

Az intravénás immunglobulinok alkalmazása koraszülött és újszülött septicus betegekben

Dr. Katona Márta, Dr. Mader Krisztina

SZTE ÁOK Gyermekgyógyászati Klinika és Gyermekegészségügyi
Központ, Szeged

Az újszülöttkori infekció/sepsis formái

Intrauterin eredetű

- Korai (1. élethéten manifesztálódó)
- Késői (1. héttől a 28. napig manifesztálódó)
- Bacteriális, viralis, Protozoon

Nosocomiális eredetű

- Bacteriális
- Viralis, gomba

Mortalitás: 20–40%

Betegek

Vizsgálati időszak: 2001. jan. 1–2003. dec. 31.

PIC-be felvett betegek száma: 756

Sepsis: 58 (8%)

i.u.: 33

nosocomialis: 25

Exitus lethalis: 23 (39%)

i.u. eredetű: 10 (szül. súly: 2330 ± 55 g)

nosocomialis: 13 (szül. súly: 1320 ± 30 g)

Kórokozók megoszlása (n=58)

Intrauterin (n=33) Exitus: 10

Strepto-B (12)

Staphylococcus aur. (4)

Staphylococcus epid. (2)

Serratia (2)

Nosocomialis (n=25) Exitus: 13

Klebsiella (6)

Pseudomonas (4)

Serratia (3)

Gomba (4)



Haemophilus inf.	(1)	CMV	(1)
E. Coli	(2)	Staphylococcus aur.	(4)
CMV	(4)	Ismeretlen	(3)
Parvovirus	(1)		
Ismeretlen	(5)		

Az újszülöttkori sepsis klinikai tünetei

Sepsis score I. (individuális) Ez a legsúlyosabb fokozat!

- Tachypnoe, dyspnoe
- Apnoe
- Tachycardia
- Hypotensio
- Lethargia
- Acidosis
- Hypo-hyperglycaemia

Legalább 5 tünet!

Sepsis score II (individuális)

- Icterus (direkt hyperbilirubinaemia)
- Zöldes-szürkés bőrszín
- Cutis marmorata
- Septicus shock
- Petechia, vérzékenység
- Hepato-splenomegalia
- Rossz perifériás keringés

Legalább 5 tünet!

Sepsis score III. (individuális)

- Hő instabilitás (lehűlés, ritkábban láz)
- Táplálási nehézség: hányás, haspuffadás
- Véres széklet
- Epés residuum
- Pulzáló vagy feszes kutacs
- Furcsa sírási hang
- Scleroedema
- Az újszülött „nincs jól”

Legalább 5 tünet!

Az újszülöttkori immunfunkciók jellemzői

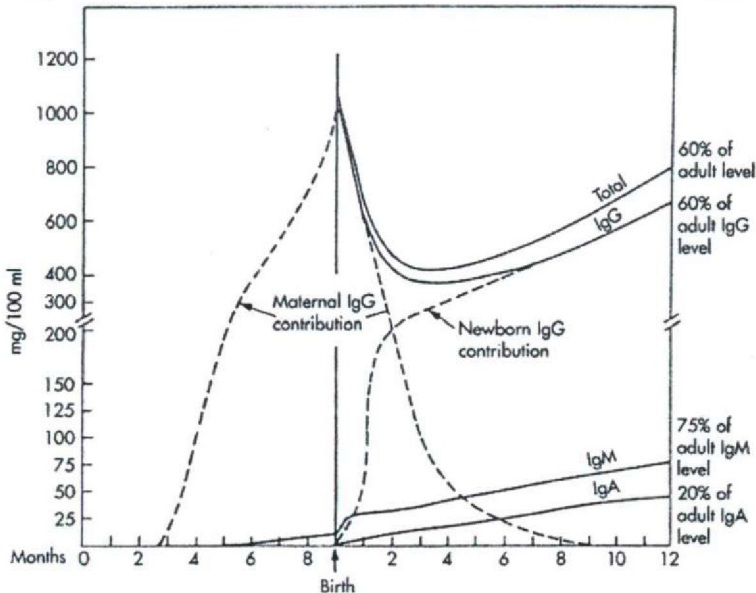
Elégtelen humorális immunfunkció

- Inkomplett transplacentaris IgG transzfer a 32-34. gest. hét előtt
- Egyes IgG subtipusok hiánya (IgG2, IgG4)
- Lassú és gyenge specifikus IgA és IgM ellenanyag válasz
- Elégtelen komplement aktivitás

A granulocytá funkció zavarai

- Deficiens chemotaxis, insufficiens opsono-phagocytosis
- Elégtelen intracelluláris és „killing” aktivitás
- Könnyen kimerülő neutrophil granulocytá tartalék a csontvelőben

Magzati, neonatalis és csecsemőkori immunglobulin szint



Az anyai IgG a 32. gestatios héttől jut át a placentán, amely a post-natalis 4. hónaptól rapidan csökken

Az újszülöttkori sepsis megjelenési formái gyakoriság szerint

- Respiratios distress (*Strepto-B*)
- Perzisztáló foetalis keringés (*Strepto-B*)
- Pneumonia (*Klebsiella*, *Staphyloc.*, *Serratia*)
- Enterocolitis necrotisans (*Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Clostridium*)
- Meningitis, encephalitis (*Strepto-B*, *E. Coli*, *Klebsiella*)
- Pleuralis folyadék (*CMV*, *Parvo*)
- Diarrhoea, melaena (*Rotavirus*, *E. Coli*)
- Sebgyenyedés, abscessus (*Staphyloc.*)
- Omphalitis
- Húgyuti infekció (*E. Coli*, *Klebsiella*)
- Hepatitis (*Parvovirus*, *CMV*)
- Endocarditis (*Staphyloc.*)
- Osteomyelitis (*Staphyloc.*)

Az újszülöttkori sepsis diagnózisa

Intrauterin infekcióra utaló anamnézis (antenatalis steroid, i.u. hypoxia, CPR)

Klinikai tünetek („sepsis score”– *individuális*)

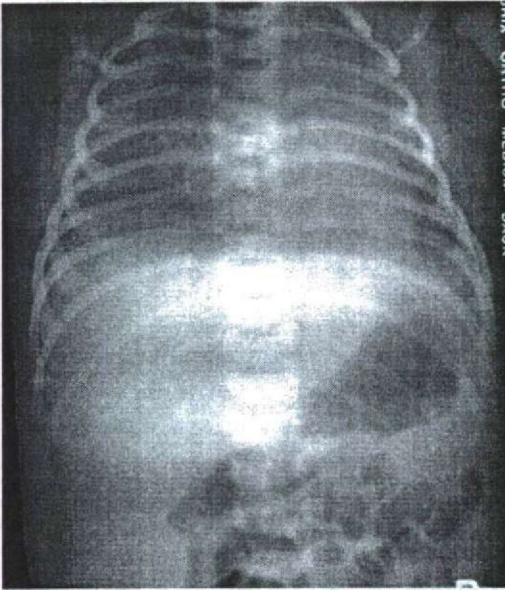
- Vértkép (FVS < 5000/>30000 mm³ Thr < 100 000/mm³)
- Testvázadékok tenyésztése (haemocultura, liquor, stb.)
- Gram festés
- Latex agglutinációs próba (Strepto-B)
- PCR technika (CMV, Parvo, stb.)



Intrauterin eredetű sepsis. Anyai húgyuti fertőzésből kialakuló E. coli sepsis, toxicus shock syndroma képében manifestálódva egy érett újszülöttben. Antibioticum, IVIG, pentoxiphyllin, adjuváns terápia után gyógyult

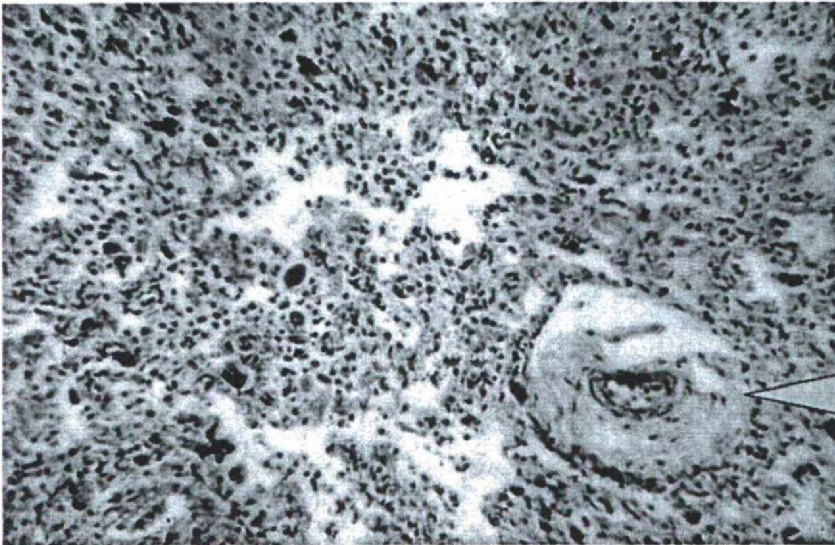
- C-reaktív protein
- Procalcitonin
- Serologiai vizsgálatok (TORCHLL)
- Röntgen (mellkas, koponya, has)
- Ultrahang (hasi, koponya, szív)
- Aladási faktorok meghatározása
- Interleukin-6, IL-8
- Tumor necrosis factor (TNF)

Intrauterin eredetű sepsis. Streptococcus-B infekció



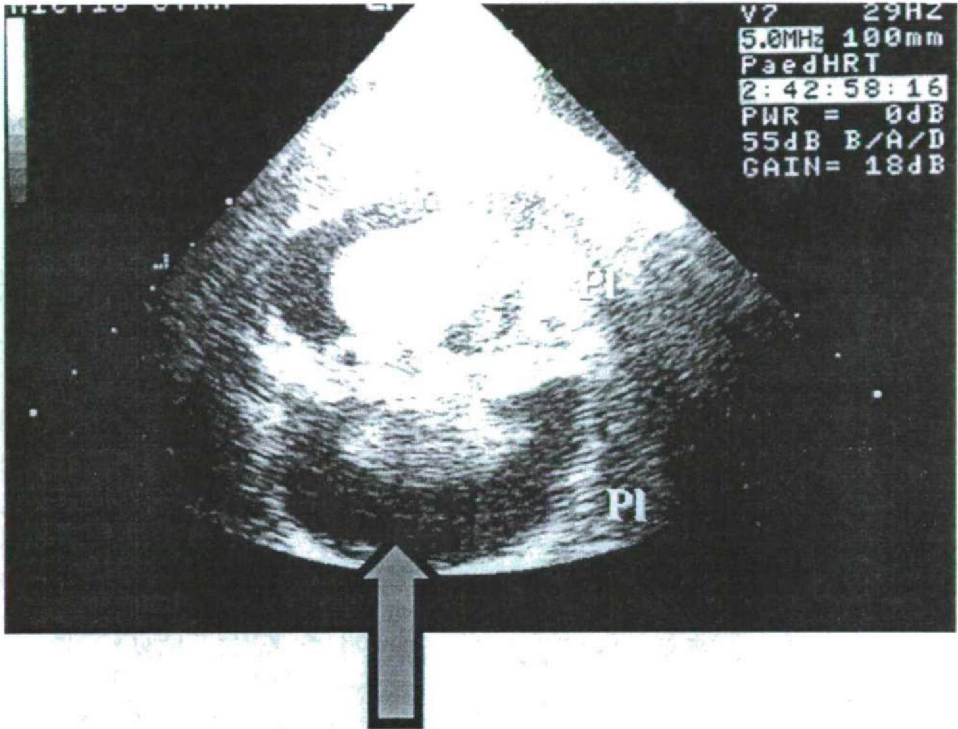
RDS-hez hasonló radiológiai kép

Th: Ampicillin, Brulamycin
IVIG, 100% oxigén, HFO, iNO

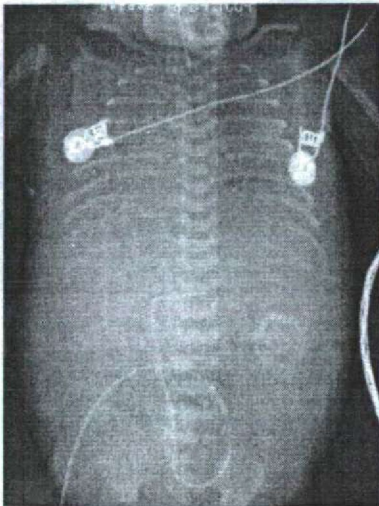


Postmortem szövettani kép pulmonalis hypertensiora jellegzetes. Az arteriola media hypertrophiája (nyíl) látható. Inhalatios NO, HFO, PGE, antibioticum+IVIG hatástalan volt

Intrauterin eredetű sepsis. Cytomegalovirus sepsis



Foetalis echocardiographia: hydrops foetalis. Pleuralis folyadék egy 26 hetes foetusban. Születés után 60'-el exitus lethalis. Az anyai és újszülött CMV IgG+, CMV IgM +, PCR +



Hydrops foetalis. Tüdő oedema+ascites

Th.: thoracocentesis, abdominocentesis
100% oxigén, (HFO = high frequency ventilation) IVIG, Gancyclovir

Nosocomialis infekcióra hajlamosító tényezők

- Eszközös beavatkozások (köldökzsinór punkció, fogós szülés)
- Antenatalis steroid kezelés
- Koraszülöttség
- Immaturitas
- Hypoxia (intrauterin, intrapartum, postnatalis)
- Cardio-pulmonalis resuscitatio
- Intenzív terápia
- Tartós gépi lélegeztetés
- Kanülök (perifériás, artériás, centrális vénás)
- Idegen anyag a szervezetben (kanül, drain, szelep, stb.)
- Fejlődési rendellenességek
- Műtét, anesztézia, postoperatív állapot
- Nyílt seb
- Hosszantartó antibioticum kezelés
- Immundeficiens állapot (Wiscott-Aldrich sy)
- *Kevés nővér, zsúfolt intenzív osztály*
-

Rohamos szülés utáni végtag sérülés necrosis



Nosocomialis *Pseudomonas aeruginosa* sepsis. Antibioticum, IVIG, pentoxyphyllin, Streptokinase, majd a kar amputatioja után gyógyult

Nosocomialis eredetű sepsis

A PIC-ben az intenzív eszközös beavatkozások a nosocomialis infekciók előfordulási gyakoriságát növelik.

Az újszülöttkori sepsis terápiája

prevenció, higiéniés rendszabályok

- célzott antibioticum
- izolálás
- a fertőzőforrás kiküszöbölése
- immunglobulin
 - Prophylacticus ?
 - Rescue
- anyatej (Colostrum, secretoros IgA)
- probioticum (Protexin)
- friss fagyasztott plazma
 - (alvadási faktor hiány esetén) transzfúzió CMV, Hepatitis, HIV veszély
- vércsere (exotoxinok eltávolítása)
- kolonia stimuláló faktor. Neupogen, Leucomax (Fvs<5000/mm³)
- microcirculatio javítása. Pentoxyphyllin, Dopamin
- supportív terápia
 - Keringés és légzéstámogatás
 - Fájdalomcsillapítás
- a PVR csökkentése (100% O₂, HFO, iNO)
- elektrolit és folyadékháztartás
- TELJES PARENTERALIS TÁPLÁLÁS
- konakion ,NAHCO₃, naloxon (septicus sokk)
- acyclovir, gancyclovir (Herpes, CMV)
- non-steroid gyulladásgátló (PGE antagonistá)
- Megfelelő nővér-beteg arány

Haque et al.: Cochrane Datab., 2005

Immunglobulinok alkalmazása újszülöttkorban

Rescue

- Infekció
- Sepsis
- Coombs + hyperbilirubinaemia (ABO)
- Alloimmun thrombocytopenia
- Hypogammaglobulinaemia

Prophylaxis?

- Infekció gyanúja
- Teljes parent. táplálás

Ohlsson A. et al.: Cochrane Database Syst. Rev.

Immunglobulinok fajtái

- humaglobin (IgG) 100 % IgG
- pentaglobin (IgG+IgM+IgA) 76 % IgG
- biseko (Human Albumin + IgG)
- sandoglobin (IgG+IgM) 94 % IgG
- intraglobin F (IgG)
- octagam (IgG)
- flebogamma
- III. generációs, vírusinaktivált polyvalens immunglobulin IgG1, IgG2, IgG3, IgG4+IgA

Dózis: 100–500 mg/kg i. v./inf. 3 egymás követő napon

Immunglobulinok hatása újszülöttkori sepsisben

- B és T lymphocyták funkciója javul
- phagocytosis javul
- complement aktiválás
- cytokinekre és az endothelre hat
- opsonizáló hatás
- antibacteriális hatás
- anti-inflammatoricus hatás
- antitoxicus hatás

Morbiditás és mortalitás csökken.

Bayry J. et al.: Transfus.Clin.Biol. 2003, 3:165.

Immunglobulinok alkalmazása újszülöttkori sepsisben

Indikáció

Gram negatív sepsis

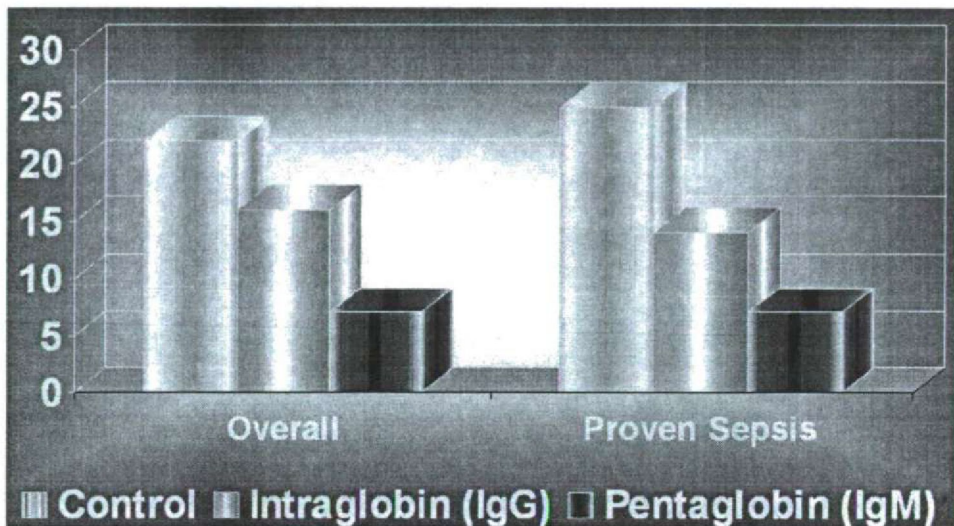
- *Pseudomonas aerug.*
- *Escherichia coli*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Haemophilus influenzae*
- *Serratia marcescens*
- *Enterobacter*

Gram pozitív sepsis

- *Staphylococcus aureus*
- *Streptococcus pneumoniae*
- *Streptococcus agalactiae*

Norrby–Teglund et al.: Clinical Infectious Diseases, 2000, 31:1175

Mortality of neonatal sepsis in control and therapy groups (Haque)



Összefoglalás

A koraszülöttek/hypoxiás újszülöttek immundeprimált állapotban vannak. Rescue alkalmazott IVIG javítja a koraszülött/újszülött sepsis mortalitását.

A prophylacticus IVIG kedvező hatása nem bizonyított.

A sepsis gyanúja esetén a korai komplex kezelés (célzott antibioticum + immunmoduláló terápia) a magas mortalitást csökkenti.