

# Nie spóźnić się z rozpoznaniem zakażenia u noworodka

Magdalena Zarlenga

Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego

Klinika Neonatologii

Kierownik Kliniki: dr n.med. Maria Wilińska, prof. CMKP

# Definicje

## **Sepsa mikrobiologiczna:**

- Wzrost we krwi / płynie mózgowo-rdzeniowym patogenu chorobotwórczego w ciągu 72 godzin

## **Sepsa rozpoznana klinicznie**

Wszystkie poniższe kryteria

- Lekarz opiekujący się pacjentem rozpoczyna odpowiednie leczenie przeciwbakteryjne posocznicy (min czas: 5 dni)
- Brak posiewu krwi/posiew krwi ujemny
- Brak zakażenia o innym umiejscowieniu

# Definicje

## Definicja „funkcjonalna”

Ocena określonych zdarzeń w zależności od czasu wystąpienia objawów klinicznych

SIRS min 2 z 4 wymienionych kryteriów, 1 musi być albo nieprawidłowa temperatura albo lb leukocytów:

-centralna temperatura  $>38,5$  lub  $<36^{\circ}\text{C}$

-tachykardia (średnia uderzeń serca  $>2\text{SD}$  dla wieku/niewytłumaczony przetrwały wzrost w okresie od 0,5-4 godzin i dla dziecka  $<1\text{rż}$ , wykluczyć: leki, ból, stymulator serca)

-bradykardia (średnia uderzeń serca  $<10\text{c}$  dla wieku / niewytłumaczona depresja  $> 30$  minut; wykluczyć leki, wadę serca)

- średnia częstość oddechu  $>2\text{SD}$  dla wieku / wentylacja mechaniczna niebędąca ostrą odpowiedzią na znieczulenie/ wynikająca z choroby nerwowomięśniowej

-lb leukocytów  $\nearrow/\searrow$  dla wieku;  $> 10\%$  niedojrzałych neutrofilów

**INFEKCJA:** podejrzewana/potwierdzona (dodatni posiew, badanie PCR; obecność leukocytów w sterylnych zazwyczaj płynach ustrojowych, rtg z cechami zapalenia płuc, perforacja jelita, wybroczyny, wysypka krwotoczna, purpura fulminans)

**SEPSA:** SIRS w obecności lub jako wynik podejrzewanej/potwierdzonej infekcji

**Ciężka SEPSA:** sepsa oraz jeden z następujących: dysfunkcja krążeniowa narządów lub ARDS lub niewydolność 2 lub więcej organów

**Szok septyczny:** sepsa i niewydolność wielonarządowa

# Ryzyko wystąpienia sepsy

- > 37tc – 1/2000 żywych urodzeń, 1/25000 u zdrowo wyglądających dzieci matek bez czynników ryzyka
- < 37tc 5-6 x większe niż >37 tc
- <1500 g 20x większe niż >37tc
- u matek z chorioamnionitis / zapalenie błon płodowych i łożyska = gorączka u matki
  - pr IAP zabezpiecza przed EOS w 50% przypadków vs. 10% dawniej
  - EOS ↑ ryzyko wraz ze ↓ urodzeniowym tc
  - ≥ 35tc 0,47-1,24% vs. < 35tc 4,8 -16,9% Benitz WE, Wynn JL, Polin RA. Reappraisal of guidelines for management of neonates with suspected early-onset sepsis. *J Pediatr.* 2015;166(4):1070-1074. doi:10.1016/j.jpeds.2014.12.023
- 30-45% płodów/novorodków doświadczy antybiotykoterapii

# Częstość występowania EOS/ 1000 żywych urodzeń

- 2-2,5(1980-90) vs. **0,8-1,0 od 2005r**
- u donoszonych : 1
- EOGBS z(+)posiewem krwi 1,8(1995) vs. **0,25 od 2010r**
- $\geq 34$  lub  $\geq 35$ tc lub mc > 2500 g **0.5 – 0.8/1000 żywych urodzeń**  
Benitz WE, Wynn JL, Polin RA. Reappraisal of guidelines for management of neonates with suspected early-onset sepsis. *J Pediatr.* 2015;166(4):1070-1074. doi:10.1016/j.jpeds.2014.12.023
- u wcześniaków **19-31 (1990) vs. 9-11 w 2017r** Management of Neonates Born at  $\leq 34$  6/7 Weeks' Gestation With Suspected or Proven Early-Onset Bacterial Sepsis , Karen M. Puopolo, William E. Benitz, Theoklis E. Zaoutis, COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN and COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES Pediatrics December 2018, 142 (6) e20182896; DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2018-2896>
- OUN EOS: 0,02-0,04 vs. 0,7 u 22–28tc

# Wyzwanie?

- Wcześnieiki (grupa prawie zawsze „objawowa”) określić które dziecko nie/wymaga diagnostyki EOS i antybiotykoterapii empirycznej
- Donoszone bezobjawowe: ocena kto ma wysokie ryzyko rozwoju pełnoobjawowej infekcji: kto może wymagać diagnostyki EOS i antybiotykoterapii empirycznej
- Donoszone objawowe / <34 6/7tc z „objawami sepsy” - kiedy leczyć chore: wszystkie objawowe, mało nasilone objawy vs. krytycznie

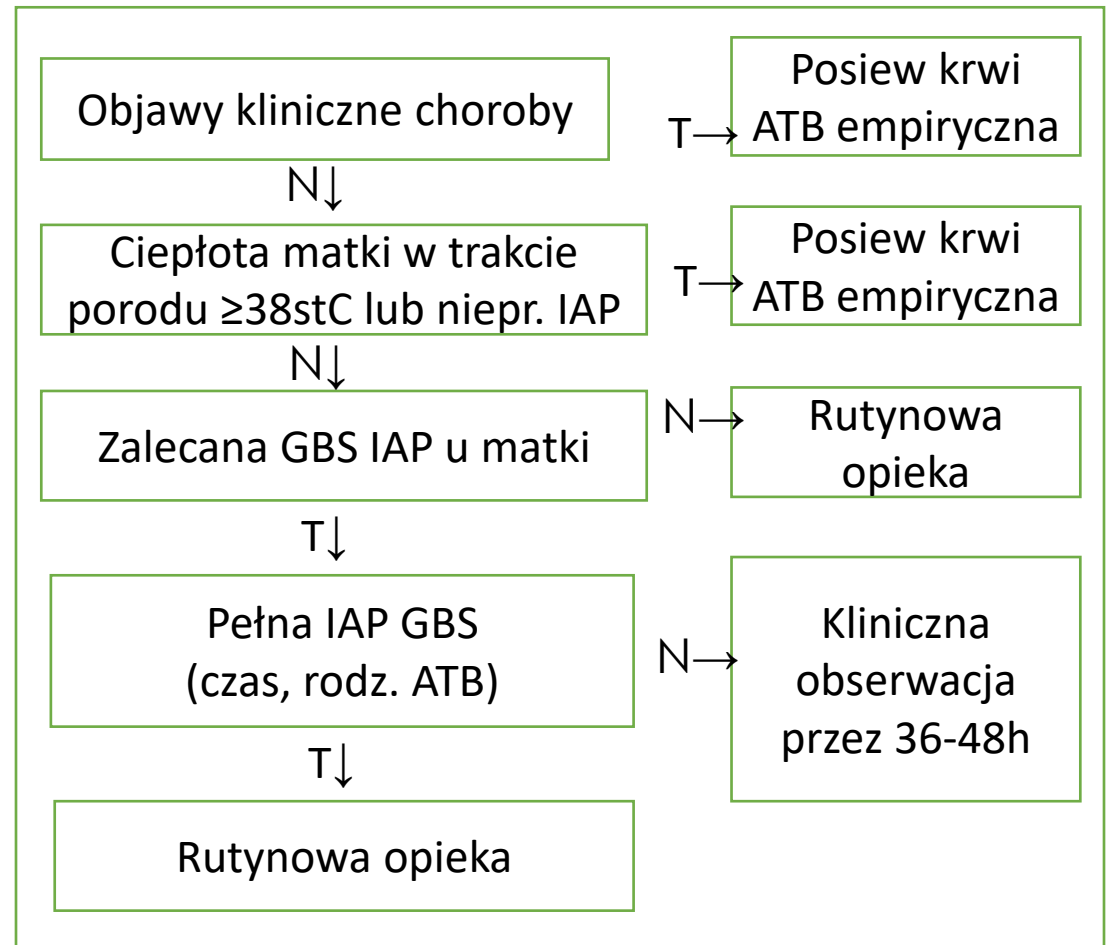
# Podęjrzenie sepsy urodzonego >35tc

1. Jak prawidłowo ocenić ryzyko występienia EOS u bezobjawowego noworodka?
2. Jaką interwencję podjąć w zależności od określenia danej grupy ryzyka sepsy?
3. Kiedy o zakończyć antybiotykoterapię?
4. Testy diagnostyczne?

# Podjęcie w oparciu o kategorię czynniki ryzyka infekcji (CDC/AAP)

Cel: wczesne wykrycie EOS oraz wczesne włączenie ATB = zatrzymanie infekcji ma **ułatwić szybkie podejmowanie decyzji** kiedy czas rozpoczęcia leczenia ma wpływ na **wyniki**

CEL: maksymalizacja czułość kosztem specyficzności  
żeby „nie ominąć” EOS, duża ilość leczonych  
kategoryczne postępowanie doprowadzi do **empirycznego leczenia wielu noworodków** **stosunkowo niskiego ryzyka**  
(każdy z obj. = posiew + ATB terapia)





# Badanie noworodków przy użyciu kalkulatora sepsy u noworodków

Łączenie czynników ryzyka  
oraz obj. klinicznych

Częstość ryzyka 0,5% lub lokalna częstość

Gorączka 1x>39st lub >38-38,9st

Rozdaj antybiotyków:  
TAK: tylko w przypadku pen G,  
ampicyliny, amoksycyliny  
lub cefalosporyny  
NIE: makrolidy, wankomycyna

Incidence of Early-Onset Sepsis:  
0.6/1000 live births

Weeks:  
35 ✓

Days:  
0 ✓

Temp Unit:  
 Fahrenheit  
 Celsius

Temperature(Celsius):  
36,9 ✓

ROM(hours):  
7 ✓

Select GBS status:  
 Negative  
 Positive  
 Unknown

ABX type and timing:  
 Broad spectrum abx => 4 hours prior to birth  
 Broad spectrum abx 2-3.9 hours prior to birth  
 GBS Specific abx => 2 hours prior to birth  
 None or any abx given < 2 hours prior to birth

	Risk per 1000 births	Clinical Recommendation
EOS risk @ birth	0.19	No additional care
Well Appearing	0.08	No additional care
Equivocal Exam	0.95	No additional care
Clinical illness	4.01	Start empiric antibiotics

Reset Calculator

# Wnikliwa obserwacja kliniczna

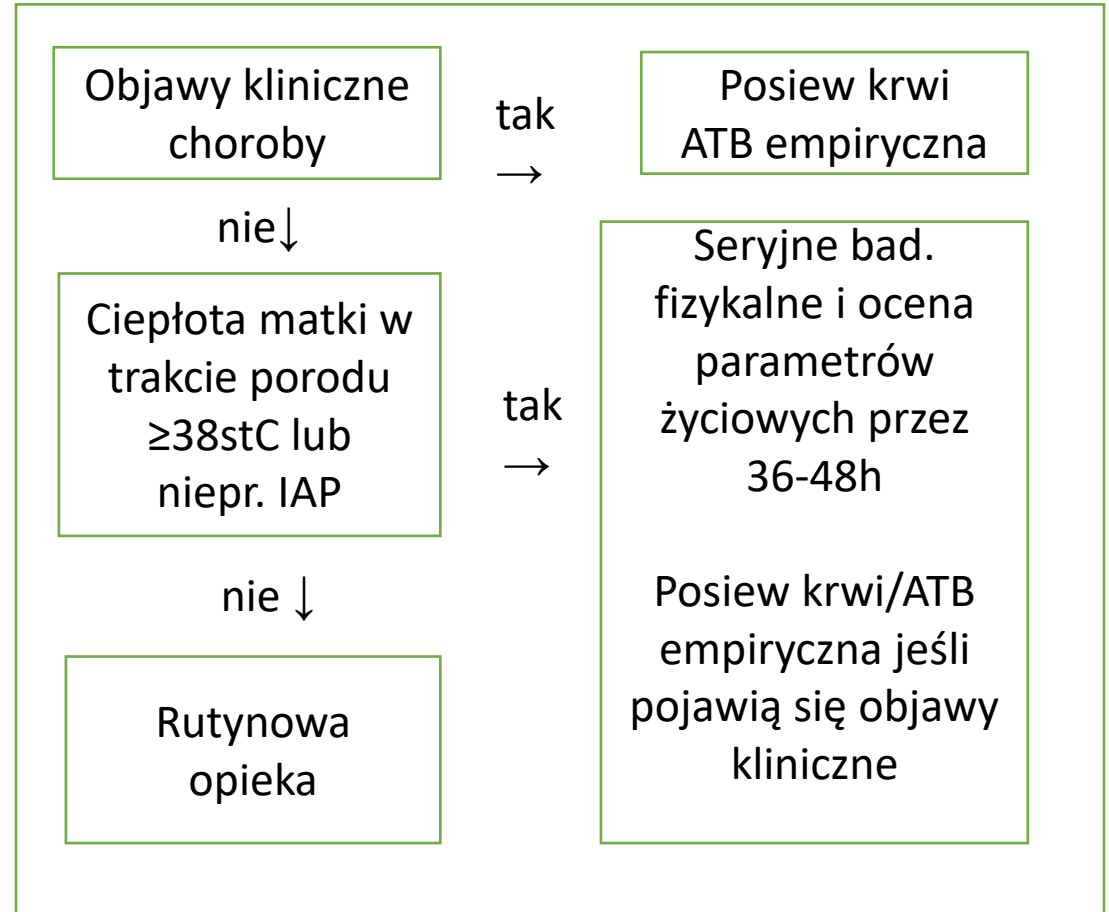
db st.kliniczny =

↓ ryzyko EOS 60-70%

**identyfikacja wstępnie  
bezobjawowego jako chorego**

= przewidywany wynik wnikliwej  
obserwacji a nie zbyt późne/  
nieprawidłowe rozpoznanie sepy

= skuteczność tej metody oceny  
ryzyka



# Prawidłowa ocena ryzyka wystąpienia EOS noworodki >35tc

- 1. kategoriyczna ocena ryzyka sepsy wg CDC** np. dla EOGBD  
NNT u donoszonych 80-210  
NNT u wcześniaków 6-21
- 2. kalkulator sepsy vs. CDC**  
↓ o 66% pobrań posiewów krwi  
i o 48% ATB empirycznej  
nie obserwowano jego działań  
niepożądanych w czasie  
hospitalizacji  
(+) PK w ciągu 7 dni po wypisie  
→ ponowne przyjęcie 5/100 000ur

- 3. ocena ryzyka sepsy wg stanu klinicznego noworodka vs. CDC**  
chory od 0(>6gż) do 48gż  
ATB lub screening laboratoryjny  
↓ posiewów krwi /ATB  
empirycznej/ ↓ bad. lab.

80-100% dzieci z sepsą z +PK ma objawy – niespecyficzne

odsetek EOS z +PK u dzieci z „obj.sepsy”  
2,7-5,6% (NNT: 18-38)

# Wiarygodność rozpoznawania sepsy uzależniona od stanu klinicznego ( $\geq 35$ tc)

- diagnoza: sepsa na podstawie serii powtarzanego badania fizykalnego
- nowe badania USA, Izrael, Włochy, u **bezobjawowego**  $>35$ tc :
  - (1) **ryzyko** EOS jest **bardzo małe**
  - (2) z „grupy ryzyka odmatczywego“ **bad. lab: niska specyficzność**, niska wartość predykcyjna, dają niewiele informacji diagnostycznych
- ocena wyłącznie obj. klinicznych nie wydłużyła czasu: wystąpienie objawów  $\leftrightarrow$  włączenie ATB
- Escobar et al.: **niski odsetek śmiertelności (1.1%)** przy dużym odsetku przypadków rozpoznanych dopiero po wystąpieniu objawów klinicznych
- rozpoznanie oparte na wynikach klinicznych nie zwiększa znacząco śmiertelności

# Kliniczne objawy sepsy/ Testy diagnostyczne

- w ciągu pierwszych i > 6gż lub >6 gż
- słabe pobieranie pokarmu
- letarg
- **niestabilność temperatury**  
(noworodki rzadko reagują gorączką > 38°C na infekcję lub wstrząs septyczny)
- Inne ...
- WBC, I:T ratio, całkowita liczba neutrofilów
- CRP, PCT, inne
- temperatura ciała
- posiew krwi, PMR, moczu
- badania molekularne (KOROUN)

# Testy diagnostyczne

- **Posiew krwi**

wzbogacone podłoże  
p-bakteryjne środki inaktywujące ATB (B-laktamy/genta)  
wykrycie 1-10 kolonii/1ml krwi  
w badaniach brak danych o wpływie IAP na ↑ (-) PK  
z powodu ATB okołoporodowo

- **Badania PCR**

do 48godz po wdrożeniu ATBterapii

- **WBC**

wiek urodzeniowy  
czas pobrania po porodzie  
wiek płodowy  
>37tc: WBC <5000 (1gż), ANC<1500 (>4gż); I/T>0.5  
ekstremalnie niskie u niedonoszonych <35tc:  
WBC <1000 (1gż), ANC<1000, lub I/T >0,25  
I/T db obrazuje zakażenie niezależnie od wieku  
pourodzeniowego

- **CRP**

przydatne u dzieci objawowych dla potwierdzenia  
sepsy ale  
- 3x, w odstępach czasowych  
- >48gż i >45mg/l  
nieprzydatne w przewidywaniu sepsy  
u bezobjawowych noworodków  
nieswoiste (↗ w PTX,RDS,MSAF,asfiksja itd.)

# Prawidłowa ocena ryzyka wystąpienia EOS noworodki przedwcześnie urodzone $\leq 34$ 6/7

- stopień ryzyka EOS  $\sim$  czynników towarzyszących porodowi
- zespół położniczy: dokładna dokumentacja medyczna i wywiad
- zespół neonatologiczny na podstawie wywiadu ocenia ryzyko EOS
- PL i posiew PMR należy wykonać przed ATB terapią u noworodków najbardziej narażonych na infekcję, chyba że procedura zagraziłaby stanowi klinicznemu noworodka
- ATB podawać szybko i nie odraczać z powodu procedur

# Stosunkowo niskie ryzyko EOS $\leq 34$ 6/7tc

- rozważyć stosunek ryzyka do korzyści oceny EOS i empirycznej antybiotykoterapii
- urodzone:  
CC (niezakaźna choroba matki, niewydolność łożyska w przypadku braku porodu lub próby wywołania porodu lub pęknięcia błon przed porodem)
- dopuszczalne wstępne podejścia
  - (1) brak oceny laboratoryjnej i empirycznej antybiotykoterapii
  - (2) lub posiew krwi i monitorowanie kliniczne
  - (3) u noworodków bez poprawy po początkowej stabilizacji i/lub u których jest ciężka niestabilność układowa, podawanie empirycznie ATB może być uzasadnione, ale nie jest obowiązkowe



# Średnie ryzyko wystąpienia EOS $\leq 34$ 6/7tc

- poród PSN/cc, cc po próbie PSN, ze wskazań matczyńskich lub płodowych i / lub z przedwczesnym odpływaniem płynu owodniowego przed porodem
- podlegają czynnikom związanym z patogenezą GBS EOD
- Jeśli matka powinna otrzymać GBS IAP a IAP < 4 godzin / inny problem infekcyjny podczas porodu = leczyć zgodnie z zaleceniami dla wcześniaków o wyższym ryzyku EOS/EOD GBS
- dopuszczalne wstępne podejścia
- akceptowalne u zdrowo wyglądających
  - ściśła obserwacja
  - posiew krwi
- ATB terapia u niestabilnych oddechowo i/ lub sercowo-naczyniowo po urodzeniu
- ATB podawać szybko i nie odraczać z powodu procedur
- PL i posiew PMR należy wykonać przed ATB terapią u noworodków najbardziej narażonych na infekcję, chyba że procedura zagrażałaby stanowi klinicznemu noworodka

# Wysokie ryzyko wystąpienia EOS $\leq 34$ 6/7tc

- urodzone z powodu matczynej niewydolności szyjki macicy, porodu przedwczesnego, PROM, zagrażającej infekcji wewnątrzowodniowej lub nagłego niewyjaśnionego pogorszenia dobrostanu płodu
- dopuszczalne wstępne podejścia
- ocena EOS z posiewem krwi i empirycznym antybiotykiem
- ATB podawać szybko i nie odraczać z powodu procedur
- PL i posiew PMR należy wykonać przed ATB terapią u noworodków najbardziej narażonych na infekcję, chyba że procedura zagroziłaby stanowi klinicznemu noworodka

# Wnioski

- Epidemiologia, patogeny, patomechanizm EOS się znacząco między dziećmi donoszonymi a wcześniakami VLBW
- ↗ odsetka IAP = *nowe wyzwanie*: identyfikacja noworodków z największym ryzykiem infekcji wczesnej
- wiek ciążowy jest najsilniejszym czynnikiem predykcyjnym EOS
- ośrodki powinny opracować lokalne algorytmy do oceny ryzyka wystąpienia EOS i wytyczne postępowania klinicznego w oparciu o kategorię wieku ciążowego i monitorować wyniki zaleceń

# Brak objawów klinicznych

- Ryzyko sepsy jest 10 x wyższe u dzieci krytycznie chorych
- Prawidłowy stan kliniczny przepowiada 60% niższe ryzyko sepsy niż w przypadku jakichkolwiek symptomów
- Pomimo relatywnie wysokiego ryzyka nie wszystkie wcześniaki są chore
- Nie wszystkie „objawowe” dzieci są chore
- Nie zaleca się leczenia  $\geq 34$ tc bez objawów tylko z powodu rozpoznania chorioamnionitis
- Krótko i długofalowy wpływ antybiotyków !

Dziękuję