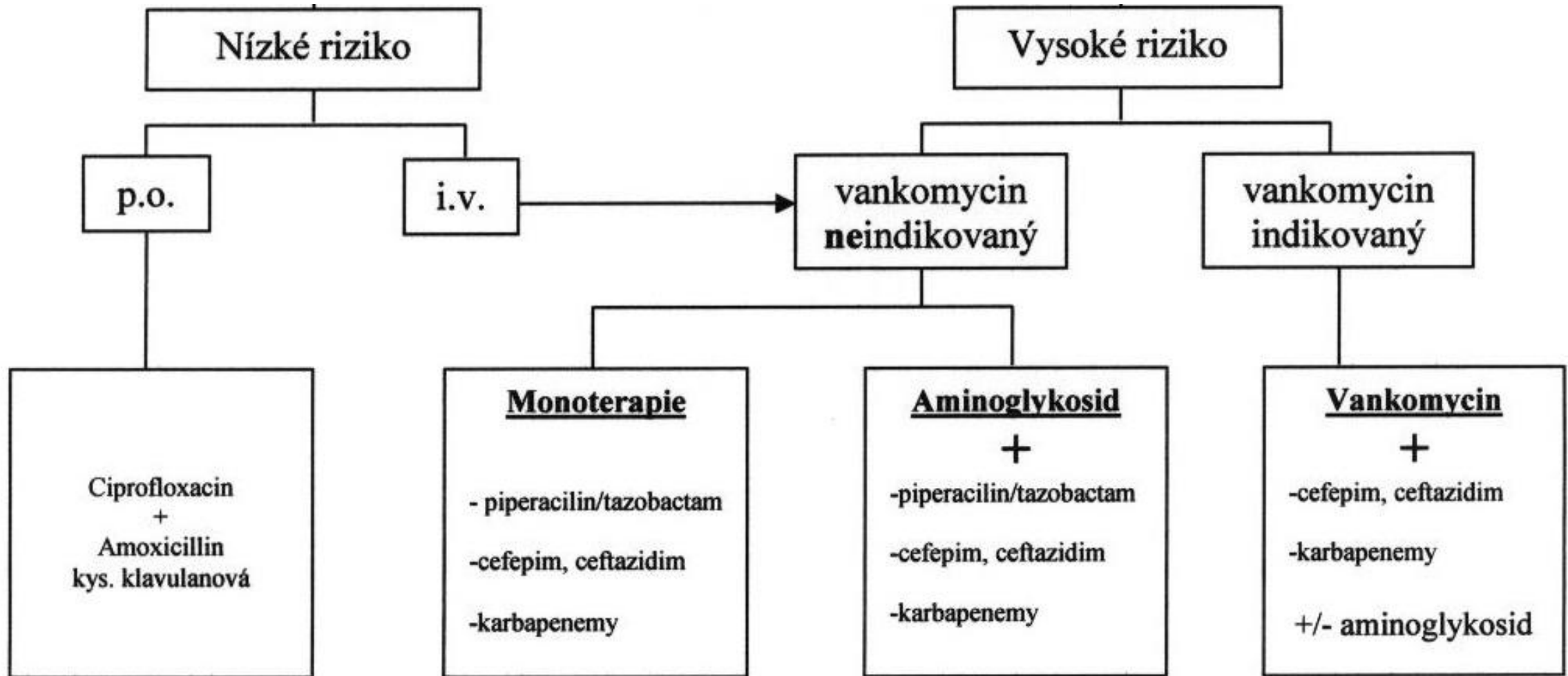
Biologický materiál	HEMOKULTURA PK	KULTIVACE A VYŠETŘENÍ	KULTIVACE A VYŠETŘENÍ	KULTIVACE A VYŠETŘENÍ
Laboratorní číslo	F0299737	Primokultura	Primokultura	Primokultura
Zdravotnické zařízení	ÚHKT	1.Enterococcus faecium, ENFE-0	1.Stenotrophomonas maltophilia	1.Escherichia coli, širokospektrá betalaktamáza pozitivní, ESCO-IV
Oddělení	JiHaP + TJ	Pomnožení	Mykologické vyšetření speciální	Pomnožení
Lékař	Nečitelné	viz primokultura	2.Kvasinky ojediněle	2.Enterobacter cloacae complex, širokospektrá betalaktamáza pozitivní, ENCL-I
Datum a doba příjmu	25.06.2022 10:	Mykologické vyšetření speciální	Předáno k vyšetření na mykologii	Mykologické vyšetření speciální
Datum a doba odběru	25.06.2022 07:	2.Kvasinky ojediněle	CITLIVOST - diskový difuzní test / MIC	3.Kvasinky ojediněle
Datum a doba ukončení	27.06.2022 07:	Předáno k vyšetření na mykologii	Účinná látka	Předáno k vyšetření na mykologii
KULTIVACE A VYŠETŘENÍ				CITLIVOST - diskový difuzní test / MIC
Primokultura				Účinná látka
1.Enterococcus faecium, ENFE-0				1 2 3*
CITLIVOST - diskový difuzní test / MIC				
Účinná látka	1			amoxicilin klavulanát
ampicilin	R			amikacin
ciprofloxacin	R			ampicilin
daptomycin	Q			ampicilin sulbaktam
linezolid	R			aztreonam/avibaktam
teikoplanin	R			ceftazidim/avibaktam
tigecyclin	R			ciprofloxacin
vankomycin	R			chloramfenikol
				kolistin
				kotrimoxazol
				cefepim
				cefuroxim
				cefotaxim
				ceftazidim
				ertapenem
				cefiderokol
				fosfomycin
				gentamicin
				imipenem
				meropenem
				piperacilin tazobaktam
				tigecyclin

Cílem získat co nejvíce informací pro empirickou ATB th.



- Zahájení ATB terapie ihned při horečce, příznacích
 - ATB obecně širokospektrá, baktericidní
- Zohlednění epidemiologická situace vč. stavu rezistencí

Empirická ATB terapie u FN



Iniciálně karbapenemy

- U známé kolonizace ESBL+ kmeny
- U kriticky nemocných
(sepse / septický šok / hemodynamická nestabilita)

Iniciálně vankomycin

- Sepse / septický šok / hemodynamická nestabilita
- Pozitivní G+ v HK
- Kolonizace MRSA, PNC s CF-rezistentní St. Pneumoniae
- Podezření na katetrovou infekci
- Infekce kůže, měkkých tkání
- Mukositida gr. 2 a více, s potřebou opiátů,...

Modifikace empirické ATB th. Během 2.-4. dne

- Dle klinického průběhu a mikrobiologických výsledků

Infekce identifikována – úprava (deeskalace) ATB

Infekce neidentifikována a nestabilní pacient

- Snaha identifikovat agens – opak. HK, kultivace, RTG....CT, ...
- Zvažovat jiné patogeny (houby/plísňě)
- Eskalace
- G- rezist – karbapenemy + aminoglykosidy, ceftazidimum/avibactam, cefiderokol,...
- G+rezist – vanko, linezolid, tygacil
- Empirická antimykotika - po 4-7 dnech širokospektrých ATB, u rizikových dříve ?

Prevence

- Mytí rukou, desinfekce, roušky,...
- Péče o vstupy, zvláště CŽK, včasná výměna!!
- Vstup, který není „nutný“ je KI
- G-CSF – primární / sekundární profylaxe
- Substituce IVIG
- Antiinfekční profylaxe

Cotrimoxazol – vysokodávkované kortikosteroidy, některé CLL režimy,...

Chinolony – u delších neutropenií (< 0.1 , > 7 dnů) = AL, SCT, CAVE rezistence

Antimykotika, prevence herpetických infekcí,...



Klíčové body k FN

- Většina hematologických pacientů ve FN ve vysokém riziku
- Často úvodně nevýrazné klinické příznaky
- Často fulminantní průběh
- Často bez typických projevů infekce, bez nálezu na zobrazovacích metodách
- Častěji rezistentní bakterie, vzácná agens
- Nezbytný pravidelný screening, úzký kontakt s mikrobiologií a ATB centrem
- Rozhodující ČAS

Hyperviskozita

Viskozita krve závisí na

- Koncentraci sérových proteinů, jejich schopnosti polymerovat
- Počtu krevních elementů, jejich tvaru, molekulární hmotnosti
- Dalšíh podmínkách – teplotě, pH, hydrataci

Diagnózy se „sklonem“ k hyperviskozitě

- Zvýšená masa erytrocytů – polycytemia vera
- Zvýšený počet leukocytů, syndrom leukostázy – AML, ALL, CML, leukemizované NHL
- Hypergamaglobulinémie – mnohočetný myelom, morbus Waldenström

Hyperviskozita - klinika

Podkladem příznaků hypoperfuze tkání s následnou hypoxií orgánů

- CNS: bolesti hlavy, letargie, zmatenost, parezy hlavových nervů
- Poruchy zraku: krvácení do sítnice, okluze arteria centralis retinae
- Plíce: dušnost, kašel
- Další orgány: myokard, játra, ledviny, urogenitální trakt (např. priapismus)

Hyperviskozita - terapie

- 1.pomoc: šetrná i.v. hydratace
- Akutní postup: aferéza
- Další postup: specifická terapie

Syndrom nádorového rozpadu / Tumor lysis syndrome (TLS)

- Typicky hematologické malignity (AML, ALL, některé NHL)
- Ale i solidní tumory (sarkomy, malobuněčný karcinom plic)
- Zahájení terapie (kortikoidy, cytostatika, protilátky,.) u senzitivních nádorů + velké tu masa

- Rychlý rozpad nádorových buněk

- Vyplavení jejich nitrocelulárního obsahu do cirkulace

- Vznik těžkých metabolických poruch a iontových dysbalancí

Syndrom nádorového rozpadu / Tumor lysis syndrome (TLS) - riziko

Vysoké riziko

- Burkittův lymfom/leukemie, AML/ALL s leuko $> 100 \times 10^9/l$, bulky DLBCL > 10 cm

Střední riziko

- DLBCL, ALL s leuko $< 100 \times 10^9/l$, AML s leuko $25-100 \times 10^9/l$

Nízké riziko

- Indolentní lymfomy, MM, AML s leuko $\leq 25 \times 10^9/l$, solidní tumory, CLL, CML

Další rizikové faktory

- Vysoké LD, 1.cykus chemoterapie, preexistující renální insuficience, rychle progredující onemocnění sensitivní na terapii, lokalizace a velikost tumoru, specifická terapie (např. venetoklax)

Syndrom nádorového rozpadu / Tumor lysis syndrome (TLS)

- Nedostačující eliminace katabolitů ledvinami (↑↑ urea/kreat již během 24h) →
- Akutní orgánové (nejčastěji renální selhání)
- Může progredovat do multiorgánového selhání (MOF) a vyústit v úmrtí

Klinický obraz rozličný a měnlivý, odrazem:

- Elevace katabolitů (kyselina močová, urea, kreatinin)
- Iontové dysbalance (hyperfosfatémie, hyperkalémie, hypokalcémie)
- Pocit slabosti, apatie, zvracení, poruchy vědomí, otoky, arytmie, křeče,...

Syndrom nádorového rozpadu / Tumor lysis syndrome (TLS) - terapie

- Monitorace
- Lab: odběry a 12...8hodin (u rizikových pacientů) - renální parametry / ionty / ABR,...
- Bilance tekutin / diuréza
- Frakcionované podání terapie / prefáze
- Hyperhydratace: zahajuje se nejméně 24h před začátkem CHT, 4-6 litrů tekutin /den
- Podpora diurézy: udržování vyrovnané bilance event. diuretická podpora (furosemid)
- Prevence xantinové nefropatie: alopurinol event. rasburikáza
- Případně náhrada funkce ledvin: IHD / CRRT

Děkuji za pozornost