

N3 aanbeveling extern 2020

Behandeling van coagulase-negatieve stafylokokken

sepsis bij de neonat

Doel van deze aanbeveling

Deze aanbeveling werd in 2020 ontwikkeld door dr. M.A.C. Hemels, dr. E.J. 'd Haens (kinderarts-neonatologen, Isala klinieken), dr. J.U.M. Termote (kinderarts-neonatoloog, WKZ/UMCU), dr. A. van der Hoogen (Sr Onderzoeker, WKZ/UMCU) en dr. R.F. Kornelisse (kinderarts-neonatoloog, Erasmus MC-Sophia) in samenwerking met de landelijke werkgroep neonatale infectiologie van de sectie Neonatologie (NVK) en Dr. T.F.W. Wolfs en Drs. Y.G.T. Loeffen (kinderarts-infectiologen WKZ/UMCU) beide lid van de sectie Pediatrische Infectieziekten & Immunologie (NVK), en alle 9 Nederlandse NICU's met het doel meer eenduidigheid van behandelingen te krijgen. De aanbevelingen zijn deels gebaseerd op kennis uit wetenschappelijke studies, en deels op kennis waarover experts van deze NICU's consensus hebben bereikt.

Betrokken NICU-verpleegkundige (Isala): Mw. J. de Boer-Faber

Doelgroep

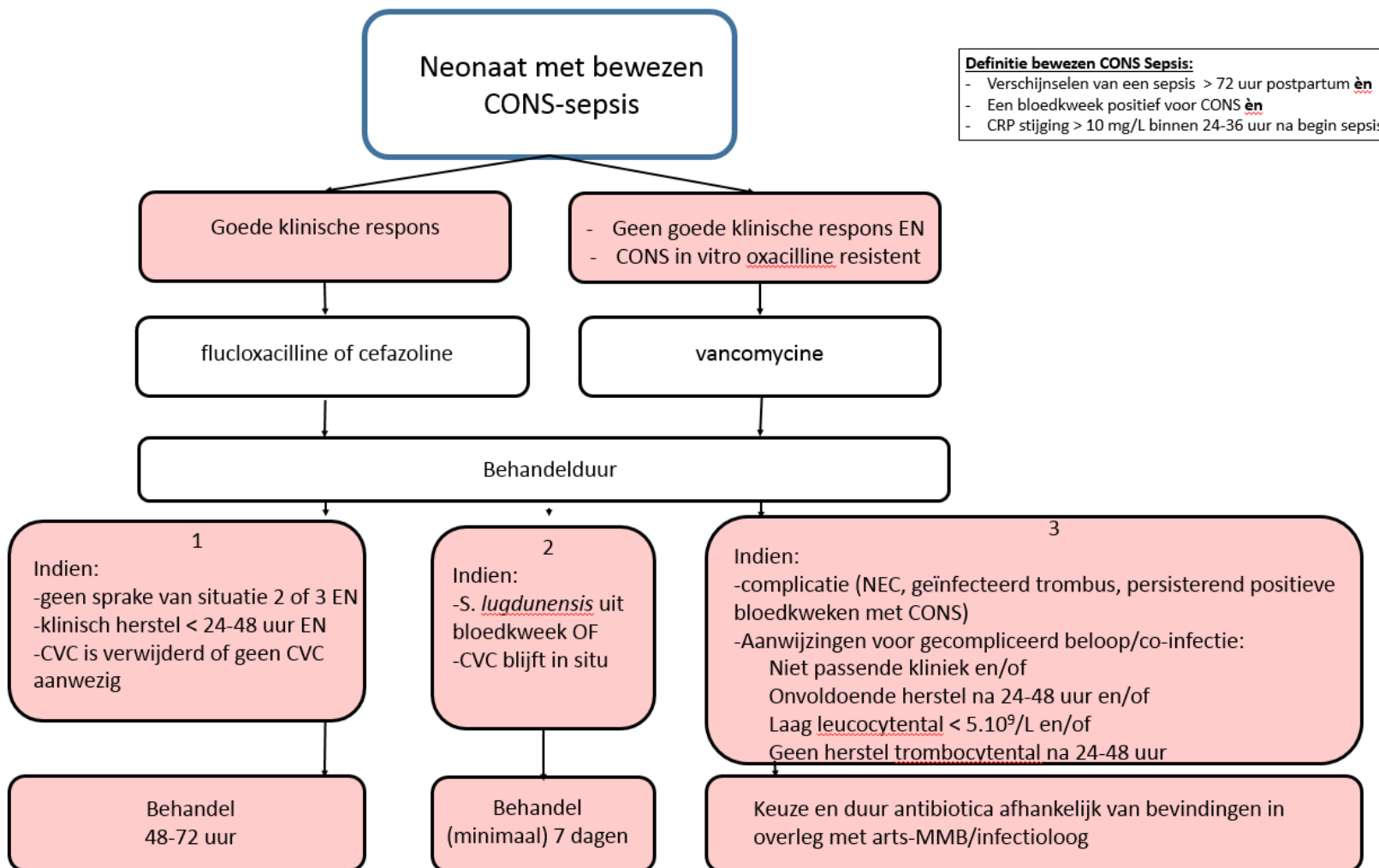
Deze aanbeveling is bedoeld voor alle zorgverleners werkzaam op de NICU die betrokken zijn bij de zorg voor pasgeborenen opgenomen op de NICU met coagulase-negatieve stafylokokken (CONS) infectie

Disclaimer

Landelijke Neonatologie Aanbevelingen mogen worden gebruikt door regionale ziekenhuizen onder de expliciete voorwaarde dat deze aanbevelingen zijn ontwikkeld VOOR en DOOR de NICU's. De werkgroep aanbevelingen sluit elke

aansprakelijkheid uit wanneer informatie uit de aanbeveling niet correct, onvolledig of niet tijdig overkomt, evenals indien er schade ontstaat ten gevolge van de aanbevelingen en voor schade die ontstaat op moment dat de ontvanger de inhoud van de aanbevelingen zelfstandig hanteert binnen de eigen instelling of deze aan derden verstrekt.

Samenvatting



Afkortingen

In dit document worden de volgende afkortingen gehanteerd:

CVC Centraal veneuze catheter

CONS Coagulase-negatieve stafylokokken

NICU Neonatale Intensive Care Unit

CRP C-Reactieve Proteïne

BK Bloedkweek

NEC Necrotiserende enterocolitis

CLABSI Central line-associated bloodstream infection

Definities

Bewezen late-onset CONS-sepsis:

- Klinische verschijnselen van een sepsis > 72 uur postpartum **èn**
- Een bloedkweek (BK) positief voor CONS **èn**
- CRP-stijging > 10 mg/L binnen 24- 36 uur na begin van de sepsis

Epidemiologie/achtergrond

Late-onset sepsis (> 72 uur postpartum) is een frequent voorkomende complicatie bij (prematuur geboren) kinderen op de neonatale intensive care unit (NICU), Coagulase-negatieve stafylokokken (CONS) zijn de meest voorkomende verwekkers¹⁻¹³.

CONS is een verzamelnaam voor meer dan 40 species, waarvan *S. epidermidis* en *S. haemolyticus* het meest voorkomen als nosocomiale verwekker van sepsis bij neonaten^{14,15}. CONS vormen de tegenhanger van de meer pathogene (coagulase-positieve) *S. aureus*, leidend tot andere, vaak ernstiger ziektebeelden, waarvoor langere therapieduur noodzakelijk is¹⁶. Daarnaast is *S. lugdunensis* een CONS-species, welke o.a. infectieuze endocarditis kan veroorzaken en een meer virulente uitzondering binnen het CONS-spectrum vormt^{14,17}.

Kolonisatie:

CONS zijn onderdeel van de normale huidflora. Transmissie van CONS via apparatuur, handen van het medisch/verpleegkundig personeel, ouders of de omgeving naar de neonaat, vindt al vlot na de geboorte plaats, wat leidt tot kolonisatie van huid en mucosa¹⁸⁻²³.

Virulentie- en risicofactoren:

CONS zijn over het algemeen weinig virulent, maar kunnen een infectie veroorzaken wanneer de natuurlijke balans tussen de bacterie en de gastheer (onrijpe afweer en verminderde natuurlijke barrière) verstoord raakt^{13,24}. Het risico neemt dus toe naarmate de zwangerschapsduur en het geboortegewicht afnemen. Een andere

belangrijke risicofactor is het hebben van een intraveneuze toegang zoals een centraal veneuze catheter (CVC) of een perifeer infuus^{1,12,24}. Hierbij speelt de capaciteit van CONS om een biofilm te vormen op materialen (polymeren) een belangrijke rol^{15,25,26}.

Het ontwikkelen van een sepsis terwijl een CVC in situ is wordt gedeut als CLABSI. Daarnaast kan ook translocatie van CONS vanuit de darmmucosa naar de bloedbaan plaatsvinden²⁷.

CONS-sepsis:

Omdat CONS ook onderdeel zijn van de normale huidflora is contaminatie van de bloedkweek mogelijk. In de definitie van een bewezen CONS-sepsis worden daarom ook klinische verschijnselen en een CRP-stijging meegenomen. Deze definitie komt overeen met bestaande literatuur.² Klinische verschijnselen van een CONS-sepsis bij een neonaat zijn wisselend en zeer aspecifiek zoals apnoe, bradycardie, tachycardie, dyspnoe, lethargie, voedingsproblemen, onrust, bleek zien, temperatuurstabiliteit en verminderde capillaire refill.

De mortaliteit van CONS-sepsis is laag, de patiënt knapt over het algemeen vlot op (binnen 24-48 uur) en ook is er nauwelijks sprake van grote circulatoire problemen (capillary leak syndrome of noodzaak tot inotrope bloeddrukondersteuning)²⁸.

Het CRP stijgt 6-10 uur na begin van de sepsis en de piek van de CRP-stijging is te verwachten na 48 uur²⁹. De negatief voorspellende waarde van CRP <10 mg/L 24-48 uur na begin van de infectie is hoog tot 99% (95% CI, 95.4% tot 99.9%).³⁰. Als er geen CRP-stijging is opgetreden, is er dus zeer waarschijnlijk geen sprake van een infectie.

Het laboratoriumonderzoek laat normale, verhoogde of mild verlaagde leukocyten zien en hoogstens een voorbijgaande milde trombocytopenie. Persisterende trombocytopenie kan duiden op een ongoing sepsis en/of een geïnfecteerde trombus^{31,32,33}.

De time-to-positivity van een bloedkweek, als een maat voor de hoeveelheid bacteriën, kan helpen om te differentiëren tussen sepsis en contaminatie. Indien de bloedkweek pas na 48 uur positief wordt is contaminatie, gezien de lage hoeveelheid bacteriën, meer aannemelijk.³⁴.

Therapie(duur):

Naast antibiotische therapie vormt het verwijderen van de mogelijke bron (CVC of perifeer infuus) een belangrijk onderdeel van de behandeling. Tevens heeft de eigen afweer een rol^{35,36}. CONS-sepsis zijn verantwoordelijk voor een groot deel van het antibioticagebruik op NICU's³⁷. Behoudens het kostenaspect leidt veelvuldig antibioticagebruik tot resistentie en op individuele basis tevens tot verstoring van het microbioom^{38,39}. Studies naar korter behandelen van CONS-sepsis zijn schaars. In een studie uit 2012 van Hemels et al. werd een cohort van 80 neonaten (mediane zwangerschapsduur 30 weken (25-42) met een ongecompliceerde CONS-sepsis (criteria: CVC verwijderd, klinisch herstel < 48 uur, CRP dalende op 72 uur) gedurende 72 uur behandeld met cefazoline waarbij geen re-infecties zijn opgetreden⁴⁰. In een retrospectieve studie uit 2013 van Linder et al⁴¹, kwam bij 48 prematuren < 1500 gram na verwijderen van de CVC en 5 dagen behandelen na laatste positieve bloedkweek, ook geen re-infectie voor. De lage virulentie, milde klinische verschijnselen en de eventuele mogelijkheid de bron te verwijderen, maken dat een kortere behandeling bij ongecompliceerde CONS-sepsis te rechtvaardigen is^{40,41}.

Prognose:

De mortaliteit is laag. De mate van morbiditeit is wisselend, afhankelijk van de zwangerschapsduur en de ernst van de verschijnselen. Prematuur geboren kinderen hebben meer risico op stoornissen in de neurologische ontwikkeling, ROP en BPD. Er zijn steeds meer aanwijzingen dat infecties hierin een rol spelen en hoewel er ook associaties zijn beschreven met CONS-sepsis zijn de lange termijn gevolgen nog onvoldoende bekend^{13,42,43}.

Symptomen

Klinische verschijnselen van een CONS-sepsis bij een neonaat zijn wisselend en zeer aspecifiek zoals apnoes, bradycardieën, tachycardie, dyspnoe, lethargie, voedingsproblemen, onrust, temperatuurstabiliteit, verminderde capillaire refill en bleek zien. Eventueel gecombineerd met rode insteek van CVC of perifeer infuus of andere tekenen van een flebitis.

Diagnostiek

- Bloedkweek T=0
- CRP-waarde op T=0 (niet noodzakelijk) en T=24-36 uur
- Volledig bloedbeeld (in ieder geval trombocyten en leukocyten) op T=0 en T=24-36 uur

Overige diagnostiek:

- Bij een bewezen CONS-sepsis, zonder aanwijzingen voor een andere infectie is het verrichten van een lumbaalpunctie niet van toegevoegde waarde⁴⁴
- Bij persisterende trombopenie of herhaaldelijk positieve bloedkweken zonder aanwezigheid van een centrale lijn, dient een vaattrombus (aandacht voor lijntraject) middels een echo abdomen en/of een echo cor uitgesloten te worden

Behandeling

Empirische therapie bij verdenking late-onset sepsis NICU:

- Flucloxacilline en een aminoglycoside **of**
- Cefazoline en een aminoglycoside

Gericht behandelen bewezen CONS-sepsis:

Eerste keus: flucloxacilline of cefazoline (geen reden om bij goede klinische respons te switchen naar vancomycine als CONS in vitro oxacilline resistent blijkt)

Geef (of switch naar) vancomycine als:

CONS in vitro oxacilline resistent is **en** er geen goede respons is op behandeling met flucloxacilline of cefazoline (of als deze nog niet gestart waren).

Dosering:

Zie voor doseringen, bijwerkingen en monitoring <http://www.kinderformularium.nl>

Behandelduur:

Voor het bepalen van duur van de behandeling maken we onderscheid tussen:

1) CONS-sepsis, zonder extra risicofactoren:

- Klinisch herstel < 24-48 uur na start antibiotica **en**
- CVC is verwijderd of er was geen CVC in situ

Behandeling:

Kort: na 48-72 uur kan de antibiotica gestaakt worden

- Indien de kliniek verbetert onder empirische therapie, hoeft niet geswitcht te worden naar vancomycine bij in vitro gemeten resistentie voor oxacilline

2) CONS-sepsis, met extra risicofactoren voor ongoing of recurrent sepsis:

- *S. lugdunensis* uit BK **of**
- CVC blijft in situ

Behandeling:

7 dagen, zie kopje: "**Gericht behandelen bewezen CONS-sepsis**"

3) CONS-sepsis met complicatie:

- Bij necrotiserende enterocolitis (NEC): minstens 7 dagen, verder volgens NEC-protocol
- Bij bewezen geïnfecteerde trombus*: 4-6 weken vanaf eerste negatieve bloedkweek

- Bij herhaalde positieve BK met CONS: 7 dagen na laatste positieve bloedkweek

** = Aanwezigheid trombus op beeldvorming gecombineerd met herhaalde positieve bloedkweken met dezelfde CONS na verwijderen van de CVC*

LET OP: Overweeg co-infectie met ander pathogeen in de volgende gevallen:

- Klinische verschijnselen niet passend bij CONS-sepsis **en/of**
- Geen of onvoldoende klinisch herstel na 24-48 uur **en/of**
- Leukopenie ($L < 5 \cdot 10^9/L$) ten gevolge van de sepsis **en/of**
- Geen herstel van trombocytental 48-72 uur na start van de antibiotica in geval van trombocytendaling ten gevolge van sepsis

Dan is er mogelijk sprake van:

- De aanwezigheid van een andere (niet-gekweekte) verwekker/een ander infectiefocus. De positieve BK voor CONS is niet de (enige) verklaring voor het beeld
- De aanwezigheid van een geïnfecteerd trombus, zeker wanneer er sprake is van een persisterende trombocytopenie (zie overige diagnostiek)*

Behandeling:

- Continueren (of switch) van brede antibiotische therapie en een controle bloedkweek
- Indien bron (CVC, perifeer infuus) nog in situ is, deze alsnog proberen te verwijderen

Referenties

1. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, et al. Trends in Care Practices, Morbidity, and Mortality of Extremely Preterm Neonates, 1993-2012. *JAMA* 2015;314:1039-1051.
2. Stoll BJ, Hansen N. Infections in VLBW infants: studies from the NICHD Neonatal Research Network. *Semin Perinatol* 2003;27:293-301.
3. Curtis C, Shetty N. Recent trends and prevention of infection in the neonatal intensive care unit. *Curr Opin Infect Dis* 2008;21:350-356.
4. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: The experience of the NICHD neonatal research network. *Pediatrics* 2002;110:285-291.
5. Van den Hoogen A, Gerards LJ, Verboon-Maciolek MA, et al. Long-term trends in the epidemiology of neonatal sepsis and antibiotic susceptibility of causative agents. *Neonatology* 2010;97:22-28.
6. Ran NC, van den Hoogen A, Hemels MAC. Gram-negative Late-onset Sepsis in Extremely Low Birth Weight Infants Is Emerging in The Netherlands Despite Quality Improvement Programs and Antibiotic Stewardship! *Pediatr Infect Dis J* 2019 Sep;38(9):952-957.

7. Vergnano S, Menson E, Kennea N, et al. Neonatal infections in England: the NeonIN surveillance network. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2011;96:F9-F14.
8. Hornik CP, Fort P, Clark RH, et al. Early and late onset sepsis in very-low-birth-weight infants from a large group of neonatal intensive care units. *Early Hum Dev* 2012;88 Suppl 2:S69-74.
9. Greenberg RG, Kandefer S, Do BT, et al. Late-onset Sepsis in Extremely Premature Infants: 2000-2011. *Pediatr Infect Dis J* 2017;36:774-779.
10. Boghossian NS, Page GP, Bell EF, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight infants from singleton and multiple-gestation births. *J Pediatr* 2013;162:1120-1124.
11. Lim WH, Lien R, Huang YC, et al. Prevalence and pathogen distribution of neonatal sepsis among very-low-birth-weight infants. *Pediatr Neonatol* 2012;53:228-234.
12. Dong Y, Speer CP. Late-onset neonatal sepsis: recent developments. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2015 May;100(3):F257-63.
13. Dong Y, Speer CP, Glaser K. Beyond sepsis: *Staphylococcus epidermidis* is an underestimated but significant contributor to neonatal morbidity. *Virulence* 2018 Jan 1;9(1):621-633.

14. Becker K, Heilmann C, Peters G. Coagulase-negative staphylococci. Clin Microbiol Rev 2014 Oct;27(4):870-926.
15. Otto M. Molecular basis of Staphylococcus epidermidis infections. Semin Immunopathol 2012 Mar;34(2):201-214.
16. Park HJ, Park SY, Kim MN, et al. Treatment duration for uncomplicated Staphylococcus aureus bacteremia to prevent relapse: analysis of a prospective observational cohort study. Antimicrob Agents Chemother 2013 Mar;57(3):1150-1156.
17. Argemi X, Hansmann Y, Prola K, Prévost. Coagulase-Negative Staphylococci Pathogenomics. Int J Mol Sci 2019 Mar 11;20(5).
18. Schoenfelder SM, Lange C, Eckart M, et al. Success through diversity - how Staphylococcus epidermidis establishes as a nosocomial pathogen. Int J Med Microbiol 2010 Aug;300(6):380-386.
19. Hira V, Sluijter M, Estevão S, Horst-Kreft D, et al. Clinical and molecular epidemiologic characteristics of coagulase-negative staphylococcal bloodstream infections in intensive care neonates. Pediatr Infect Dis J 2007 Jul;26(7):607-612.

20. Soeorg H, Huik K, Parm U, et al. Genetic relatedness of coagulase-negative Staphylococci from gastrointestinal tract and blood of preterm neonates with late-onset sepsis. *Pediatr Infect Dis J* 2013 Apr;32(4):389-393.
21. Klingenberg C, Rønnestad A, Anderson AS, et al. Persistent strains of coagulase-negative staphylococci in a neonatal intensive care unit: virulence factors and invasiveness. *Clin Microbiol Infect* 2007 Nov;13(11):1100-1111.
22. Hira V, Sluijter M, Goessens WH, et al. Coagulase-negative staphylococcal skin carriage among neonatal intensive care unit personnel: from population to infection. *J Clin Microbiol* 2010 Nov;48(11):3876-3881.
23. Capone KA, Dowd SE, Stamatias GN, et al. Diversity of the human skin microbiome early in life. *J Invest Dermatol* 2011 Oct;131(10):2026-2032.
24. Dong Y, Speer CP. The role of *Staphylococcus epidermidis* in neonatal sepsis: guarding angel or pathogenic devil? *Int J Med Microbiol* 2014 Jul;304(5-6):513-520.
25. Patel JD, Ebert M, Ward R, et al. *S. epidermidis* biofilm formation: effects of biomaterial surface chemistry and serum proteins. *J Biomed Mater Res A* 2007 Mar 1;80(3):742-751.
26. Hemels MA, van den Hoogen A, Verboon-Macielek MA, et al. Prevention of neonatal late-onset sepsis associated with the removal of percutaneously inserted

central venous catheters in preterm infants. *Pediatr Crit Care Med* 2011 Jul;12(4):445-448.

27. Masi AC, Stewart CJ. The role of the preterm intestinal microbiome in sepsis and necrotising enterocolitis. *Early Hum Dev* 2019 Nov;138:104854.

28. Berlak N, Shany E, Ben-Shimol S, et al. Late onset sepsis: comparison between coagulase-negative staphylococci and other bacteria in the neonatal intensive care unit. *Infect Dis (Lond)* 2018 Oct;50(10):764-770.

29. Dritsakou K, Liosis G, Gioni M, et al. CRP levels in extremely low birth weight (ELBW) septic infants. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2015 Jan;28(2):237-239.

30. Ehl S, Gering B, Bartmann P, Hogel J, Pohlandt F . C-reactive protein is a useful marker for guiding duration of antibiotic therapy in suspected neonatal bacterial infection. *Pediatrics* 1997;99:216–21

31. Khashu M, Osiovič H, Henry D, et al. Persistent bacteremia and severe thrombocytopenia caused by coagulase-negative *Staphylococcus* in a neonatal intensive care unit. *Pediatrics* 2006 Feb;117(2):340-348.

32. Dimitriou G, Fouzas S, Giormezis N, et al. Clinical and microbiological profile of persistent coagulase-negative staphylococcal bacteraemia in neonates. *Clin Microbiol Infect* 2011 Nov;17(11):1684-1690.
33. Furuichi M, Miyairi I. Risk factors for persistent bacteremia in infants with catheter-related bloodstream infection due to coagulase-negative *Staphylococcus* in the neonatal intensive care unit. *J Infect Chemother* 2016 Dec;22(12):785-789.
34. Osaki S, Kikuchi K, Moritoki Y, et al. Distinguishing coagulase-negative *Staphylococcus* bacteremia from contamination using blood-culture positive bottle detection pattern and time to positivity. *J Infect Chemother* 2020 Mar 2. pii: S1341-321X(20)30045-3.
35. Hebeisen UP, Atkinson A, Marschall J, et al. Catheter-related bloodstream infections with coagulase-negative staphylococci: are antibiotics necessary if the catheter is removed? *Antimicrob Resist Infect Control* 2019 Jan 29;8:21.
36. Mermel LA, Allon M, Bouza E, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009 Jul 1;49(1):1-45.
37. Hsieh EM, Hornik CP, Clark RH, et al. Medication use in the neonatal intensive care unit. *Am J Perinatol* 2014;31:811–21.

38. Mukhopadhyay S, Sengupta S, Puopolo KM. Challenges and opportunities for antibiotic stewardship among preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2019 May;104(3):F327-F332.
39. Rueda MS, Calderon-Anyosa R, Gonzales J, et al. Antibiotic Overuse in Premature Low Birth Weight Infants in a Developing Country. *Pediatr Infect Dis J* 2019 Mar;38(3):302-307.
40. Hemels MA, van den Hoogen A, Verboon-Maciolek MA, et al. Shortening the antibiotic course for the treatment of neonatal coagulase-negative staphylococcal sepsis: fine with three days? *Neonatology* 2012;101(2):101-105.
41. Linder N, Lubin D, Hernandez A, et al. Duration of vancomycin treatment for coagulase-negative *Staphylococcus* sepsis in very low birth weight infants. *Br J Clin Pharmacol* 2013 Jul;76(1):58-64.
42. Alshaikh B, Yee W, Lodha A, et al. Coagulase-negative staphylococcus sepsis in preterm infants and long-term neurodevelopmental outcome. *J Perinatol* 2014 Feb;34(2):125-129.
43. Anderson-Berry A, Brinton B, Lyden E, et al. Risk factors associated with development of persistent Coagulase-negative staphylococci bacteremia in the neonate and associated short-term and discharge morbidities. *Neonatology* 2011;99:23-31.

44. Isaacs D. Australasian Study Group For Neonatal Infections. A ten year, multicentre study of coagulase negative staphylococcal infections in Australasian neonatal units. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2003;88:F89-93.

BIJLAGE 1

Gegevens uit Nederland inventarisatie februari 2018:

- Ongecompliceerde CONS 3 dagen en anders 7 dagen

WKZ, ISALA, LUMC, AMC, Veldhoven

- Tot 3 dagen na verwijderen bron, anders 7 dagen

Radboud, VU

- Lijn uit en kind herstelt dan eerder staken, anders 7 dagen:

UMCG

- CVL uit: dan 5-7 dagen, CVL in: dan BK herhalen en tot 7 dagen na negatieve BK
doorbehandelen:

MUMC

- 7 dagen:

ErasmusMC

- 7 dagen

2) neonate and late-onset sepsis

407 hits

0 RCT's

0 prospectieve studies

- Up to date: 7-14 dagen (algemeen)

- Redbook: 3-5 dagen als bron verwijderd en kliniek/lab hersteld bij immunocompetent host, bij immunocompromised host 7-10 dagen.

- IDSA guideline: 5-7 dagen als catheter uit, *suggestie*: geen AB als catheter uit bij pediatrische patienten en patient niet zo ziek

- Kinderswab: 7 dagen. Bij verwijderen van de bron (lijn, infuus), klinisch opknappen en geen tekenen van on-going sepsis (zoals bijv. trombocytopenie, oplopend CRP) kunnen antibiotica eerder gestaakt worden.