

# SEPSI NEONATALE



**Dott.ssa Simona Massari  
UO Neonatologia-UTIN  
OMPA-Asp Ragusa**

- Principale causa di mortalità e morbilità nel neonato, specialmente nel neonato pretermine Very Low Birth Weight (<1.500 gr)



# Definizione (tempo di insorgenza)

- **Early onset**  prime 72 ore di vita
- **Late onset**  dopo 72 ore di vita

# Incidenza

- 1-5 /1000 nati vivi
- Mortalità 5-10%
- Incidenza EOS 0.98/1000 nati vivi, 10.96 /1000 VLBW
- Il 21% dei VLBW ha almeno un episodio di LOS
- LOS 50% neonati < 750 gr

# Trasmissione

## Sepsi precoce - VERTICALE

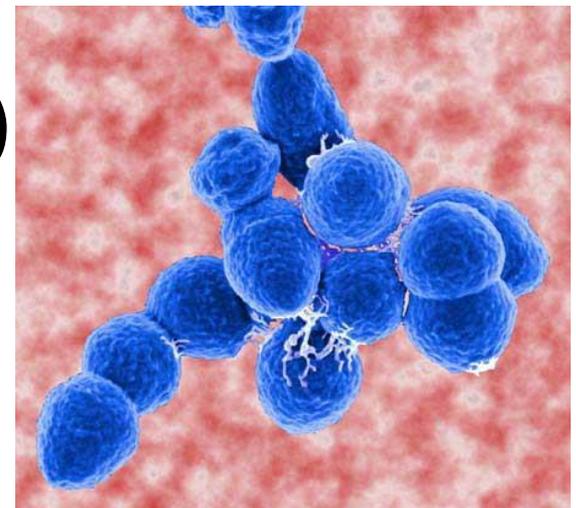
- Via ascendente dall'apparato genitale materno
- Via discendente attraverso il canale del parto
- Via ematica transplacentare

## Sepsi tardiva- VERTICALE

- Colonizzazione che evolve poi in infezione  
- ORIZZONTALE (nosocomiali)
- Contatto o procedure invasive

# Eziologia sepsi precoci (EOS)

- GBS (causa principale)
- E.Coli (neo pretermine)
- Klebsiella, Pseudomonas
- B. fragilis
- Listeria monocytogenes
- Stafilo ed enterococchi (rari)
- Miceti (pretermine)



# GBS

## (Streptococcus Agalactiae)

- Colonizza il 20-30% delle donne
- Determina infezioni urinarie, corioamnioniti, endometriti
- In assenza di profilassi antibiotica intrapartum (IAP) il 50 % dei neonati si colonizza
- 1-2% di questi sviluppa mal.invasiva da GBS

# EOS Fattori di rischio materni

- Colonizzazione del tratto genitourinario (tampone positivo)
- Profilassi antibiotica intrapartum (IAP) non eseguita
- PROM > 18 ore
- corioamnionite
- Precedente figlio con infezione sistemica da GBS
- Batteriuria da GBS
- febbre al parto > 38°
- Procedure ostetriche invasive
- Basso livello socio-economico

# EOS Fattori di rischio neonatali

- Prematurità
- Sesso maschile
- Razza nera
  
- Patologie associate, asfissia (Apgar < 6 a 5 minuti), distress respiratorio, malattie metaboliche, deficit immunitari

# Eziologia sepsi tardive (LOS)

- Stafilococchi coagulasi negativi (CONS)  
48% di los in VLBW
- Altri GRAM + Stafilococco Aureus,  
Enterococchi, SBEB 22%
- GRAM - (e.Coli, Klebsiella, Pseudomonas,  
Serratia..)18%
- Candida 12%

*Neonatal research network, Pediatrics, 2002*

# LOS

- Neonato in comunità  
GBS e gram - (E.Coli e Klebsiella)  
Fattori di rischio meno definiti  
Prematurità  
Colonizzazione materna  
Spesso complicata con meningite
- Neonato prematuro in TIN

# Fattori di rischio e prematurità

- Ospite **immunocompromesso**, ridotti livelli IgG, funzioni del complemento ed opsonizzazione ridotte nel pretermine
- **Barriere cutanea e mucosale** sottile e delicate, ulteriormente danneggiate da procedure invasive, intubazione, cateteri, sondini
- La **nutrizione parenterale** totale
- l'uso di H2 antagonisti

# LOS

## Fattori di rischio

- Pulizia delle mani del personale e dei genitori
- Acqua dei circuiti di ventilazione
- Pulizia di incubatrici
- Strumenti chirurgici
- Stetoscopi contaminati
- Terapie antibiotiche prolungate
- Traumatismi ripetuti (intubazione, CVC..)

# diagnosi

The diagnosis of neonatal sepsis is challenging because early signs and symptoms are often subtle and nonspecific, yet prognosis depends on early detection and treatment. Furthermore, the symptoms of many noninfectious common neonatal conditions can mimic those of sepsis, complicating the diagnosis of sepsis. (5)

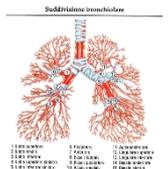


5. Piantino JH, Schreiber MD, Alexander K, Hageman J. Culture negative sepsis and systemic inflammatory response syndrome in neonates. *NeoReviews*. 2013;14(6):e294–e305

# Manifestazioni Cliniche



- **Distress fetale e neonatale durante il parto**
- **GENERALI:** ipotermia, febbre, difficoltà di alimentazione, irritabilità, letargia
- **GASTROINTESTINALI:** vomito, distensione addominale
- **APP. RESPIRATORIO:** distress respiratorio, ipert. polmonare, cianosi, tachipnea, apnea
- **APP. CARDIOVASCOLARE:** pallore, tachicardia, bradicardia, ipotensione
- **SNC:** irritabilità, letargia, tremori, convulsioni, ipotonia
- **SANGUE:** petecchie, porpora, splenomegalia, pallore, ittero, piastrinopenia e sanguinamento



# Manifestazioni cliniche nel neonato pretermine

- Peggioramento del quadro clinico generale e/o respiratorio
- Episodi di apnea e bradicardia
- Comparsa di ristagni gastrici
- letargia

# NeoReviews™

AN OFFICIAL JOURNAL OF THE AMERICAN ACADEMY OF THE PEDIATRICS

## **Biomarkers of Neonatal Sepsis**

Clarissa Deleon, Karen Shattuck and Sunil K. Jain

*NeoReviews* 2015;16:e297

DOI: [10.1542/neo.16-5-e297](https://doi.org/10.1542/neo.16-5-e297)

The gold standard for diagnosing sepsis is a positive result on culture from blood or another sterile body fluid, such as cerebrospinal fluid (CSF). It has been estimated that cases with a positive blood culture result represent less than 40% of all neonatal sepsis (6) because of inadequate blood volume sampled, transient or low-grade bacteremia, or antibiotic transferred from a mother who received antibiotics during the intrapartum period. A single aerobic blood culture of sufficient volume (1 mL) has a 98% probability to isolate an organism even in infants with low-level bacteremia (4 CFU/mL). (7)

# EMOCOLTURA

- FALSI NEGATIVI (terapia materna)
- Volume del campione
- Bassa batteriemia
- Contaminazione (CONS)
- Positiva in 24/36 ore se microrganismo presente

# Puntura lombare

- controversa
- Segni di meningite possono mancare
- **American Academy of Pediatrics 2012**
  - emocoltura positiva
  - esami di laboratorio o segni clinici fortemente suggestivi di sepsi
  - peggioramento clinico in terapia antibiotica

# WBC

- Conta totale bianchi basso valore predittivo positivo
- Conta neutrofili
- NEUTROFILIA -Asfissia, febbre materna, pnx, aspirazione di meconio
- NEUTROPENIA -preeclampsia , ipertensione, mal emolitiche

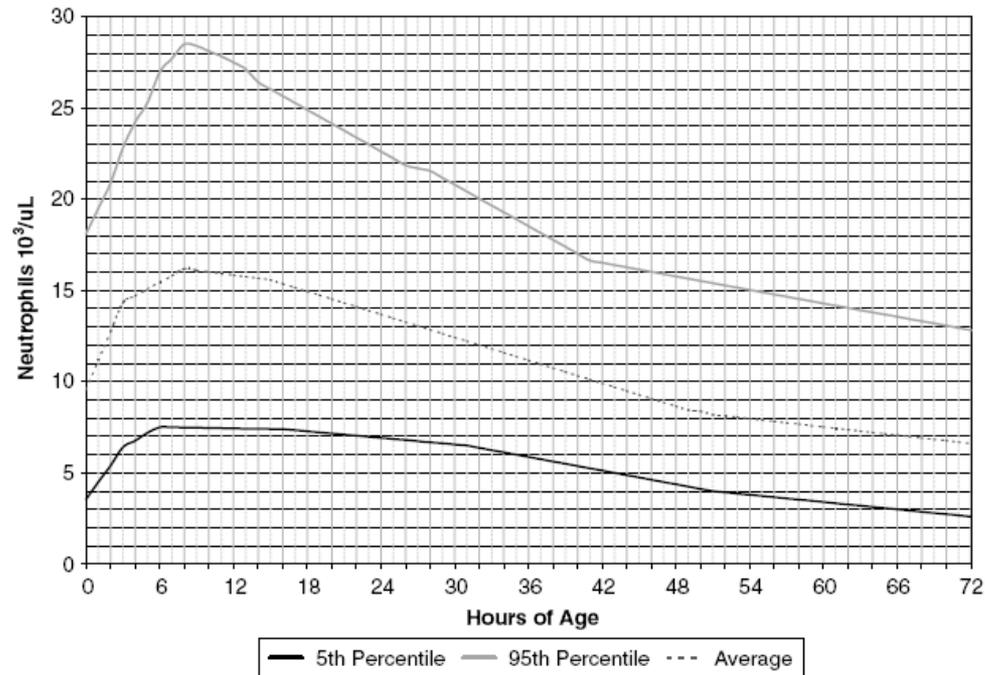
ORIGINAL ARTICLE

# Expected ranges for blood neutrophil concentrations of neonates: the Manroe and Mouzinho charts revisited

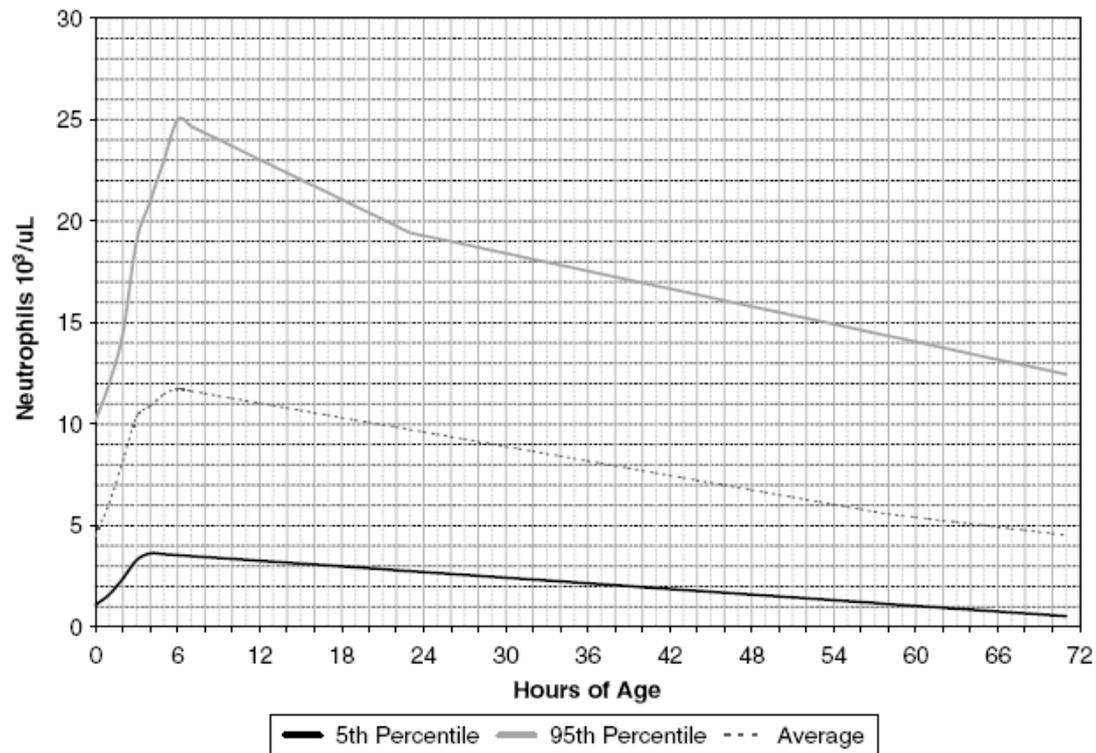
N Schmutz<sup>1,2</sup>, E Henry<sup>1,3</sup>, J Jopling<sup>1,3</sup> and RD Christensen<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Intermountain Healthcare, Ogden, UT, USA; <sup>2</sup>McKay-Dee Hospital Center, Ogden, UT, USA and <sup>3</sup>Institute for Healthcare Delivery Research, Salt Lake City, UT, USA

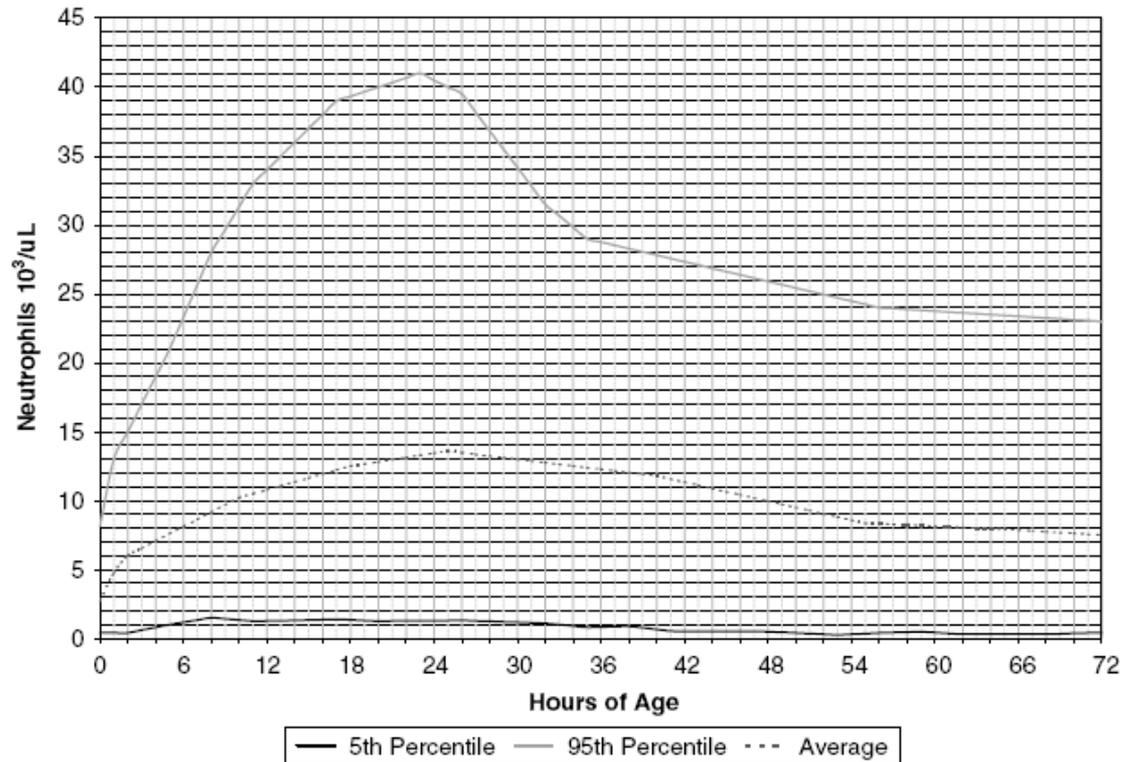
Neutrophil counts of neonates  
N Schmutz *et al*



**Figure 1** Neutrophils per  $\mu\text{l}$  of blood during the first 72 h after the birth of term and near-term (>36 weeks gestation) neonates. A total of 12 149 values were obtained for the analysis. The 5th percentile, the mean, and the 95th percentile values are shown.



**Figure 2** Neutrophils per  $\mu\text{L}$  of blood during the first 72 h after the birth of 28- to 36-week gestation preterm neonates. A total of 8896 values were obtained for the analysis. The 5th percentile, the mean, and the 95th percentile values are shown.



**Figure 3** Neutrophils per  $\mu\text{L}$  of blood during the first 72 h after the birth of <28-week gestation preterm neonates. A total of 852 values were obtained for the analysis. The 5th percentile, the mean, and the 95th percentile values are shown.

# Ratio I/T

- $< 0.15$  normale
- $> 0.3$  altamente probabile EOS
- 0.27 è il 90° percentile per il neo sano a termine
- Una singola determinazione ha un basso valore predittivo positivo (25%) ma un alto valore predittivo negativo (99%)
- I/T ratio elevato nel 25-50% neonati sani

# piastrinopenia

- Non specifico
- Non sensibile
- Tardivo
- Durata anche di settimane

# Proteina C Reattiva

- **Marker non specifico** di infiammazione e necrosi tissutale (asfissia, emorragia intraventricolare, aspirazione di meconio)
- Aumenta **dopo 6-18** ore dall'insulto infettivo e raggiunge il picco dopo **8 - 60** ore
- Non influenzata dall'età gestazionale
- Non c'è passaggio transplacentare
- **Aumenta lentamente, bassa sensibilità** nelle fasi precoci

# PCR

- Sensibilità 33% Eos, 60% LOS
- 2 determinazioni normali, una tra 8 e 24 ore dalla nascita e una a distanza di 24 ore hanno una accuratezza predittiva negativa del 99.7 % EOS e 98.7% LOS (Benitz, pediatrics 1998)
- Biomarker specifico e tardivo

# Procalcitonina

- Aumenta **tra 4 e 6** ore dall'evento infettivo
- Picco **a 12-24** ore e si normalizza entro 2-3 giorni
- Aumenta però nelle prime 24 ore di vita e in altre patologie quali il distress respiratorio, non utile nelle EOS
- LOS sensibil. 90%, specificità 88%
- **Migliore sensibilità** rispetto a PCR ma minore specificità

# IL-6

- Picco dopo 2-3 ore dallo stimolo
- Ritorno alla norma in 6-8 ore
- Breve emivita
- induce la PCR
- Alta sensibilità in EOS e LOS
- LOS sensibilità 89% e specificità 96% al giorno 0
- 67% e 89% al giorno 1
- 58% e 84% al giorno 2
- Marker precoce e sensibile

# TNF- $\alpha$

- Marker molto precoce
- Stimola la IL-6
- EOS Sensibilità 66%, specificità 76%
- LOS Sensibilità 68%, specificità 89%
- Meno utile rispetto a IL-6 e IL-8

## Altri..

- CD11b e CD 64, antigeni di superficie dei neutrofili
- Calprotectina
- Amiloide sierica
- E selectina

# Combinazione di biomarkers

- IL-6 e IL-8 in combinazione con PCR
- IL-6 e PCR the ideal tool for the early diagnosis of neonatal sepsis (Buck et al Pediatrics 1994)
- IL-8 e PCR sensibilità 100% e specificità 83% in LOS (Franz et al Pediatrics 1999)

## Real-Time Polymerase Chain Reaction for Detecting Bacterial DNA Directly from Blood of Neonates Being Evaluated for Sepsis



Journal of Perinatology (2006) 26, 68–75  
© 2006 Nature Publishing Group. All rights reserved. 0145-0666/06  
www.nature.com/jp

### ORIGINAL ARTICLE

Use of polymerase chain reaction as a diagnostic tool for neonatal sepsis can result in a decrease in use of antibiotics and total neonatal intensive care unit length of stay

PROTEOMICS IN EARLY ONSET NEONATAL SEPSIS

*Clin Perinatol.* 2010 June ; 37(2): 355–374. doi:10.1016/j.clp.2010.03.002.

### THE ROLE OF PROTEOMICS IN THE DIAGNOSIS OF CHORIOAMNIONITIS AND EARLY-ONSET NEONATAL SEPSIS

Irina A. Buhimschi, M.D. [Associate Professor]<sup>a</sup> and Catalin S. Buhimschi, M.D. [Director, Perinatal Research]<sup>b</sup>

OPEN ACCESS Freely available online

PLOS MEDICINE

## Proteomic Profiling of the Amniotic Fluid to Detect Inflammation, Infection, and Neonatal Sepsis

Catalin S. Buhimschi<sup>1\*</sup>, Vineet Bhandari<sup>2</sup>, Benjamin D. Hamar<sup>1</sup>, Mert-Ozan Bahtiyar<sup>1,2</sup>, Guomao Zhao<sup>1</sup>, Anna K. Sfakianaki<sup>1</sup>, Christian M. Pettker<sup>1</sup>, Lissa Magloire<sup>1</sup>, Edmund Funai<sup>1</sup>, Errol R. Norwitz<sup>1</sup>, Michael Pidas<sup>1</sup>, Joshua A. Copel<sup>1</sup>, Carl P. Weiner<sup>3</sup>, Charles J. Lockwood<sup>1</sup>, Irina A. Buhimschi<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Science, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut, United States of America, <sup>2</sup> Department of Pediatrics, Division of Perinatal Medicine, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut, United States of America, <sup>3</sup> Department of Obstetrics and Gynecology, University of Kansas School of Medicine, Kansas City, Kansas, United States of America

In summary, biomarkers of sepsis are screening tests that may augment clinical evaluation and possibly allow early discontinuation of antibiotic treatment in well-appearing neonates. None has been proven sufficiently accurate to restrict initiation of empiric antibiotic treatment. In a sick-appearing neonate, despite a negative screening test result, antimicrobial therapy should not be delayed. Clinical signs of sepsis remain the most important criteria for the use of antimicrobial agents.

# Trattamento

## SUPPORTO

- Ventilazione meccanica
- Surfactant per la sindrome da distress respiratorio (RDS)
- Ossido nitrico
- ECMO (circolazione extracorporea )
- Liquidi ed inotropi
- Bicarbonato
- anticonvulsivanti

# Trattamento

- Rimozione **precoce** del catetere
- La rimozione **tardiva** o la **mancata** rimozione sono associate ad aumentato rischio di complicanze e a batteriemia persistente

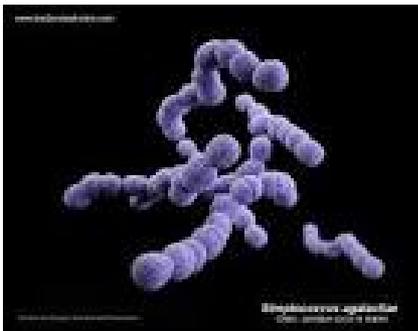


# Trattamento

## Antibiotici



- Terapia empirica
- Terapia specifica



# EOS Terapia empirica

- Beta lattamina più aminoglicoside
- Data l'emergenza di organismi resistenti alle cefalosporine specialmente E.Coli, Klebsiella e Serratia usare la **Cefalosporina** di terza generazione solo nel sospetto di meningite per l'ottima penetrazione nel CSF

# LOS Terapia empirica

- **Penicillina** antistafilococcica (oxacillina, flucloxacillina) + **aminoglicoside**
- **vancomicina + aminoglicoside**
- Dosaggio in base all'età cronologica e post-mestruale
- Se sospetta meningite **cefalosporina** di III generazione (cefotaxime)
- Se sospetta infezione a partenza gastrointestinale (anaerobi) **clindamicina o metronidazolo**

# Terapia specifica

- Se emo+ sostituire la terapia empirica con una mirata
- GBS: penicillina G (250.000-450.000 U/kg/die) dosaggi più alti nei casi con meningite
- Durata di almeno 10 giorni per sepsi senza focolaio
- 21 giorni meningite
- 28 giorni osteomielite

## Se E.Coli

- 14 giorni di terapia in accordo all'antibiogramma (ampicillina o cefotaxime)
- 21 giorni se meningite

## Se Listeria

- Resistente alle cefalosporine
- Ampicillina e gentamicina per 14 giorni
- Meningite per 21 giorni

# Terapia specifica

- Stafilo coagulasi negativi (CONS) -  
Vancomicina o Teicoplanina
- S. Aureus - meticillino sensibile Nafcillina  
- meticillino resistente Vancomicina
- E.Coli-ampicillino sensibile ampicillina  
- se ampicillino-resistente aminoglicoside o  
cefalosporina (Cefotaxime)
- Klebsiella, Serratia e altri gram - - essendo  
frequentemente produttori di ESBL-  
Meropenem oppure se sensibile Amikacina o  
Cefepime

**Table 1 Choice of antibiotics**

<b>EOS</b>	Penicillin + gentamicin - if <i>Listeria monocytogenes</i> : amoxicillin + gentamicin - if <i>S.aureus</i> : fludoxacillin + gentamicin
<b>LOS</b>	<i>First line</i> : fludoxacillin + gentamicin <i>Second line</i> : - vancomycin + gentamicin (with caution) - vancomycin + piperacillin/tazobactam (to extend Gram-negative cover) <i>Third line</i> : meropenem, ciprofloxacin
<b>Meningitis</b>	<i>First line</i> : cefotaxime with amoxicillin ± gentamicin <i>Second line</i> : meropenem
<b>Gram positive multiresistant bacteria</b>	Currently: glycopeptide antibiotics are the mainstay of therapy, especially vancomycin; if necessary linezolid, clindamycin, rifampicin and daptomycin could be alternative regimens  In the future: novel cephalosporins like ceftaroline and ceftobiprole; novel lipoglycopeptide antibiotics are oritavacin and dalbavancin; telavacin has been approved in the USA in adults
<b>Gram negative multiresistant bacteria</b>	Currently: aminoglycosides and cephalosporins are the antibiotics of choice; carbapenems, colistin, co-trimoxazole, ticarcillin-clavulanic acid could be the an alternative; fluoroquinolone, ciprofloxacin, tigecycline and tetracyclins could only be justified in extreme cases.  In the future: treatment options are extremely limited

REVIEW

# Antimicrobial therapy in the intensive care unit

Chryssoula Tziella<sup>1\*</sup>, Alessandro Borg

AN JOURNAL OF  
PEDIATRICS

Open Access

3  
1  
2

# Durata

- 10-14 giorni se emocoltura positiva
- 2-3 settimane se meningite da Gram+
- Almeno 3 settimane se meningite da gram -
- Se coltura negativa la decisione se sospendere si basa sul giudizio clinico

# Antibiotico resistenza

- Soprattutto gram-
- VLBW
- Esposizione a cefalosporine di III generazione
- Gli organismi produttori di **ESBL** (beta lattamasi ad ampio spettro mediate da plasmidi) sono soprattutto specie di E.Coli e Klebsiella resistenti a penicilline, cefalosporine

# Antibiotico resistenza

- Cefalosporine di **IV** generazione
- Carbapenemici (**merrem**) attivi contro il 90% degli enterobatteri produttori di ESBL
- **Linezolid o Daptomicina** x i gram + resistenti a beta lattamine e vancomicina
- **Ciprofloxacina e colistina** x i gram- resistenti
- Nuove cefalosporine attive su GBS **ceftaroline e ceftobiprole**

# trattamento

## Terapie aggiuntive

- Infusione di granulociti
- Immunoglobuline
- Citochine, recombinant G-CSF
- Pentoxifillina

# profilassi

- **Lattoferrina**: glicoproteina presente nel latte materno. Meta-analisi di 4 trials randomizzati dimostra una riduzione del rischio di LOS,  
cochrane database 2015
- Diversi clinical trials sono in corso per valutarne efficacia, sicurezza e costi
- **probiotici**: efficacia non dimostrata nel ridurre il rischio di LOS, ma ridotto rischio di NEC- Cochrane database 2014



# MMWR™

**Morbidity and Mortality Weekly Report**

[www.cdc.gov/mmwr](http://www.cdc.gov/mmwr)

Recommendations and Reports

November 19, 2010 / Vol. 59 / No. RR-10

## **Prevention of Perinatal Group B Streptococcal Disease**

**Revised Guidelines from CDC, 2010**

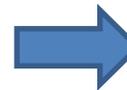


# Schema raccomandato per la profilassi antibiotica intrapartum

- **Penicillina G** 5.000.000 U.I. dose ev, poi 2.5-3.000.000 UI ogni 4 ore fino al parto oppure **Ampicillina** 2 gr ev dose iniziale , seguita da 1 gr ogni 4 ore fino al parto

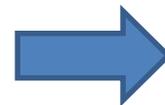
## In caso di allergia alla penicillina

Pazienti non ad elevato rischio di reazione anafilattica



Cefazolina 2 gr ev dose iniziale seguita da 1 gr ev ogni 8 ore fino al parto

Pazienti ad elevato rischio di reazione anafilattica



Se sensibile Clindamicina 900 mg ev ogni 8 ore fino al parto

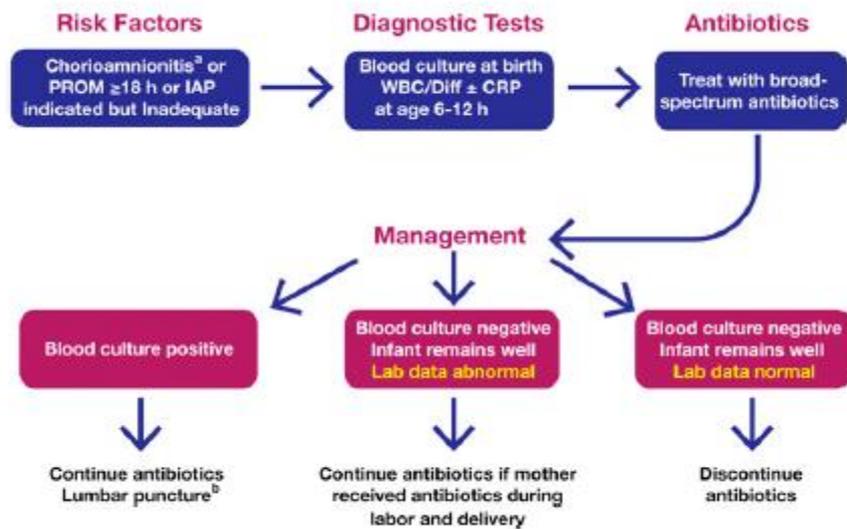
Se Resistente Vancomicina 1 gr ev ogni 12 ore fino al parto

Riduzione EOS da 1.7 a 0.4/1000 nati vivi

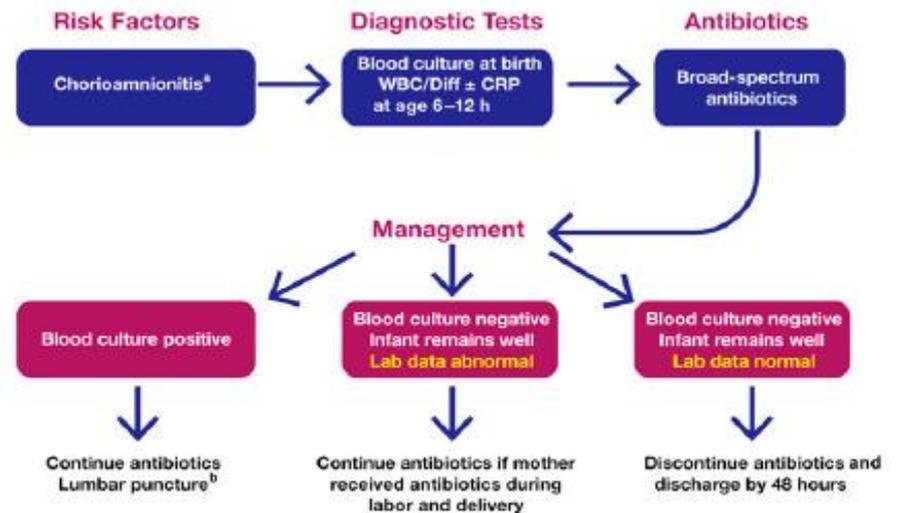


CLINICAL REPORT

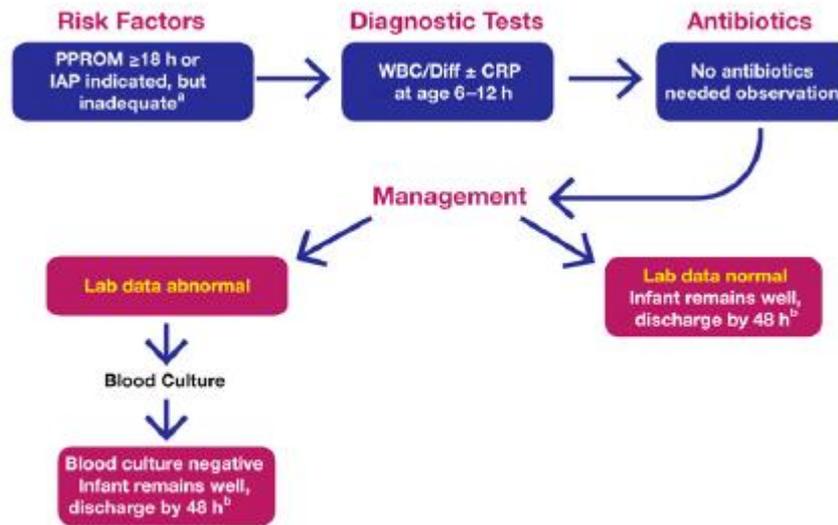
# Management of Neonates With Suspected or Proven Early-Onset Bacterial Sepsis



**FIGURE 1**  
Evaluation of asymptomatic infants <37 weeks' gestation with risk factors for sepsis. <sup>a</sup>The diagnosis of chorioamnionitis is problematic and has important implications for the management of the



**FIGURE 2**  
Evaluation of asymptomatic infants ≥37 weeks' gestation with risk factors for sepsis. <sup>a</sup>The diagnosis



**FIGURE 3**

Evaluation of asymptomatic infants  $\geq 37$  weeks' gestation with risk factors for sepsis (no chorioamnionitis). <sup>a</sup>Inadequate treatment: Defined as the use of an antibiotic other than penicillin.

# Prevenzione

- Igiene delle mani
- Strategie per prevenire le infezioni catetere-correlate
- Alimentazione enterale precoce con latte materno
- Evitare il sovraffollamento
- Miglioramento continuo della qualità delle cure
  
- Vaccini anti GBS

# Conclusioni

- **Mortalità** neon > 34 w 2-4%
- Causa principale di mortalità nei VLBW , 25% in EOS e 18% in LOS
- **Morbidity**: i neonati pretermine con sepsi sono a rischio di sviluppare complicazioni a breve (BPD, NEC, prolungamento degenza) e a lungo termine (peggioramento dell'outcome neurologico, paralisi cerebrali più basso Bayley score a 18 mesi)

- Diagnosi tempestiva
- Biomarkers possono aiutare la valutazione clinica
- Nel neonato «sick appearing» nonostante test negativi non si dovrebbe ritardare l'inizio della terapia antibiotica
- Judicious use of antibiotic therapy
- prevenzione



Grazie!