

## UTSÄTTNINGSGUIDE ANTIBIOTIKA TILL NYFÖDDA

### Riktlinjer för antibiotikaanvändning på neonatalavdelning för barn födda efter gestationsvecka 25

Antibiotika är kraftfulla mediciner med betydande effekter och biverkningar. Det finns övertygande evidens om att hög antibiotikaanvändning ökar risken för NEC, late onset sepsis och ökad antibiotikaresistens [Cantey et al 2019, Cotten et al 2016, Esiasen et al 2017, Laximinarayan et al 2013, Alexander et al 2011]. Det finns därför starka skäl att använda antibiotika selektivt och med stor eftertanke [Cantey et al. 2017].

#### Diagnostik

Blododling med > 1 ml blod (för fullgångna gärna 1 ml/kg) skall alltid tas före insättning av antibiotika [Messbarger et al 2018]. Det finns partiklar i blododlingsflaskorna som kan absorbera och hämma vissa antibiotika men inte alla [Mitteregger et al 2013]. Ytliga odlingar kan endast påvisa bärarskap och rekommenderas därför inte. CRP är standardprovet för infektioner i Sverige men har en fördröjning på 24-48 h varför ett negativt värde inte kan utesluta infektion i tidigt skede. Upprepade prov rekommenderas för att följa förloppet. IL-6 och procalcitonin är snabbare markörer som ej används i hela landet, varför vi hänvisar till lokala riktlinjer. Hematologiska markörer som LPK, TPK och I/T-ratio har brister i både sensitivitet och specifitet och rekommenderas inte för infektionsdiagnostik. IL-6, IL-8 och Procalcitonin är instrument för tidig detektion av sepsis men bör inte användas för att följa förloppet av misstänkt neonatal sepsis [Läkemedelsverket 2013;24(3)].

#### Kateterprofylax

Det finns ingen anledning att sätta in antibiotika (antibakteriella medel) profylaktiskt när barnet har infart oavsett typ (navelkatetrar, CVK, PICC line, perifer infart) [Jardine et al 2008, Inglis et al 2007].

#### Svampprofylax

För svampprofylax finns det evidens att använda:

Injektionsvätska Fluconazol 2 mg/ml iv alternativt Mixt Diflucan 10 mg/ml per os. Den rekommenderade dosen är 3 mg/kg var 3:e dag för barn födda före gestationsvecka 27 med centrala infarter. Svampprofylaxen påbörjas direkt efter födelsen och avslutas när centrala infarter/antibiotika tas bort. Profylaxen kan även övervägas för barn födda före gestationsvecka 30, med bredspektrumantibiotika och misstänkt/bekräftad tarmskada/NEC/kirurgi [Leonart et al 2017, Clerihew et al 2007, Che et al 2016].

#### Insättning av antibiotika

Att bedöma ett nyfött barn med misstänkt infektion är en komplex uppgift där anamnes, riskfaktorer, symtom och lab svar måste vägas samman [Scheer et al 2019]. Följ lokala rekommendationer och konsultera senior kollega vid oklara fall.

### Utsättningskriterier av antibiotika

Nyfödda barn med kliniska tecken på neonatal sepsis skall tidigt behandlas med antibiotika. För att minimera antalet vårdtygn och biverkningar blir det därför oerhört viktigt med snabb utsättning för de patienter där infektionsmisstanken kan avskrivas enligt nedanstående riktlinjer:

#### **Fullgånget barn med misstänkt early onset sepsis (insjuknad före 72h): sätt ut antibiotika efter 48-72h och diagnossätt ej som neonatal infektion:**

- Aldrig krävt respiratorvård eller haft septisk chock
- Mor ej insjuknat i obstetrisk infektion
- Blododling negativ, växt av förorening eller ej utsvarad ännu
- Välmående vid 48-72h ålder
- CRP topp under 60 mg/L, och CRP i sjunkande vid antibiotikautsättning
- CRP topp mellan 60-100 mg/L, och CRP i sjunkande överväg att sätta ut antibiotika

#### **Prematurfött barn född i gestationsvecka 26-36 med misstänkt early onset sepsis (insjuknad före 72h), sätt ut antibiotika efter 48-72h behandlingstid:**

- Aldrig haft septisk chock
- Mor ej insjuknat i obstetrisk infektion
- Blododling negativ, växt av förorening eller ej utsvarad ännu
- Status vid 48-72h ålder som förväntat för gestationsåldern
- CRP topp under 40 mg/L

#### **Prematurfött barn född i gestationsålder 26-36 med misstänkt late onset sepsis (insjuknad efter 72h) under den neonatala vårdtiden, sätt ut antibiotika efter 48-72h behandlingstid:**

- Inte haft septisk chock eller hamnat i respirator under antibiotikatiden
- Blododling negativ, växt av förorening eller ej utsvarad ännu
- Symptomen som föranledde antibiotika har gått i regress eller förklarats av icke infektiös orsak
- CRP topp under 20 mg/L

På patienter med växt av patogena bakterier i blododling, som stämmer överens med den kliniska bilden av sepsis, är det rimligt att följa Läkemedelsverkets rekommendationer för behandlingstid.

#### **Initiativet till rekommendation togs av Neonatalföreningens styrelse. För innehållet i rekommendationen står Infektionsarbetsgruppen med följande medlemmar:**

*Katarina Jedrycha Halmstad, Elisabet Hentz Göteborg, Johan Gyllensvärd Jönköping, Lars Navér Stockholm, Erik Normann Uppsala, Fredrik Lundberg Linköping, Andreas Ohlin Örebro, Elisabeth Olhager Lund, Ingemar Tessin Göteborg.*

**Referenser:**

Alexander VN, Northrup V, Bizzarro MJ. Antibiotic exposure in the newborn intensive care unit and the risk of necrotizing enterocolitis. *J Pediatr*. 2011;159(3):392-7.

Benjamin DK Jr et al. Effect of fluconazole prophylaxis on candidiasis and mortality in premature infants: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2014 May 7; 311(17): 1742–1749

Cantey J and Stephen D. Baird Ending the Culture of Culture-Negative Sepsis in the Neonatal ICU. *Pediatrics* October 2017, 140 (4) e20170044; DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2017-0044>.

Cantey JB, Pyle AK, Wozniak PS, Hynan LS, Sanchez PJ. Early Antibiotic Exposure and Adverse Outcomes in Preterm, Very Low Birth Weight Infants. *J Pediatr*. 2018;203:62-7.

Che D et al. Duration and intensity of fluconazole for prophylaxis in preterm neonates: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Infect Dis*. 2016 Jun 27;16:312.

Clerihew L, Austin N, McGuire W. Prophylactic systemic antifungal agents to prevent mortality and morbidity in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Oct 17;(4):

Cotten CM. Adverse consequences of neonatal antibiotic exposure. *Current opinion in pediatrics*. 2016;28(2):141-9.

Ericson JE et al. Fluconazole Prophylaxis for the Prevention of Candidiasis in Premature Infants: A Meta-analysis Using Patient-level Data. *Cinical Infectious Dis* 2016;6 604-610

Esaiassen E, Fjalstad JW, Juvet LK, van den Anker JN, Klingenberg C. Antibiotic exposure in neonates and early adverse outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2017;72(7):1858-70.

Inglis GDT, Jardine LA, Davies MW. Prophylactic antibiotics to reduce morbidity and mortality in neonates with umbilical artery catheters. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 4. Art. No.: CD004697. DOI: 10.1002/14651858.CD004697.pub3.

Inglis GDT, Jardine LA, Davies MW. Prophylactic antibiotics to reduce morbidity and mortality in ventilated newborn infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 3. Art. No.: CD004338. DOI: 10.1002/14651858.CD004338.pub3.

G I N A L A R T I C L E

Jardine LA, Inglis GDT, Davies MW. Prophylactic systemic antibiotics to reduce morbidity and mortality in neonates with central venous catheters. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 1. Art. No.: CD006179. DOI: 10.1002/14651858.CD006179.pub2.

Laxminarayan R, Duse A, Wattal C, Zaidi AK, Wertheim HF, Sumpradit N, et al. Antibiotic resistance-the need for global solutions. *The Lancet Infectious diseases*. 2013;13(12):1057-98.

Leonart LPet al. Fluconazole Doses Used for Prophylaxis of Invasive Fungal Infection in Neonatal Intensive Care Units: A Network Meta-Analysis. *J Pediatr*. 2017 Jun;185:129-135

Läkemedelsverket 2013;24(3) <https://lakemedelsverket.se/neonatal-sepsis>

Messbarger N and Neemann K. Role of Anaerobic Blood Cultures in Neonatal Bacteremia. JPIDS 2018;7 (September) • e65

Mitteregger D, Barousch W, Nehr M, Kundi M, Zeitlinger M, Makristathis A, et al. Neutralization of antimicrobial substances in new BacT/Alert FA and FN Plus blood culture bottles. J Clin Microbiol. 2013;51(5):1534-40.

Olin A, Henckel E, Chen Y, Lakshmikanth T, Pou C, Mikes J, Gustafsson A, Bernhardsson AK, Zhang C, Bohlin K, Brodin P. Stereotypic Immune System Development in Newborn Children. Cell. 2018 Aug 23;174(5):1277-1292.e14. doi: 10.1016/j.cell.2018.06.045.

Pou C, Nkulikiyimfura D, Henckel E, Olin A, Lakshmikanth T, Mikes J, Wang J, Chen Y, Bernhardsson AK, Gustafsson A, Bohlin K, Brodin P. The repertoire of maternal anti-viral antibodies in human newborns. Nat Med. 2019 Apr;25(4):591-596. doi: 10.1038/s41591-019-0392-8. Epub 2019 Mar 18.

Scheer CS, Fuchs C, Gründling M, Vollmer M, Bast J, Bohnert JA, et al. Impact of antibiotic administration on blood culture positivity at the beginning of sepsis: a prospective clinical cohort study. Clinical Microbiology and Infection. 2019;25(3):326-31.

Özenci V, Schubert U. Earlier and more targeted treatment of neonatal sepsis. Acta Paediatr. 2019 Jan;108(1):169-170. doi: 10.1111/apa.14597. Epub 2018 Nov 9.