



Titel:	Neonatale infektioner: Sepsis og meningitis
Forfattergruppe:	Hristo Stanchev, Jesper Fenger-Grøn, Maria Simonsgaard, Emma Malchau, Ulrikka Nygaard
Fagligt ansvarlige DPS-udvalg:	Neonatologi
Tovholders navn og mail:	Hristo Stanchev, hst@regionsjaelland.dk

Neonatal sepsis og meningitis

Indholdsfortegnelse

Definitioner	1
Baggrund	1
Symptomer og objektive fund	2
Undersøgelser	2
Behandling	4
Diagnosekoder	8
Referencer	8
Interessekonflikter	9
Appendiks	9

Definitioner:

- **Tidligt indsættende sepsis (*early-onset sepsis*):** sepsis med symptomdebut < 72 timer post partum
- **Senere indsættende sepsis (*late-onset sepsis*):** sepsis med symptomdebut > 72 timer post partum

Anbefalingerne i denne retningslinje kan anvendes på børn op til GA 44, specielt præmature børn.

Baggrund

De initiale symptomer på infektion er ofte vage og uspecifikke og det er almindeligt, at man iverksætter antibiotisk behandling på mistanken om infektion, som baseres på et samlet skøn over risikofaktorer, kliniske og parakliniske fund. Klinikken har dog afgørende betydning for iverksættelse af antibiotikabehandling.

Uanset blodprøvesvar skal man altid starte antibiotisk behandling hos et barn med kliniske tegn på infektion. Det er vigtigt, at man journalfører baggrunden for at starte antibiotisk behandling, da det har betydning for varigheden af denne.

Hyppigste patogener

Infektion < 72 timer: Gruppe B streptokokker (GBS), *E. coli* og enterokokker. Sjældnere andre bakterier som *Klebsiella* og *Listeria*.

Link til "Forebyggelse af tidligt indsættende neonatal GBS sygdom"

http://paediatric.dk/images/dokumenter/vejl_2015/neonatal%20GBS%20sygdom%2020159.pdf

Infektion > 72 timer: *S. aureus*, *S. epidermidis* (og andre koagulase negative staphylokokker), *E. coli*, enterokokker og GBS. Sjældnere *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Listeria*, *Chlamydia* og svampe (hyppigst *Candida*).

Virus: Enterovirus, herpes simplex virus (HSV), varicella zoster, cytomegalovirus

Symptomer og objektive fund

Symptomer og fund ved sepsis

Symptomer og fund ved sepsis kan være sløvhed, irritabilitet, sitren, hypotoni eller hypertoni, hypotermi eller febrilia, dårlig perifer perfusion med bleghed, marmorering eller cyanose og forlænget kapillærrespons (> 3 sek.), apnøe, takypnø, respiratorisk distress, bradykardi, takykardi, ikterus, oliguri, tiltagende (grønne) aspirater, gylpen, abdominal distension.

Meningitis

Meningitis skal mistænkes ved neurologiske symptomer som sitren, irritabilitet, kramper og/eller spændt fontanelle samt overvejes i alle tilfælde med sandsynliggjort sepsis.

HSV infektion bør overvejes ved maternal anamnese (om end ofte fraværende) samt

- meningitis
- sepsis uden effekt af antibiotika (disseminet HSV) – herunder patologiske leverprøver (ALAT, INR, albumin) og negative bloddyrkninger
- vesikulært udslæt

Undersøgelser

Mikrobiologisk udredning

- Bloddyrkning: (1-)2 ml *før* antibiotika
- Evt. lumbalpunktur: Ved bakteriel sepsis har op til 20-30% også meningitis. Ved isolerede respiratoriske symptomer er risikoen for meningitis lav. Spinalvæske sendes til dyrkning og HSV-PCR, og evt. andre virusundersøgelser; specifik PCR-undersøgelse for bakterier, hvis der er givet antibiotika før lumbalpunktur, eller som standardundersøgelse på nogle afdelinger.
- Evt. urindyrkning: Sjældent indiceret de første 3 levedøgn. Suprapubisk blærepunktur eller engangskaterisation (piger)
- Evt. podning fra fx navle, hud, luftveje, øjne.

Laboratorieprøver:

CRP

- 10 - 35 mg/l – kan forekomme hos nyfødte *uden* infektion i de første 1-2 levedøgn
- > 50 mg/l – behandles som bakteriel infektion

- CRP har en fordoblingstid 4-6 timer og kan derfor være normal, når de første symptomer opstår; efter 12-24 timer er den ofte forhøjet hos mature børn med sepsis, hos præmature børn kan stigningen være langsommere
- Normal CRP 24-36 timer debutsymptomer taler stærkt imod bakteriel infektion

Procalcitonin (PCT)

PCT stiger lidt tidligere end CRP ved bakterielle infektioner.

Bruges ikke rutinemæssigt; men kan evt. bruges som et supplement til CRP.

Forslag til reference værdier:

- < 72 timer: Normalområde (se bilag 2 i Appendix)
- > 72 timer: < 0.6-1.0 ng/ml taler imod- og > 2 ng/ml taler for bakteriel infektion

Leukocytter

- < $5 \times 10^9/l$ eller > $20 \times 10^9/l$ har været anvendt som indikatorer for infektion, men specificitet og sensitivitet er lave (omkring hhv. 80 % og 50 %)

Neutrofile

- Normalområde: $1,5-8,0 \times 10^9/l$ (dog let variation afhængig af postnatal alder)
- Neutropeni har en bedre prædiktiv værdi end neutrocytose, men både specificitet og sensitivitet er lav

Trombocytter

- < $100 \times 10^9/L$ – en uspecifik markør for sepsis, men har oftest anden ætiologi ved isoleret trombocytopeni i de første levedøgn

Cerebrospinalvæske

Normalværdier cerebrospinalvæske hos præmature og mature børn 0-28 dage:

	Leukocytal*	Protein	Erythrocytter
Præmatur fødsel (FV < 1500 g)	< 30×10^9	< 3 g/l	< 1000×10^9
Matur nyfødt 0-28 dage	< 15×10^9	< 1.3 g/l	< 800×10^9 (første levedøgn) < 50×10^9 (efter første døgn)

*Referencer værdier vedrørende granulocytter i spinalvæske hos denne aldersgruppe varierer meget, men generelt er andelen af monocytter og granulocytter lavere hos både præmature og mature sammenlignet med ældre børn og voksne

- Erythrocyttal $> 1000 \times 10^6/L$ tyder på blodtilblanding. I disse tilfælde kan forholdet mellem erythrocyttal og antallet af leucocytter beregnes (se *bilag 3* i Appendiks)
- Glucoseniveauet er lavt ved bakteriel infektion. Værdier lavere end 1,7 mmol/L for mature børn og lavere end 1,1 for præmature børn er suspekter for bakteriel infektion

Billeddiagnostik afhænger af klinik og kan omfatte

- RTG af thorax
- Ultralyd af nyrer- og urinveje
- EKKO
- Ultralyd af hjerne/MR (udelukkelse af komplikationer ved meningitis)
- CT abdomen
- RTG/ultralyd/MR af knogler og led

Blodprøver: S/B og blodsukker samt øvrige analyser efter skøn (eks. elektrolytter, INR).

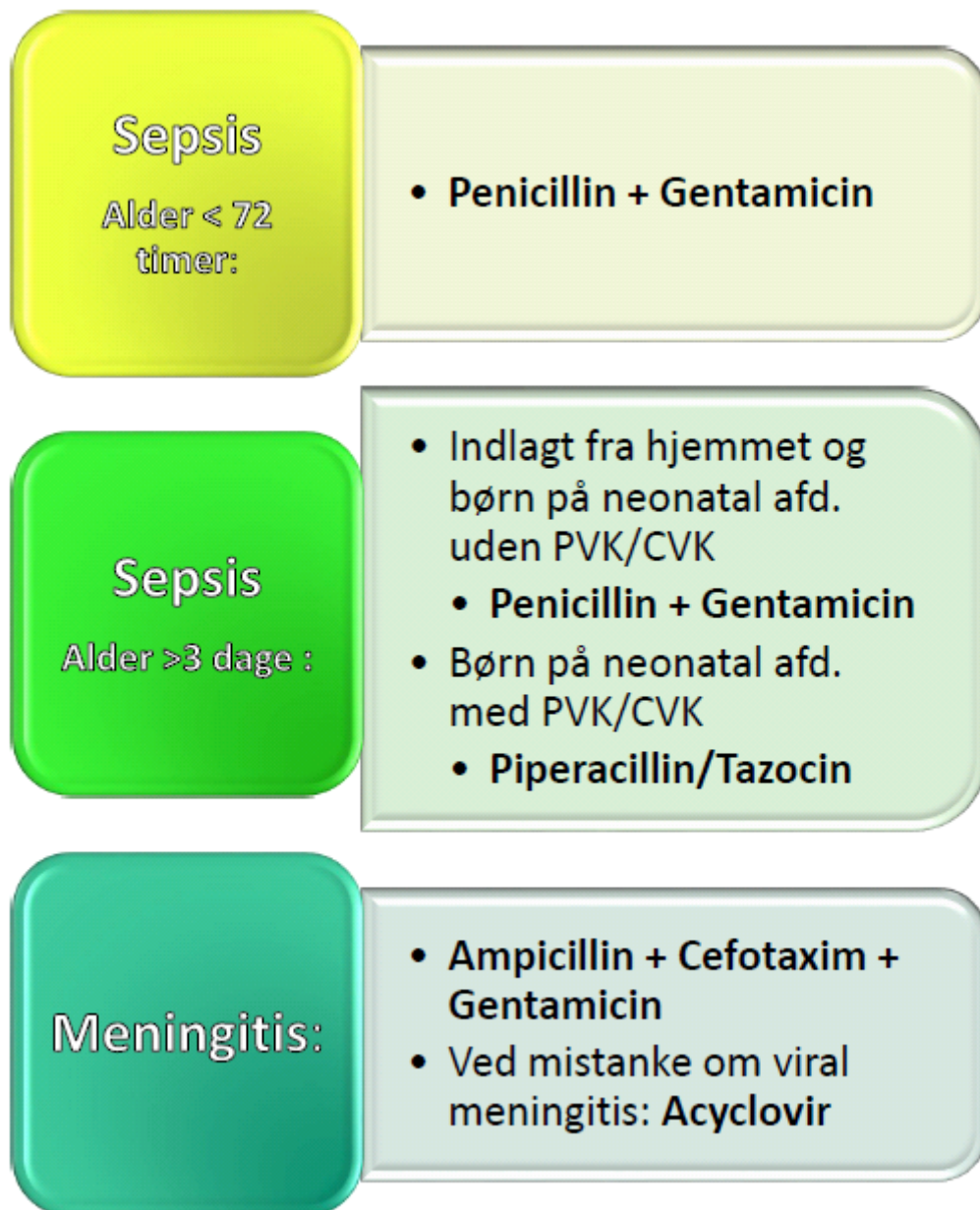
Behandling

Antibiotika

Ved ukendt agens anbefales:

- Sepsis < 72 timer: **Penicillin + Gentamicin**
- Sepsis > 72 timer, indlagt fra hjemmet og indlagte børn *uden* PVK eller CVK og *uden* oplagt hud eller navleinfektion (ingen oplagt risiko for *S. aureus* infektion):
Penicillin + Gentamicin
- Sepsis > 72 timer hos indlagte børn med PVK/CVK eller mistænkt hud eller navleinfektion: **Piperacillin/Tazocin** som monoterapi
- Meningitis: **Ampicillin + Cefotaxim + Gentamicin**

Ved mistanke om viral meningitis: Acyclovir.



Særlige forhold

Man skal altid være opmærksom på, om anamnesen giver grundlag for en anden antibiotikastrategi, f.eks. verificeret infektion eller gentagne antibiotikabehandlinger hos moder

Ved kendt fokus er det ofte relevant at målrette behandlingen dvs. at anvende en anden strategi end ovenstående ved f.eks. **nekrotiserende enterocolit, hud/ navleinfektioner eller UVI**. I tvivlstilfælde kan man konferere med mikrobiolog, ligesom den antibiotiske behandling bør revideres, når der foreligger mikrobiologiske svar.


Antibiotika dosis:
Penicillin (G-penicillin=Benzylpenicillin i.v.)

	IE/kg/dosis	mg/kg/dosis	Antal doser/døgn
Sepsis	70.000	40	3
Meningitis	100.000	60	4

Gentamicin i.v.

Alder (GA)	mg/kg/dosis	Doseringsinterval i 3 døgn
GA ≤ 32 uger 0-7 levedøgn	5	Hver 48. time
GA ≤ 32 uger >7 levedøgn	5	Hver 36. time*
GA > 32 uger 0-7 levedøgn	5	Hver 36. time*
GA > 32 uger >7 levedøgn	5	Hver 24. time

*I særlige tilfælde, hvor lokale medicinmoduler ikke understøtter dosering hver 36. time kan 4 mg/kg hver 24. time anvendes

Antibiotikabehandling justeres efter svar på bloddyrkning og evt. efter konference med mikrobiolog.

Seponering

Gentamicin vil normalt kunne seponeres efter 2-3 døgn behandling men med fortsættelse af øvrige antibiotika. Ved behandling med gentamicin i mere end 3 døgn, skal der tages S-gentamicin før næste dosering:

Ved S-gentamicin < 1: der gives normal dosis

Ved S-gentamicin 1-2: der gives halv dosis

Ved S-gentamicin > 2: dosis springes over.

Piperacillin-Tazobactam

Gestationsalder (GA)	mg/kg/dosis*	Antal doser/døgn
≤ 30 uger	100	3
≥ 31 uger	80	4

*doseres efter piperacillin komponenten

Ampicillin iv ved Meningitis

Alder	mg/kg/dosis	Antal doser/døgn
0-7 dage	100	2
1-3 uger	100	3
>4 uger	100	4

Cefotaxim ved meningitis

	mg/kg/dosis	Antal doser/døgn
Præmature	50	2
Mature	50	3

Aciclovir

mg/kg/dosis	Antal doser/døgn
20	3

Varighed af antibiotikabehandlingen

Ved start af AB-behandling bør omfanget af kliniske symptomer og forslag til behandlingsvarighed anføres i journalen eks.:

1. Udtalte kliniske symptomer og begrundet mistanke: Behandling i mindst 7 døgn uafhængigt af negativt dyrkningsresultat.
2. Mindre velbegrunder klinisk mistanke: Behandlingen revurderes efter 36-48 timer. CRP kontrolleres 24-48 timer efter opstart af antibiotika. Hvis der er positive bloddyrkningsvar, skal man tage højde for det i forbindelse med varigheden af behandlingen. Ved mindre velbegrunder mistanke kan AB seponeres efter 36-48 timer, forudsat CRP taler imod infektion, og BD er uden vækst. I øvrige tilfælde fortsættes AB. Man sikrer, at CRP er faldende, og CRP gentages på 5.-7. dag. AB kan seponeres efter 7 døgn, hvis CRP \leq 10 mg/L.
3. Meningitis – stærk klinisk mistanke + pos. spinalvæskefund og dyrkning, eller pos. DNA prøve – 14-21 dage. Afhænger af agens og opfølgning og kan strække sig over længere tid.

Alle patienter med dyrkningspositiv cerebrospinalvæske bør re-lumbalpunkteres efter 24-48 timer. Hvis dyrkningspositiv bør den antibiotiske behandling revurderes, efter konfereres med mikrobiologer og infektionspædiatere (fx tillæg af ciprofloxacin ved *E. coli*). Lumbalpunktur gentages hver 2. dag indtil dyrkningsnegativ. Især CNS infektioner med *E. coli* kan være forbundet med behandlingssvigt og/eller høj recidiv risiko. Derfor skal behandling ved *E. coli* fortsættes i 21 dage *efter* første sterile lumbalpunktur.

4. Meningitis – mindre klinisk begrundet, neg. dyrkning, neg. celletal og evt. neg DNA prøve – behandlingen revurderes efter 36 - 48 timer.

Diagnosekoder

J15.0—9 - Bakteriel pneumoni (J15.3 er gruppe B streptokokker)
P23.1—9 - Medfødte bakterielle pneumonier (P23.3 er gruppe B streptokokker)
P36.0—9 - Septicaemia neonati (P36.0 er gruppe B streptokokker)
P37.2 - Dissemineret listeriose hos nyfødt
A41.9 - Sepsis UNS
T802G - CVK relateret infektion
G00.0—9A - Bakteriel meningitis (v. specifik bakterier skal koden slås op)
G039 - Meningitis UNS

Kilde: Kodevejledning til Dansk Kvalitetsdatabase for Nyfødte (DKN) <http://www.rkkp.dk/om-rkkp/de-kliniske-kvalitetsdatabaser/dansk-kvalitetsdatabase-for-nyfodte/>

Referencer

Vejledning fra Dansk Pædiatrisk Selskab: Forebyggelse af tidligt indsættende neonatal GBS sygdom.

CDC; prevention of perinatal group B streptococcal disease: revised guidelines from CDC 2010.MMWR 2010;59(RR-10):1-32.

Committee on Infectious Diseases and Committee on Fetus and Newborn: Recommendations for the prevention of perinatal group B streptococcal (GBS) disease.Pediatrics.2011 Sep;128(3):611-616

Stoll BJ; Early onset neonatal sepsis: the burden of group B Streptococcal and E. coli disease continues.Pediatrics 2011 May;127(5):817-26

Polin RA; Recommendations for the prevention of perinatal group B streptococcal (GBS) disease.Pediatrics. 2011 Sep;128(3):611-6

Faix, JD; Biomarkers of sepsis. Crit Rev Clin Lab Sci. 2013 Jan-Feb;50(1):23-36

Standage SW, Wong HR; Biomarkers for pediatric sepsis and septic shock. Expert Rev Anti Infect Ther. 2011 Jan;9(1):71-9

<https://lakemedelsverket.se/neonatal-sepsis>

<https://unn.no/Documents/Metodebøker/Metodebok%20i%20nyfødmedisin/Metodebok%20nyfødt%20UNN2012.pdf>

<https://www.nice.org.uk/guidance/cg149/chapter/introduction>

<https://www.nice.org.uk/guidance/cg149/evidence/appendix-a-summary-of-new-evidence-from-surveillance-4353993614>

<https://www2.health.vic.gov.au/hospitals-and-health-services/patient-care/perinatal-reproductive/neonatal-e handbook/infections/sepsis>

Cerebrospinal Fluid Reference Values for Young Infants Undergoing Lumbar Puncture

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29437883>

Cerebrospinal fluid values in the very low birth weight infant

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2189977>

Interessekonflikter

Nej

Appendiks

Bilag 1:

”Forebyggelse af tidligt indsættende neonatal GBS sygdom”

http://paediatri.dk/images/dokumenter/vejl_2015/neonatal%20GBS%20sygdom%2020159.pdf

Bilag 2:

Procalcitonin (ng/ml) værdier i forhold til postnatal alder i timer

Postnatal alder (timer)	Normalværdi (ng/ml)
0-6	≤ 0.5
6-12	≤ 2.0
12-18	≤ 5.0
18-36	≤ 10.0
36-48	≤ 5.0
48-60	≤ 2.0
60-72	≤ 1.0
≥ 72	≤ 0.5

Bilag 3:

Beregningseksempel ved blodtilblandet cerebrospinalvæske:

Ved lumbalpunktur findes i spinalvæsken leukocytter på $50 \times 10^9/l$ og erythrocytter på $8000 \times 10^9/l$ (erythrocyttal kan efterbestilles på en hæmatologisk status, der allerede er taget). Fundet taler for tilblanding af spinalvæske med perifert blod.

I perifert blod findes leukocytter $26 \times 10^9/l$ og erythrocytter $4082 \times 10^9/l$.

Ratio i perifert blod: $4082 \times 10^9 / 26 \times 10^9$ erythrocytter per leukocyt = 157 erythrocytter/leukocytter.

Blodtilblandingen kan forklare $8000/157$ leukocytter = 51 leukocytter.

I dette tilfælde er alle spinalvæskens leukocytter således forklaret ved blodtilblandingen.


Spinalvæskesvar, der er korrigeret for blodtilblanding, skal tolkes med varsomhed.
Bilag 3:

Early onset sepsis:

Regime	Dækning			
	GBS	E.coli	Listeria	Enterococcus
Benzylpenicillin og gentamycin	+++	+++	+++	+++

Late onset sepsis:

Regime	Dækning						
	S.aureus	GBS	E.coli	Gram negativ stave	Listeria	Enterococcus	Koagulase negative stafylokokker
Diclocil og gentamycin	+++	+++	+++	++	%	+	%
Piperacillin-Tazobactam	++	+++	+++	+++	+++	+++	%
Cefotaxim	++	+++	+++	++	%	%	%