

CHOOSING WISELY

Choosing Wisely: Antibiotika u novorozenců a délka jejich podávání

Odborný cyklus Česko-slovenské pediatrie podle doporučení Evropské akademie pediatrie

Choosing Wisely: Antibiotics in neonates and the duration of their administration

A professional series of Czech and Slovak paediatrics based on the recommendations of the European Academy of Paediatrics

Tomáš Matějsek, Veronika Pokorná

Dětská klinika,
Lékařská fakulta, Univerzita
Karlova v Hradci Králové
a Fakultní nemocnice
Hradec Králové

SOUHRN

Matějsek T, Pokorná V. Choosing Wisely: Antibiotika u novorozenců a délka jejich podávání. Odborný cyklus Česko-slovenské pediatrie podle doporučení Evropské akademie pediatrie

Doporučení iniciativy Choosing Wisely Evropské akademie pediatrie se zaměřují na racionální používání antibiotik u novorozenců, zejména na omezení jejich nadužívání a zkrácení délky podávání. Tento článek kriticky analyzuje důkazní základnu dvou klíčových principů: nezahajovat antibiotickou léčbu u asymptomatických donošených a „late preterm“ novorozenců bez klinických známek sepse a ukončit empirickou léčbu do 36–48 hodin při negativní hemokultuře a příznivém klinickém stavu. Diskutovány jsou limity diagnostiky, včetně interpretace hemokultury, a faktory ovlivňující klinické rozhodování. Součástí je také rozbor praktických aspektů implementace, včetně komunikačních strategií a organizačních překážek. Současné důkazy podporují bezpečnost a racionalitu těchto doporučení v běžné klinické praxi.

Klíčová slova: novorozenec, časná novorozenecká seps, antibiotická terapie, délka léčby, hemokultura, antibiotic-ký stewardship, Choosing Wisely

SUMMARY

Matějsek T, Pokorná V. Choosing Wisely: Antibiotics in neonates and the duration of their administration. A professional series of Czech and Slovak paediatrics based on the recommendations of the European Academy of Paediatrics

The European Academy of Paediatrics Choosing Wisely recommendations focus on rational antibiotic use in neonates, aiming to reduce overuse and shorten treatment duration. This article critically analyses the evidence supporting two key principles: avoiding antibiotic therapy in asymptomatic term and late preterm neonates without clinical signs of sepsis, and discontinuing empiric antibiotics within 36–48 hours in the presence of a negative blood culture and favourable clinical course. Limitations of current diagnostic approaches, including blood culture interpretation, and factors influencing clinical decision-making are discussed. Practical aspects of implementation are also addressed, including communication strategies and organisational barriers. Current evidence supports the safety and rationale of these recommendations in routine neonatal practice.

Key words: neonate, early-onset sepsis, antibiotic therapy, treatment duration, blood culture, antibiotic stewardship, Choosing Wisely

Korespondující autor:

MUDr. Tomáš Matějsek, Ph.D.
Dětská klinika, Lékařská fakulta v Hradci Králové UK a FN Hradec Králové
Sokolská 581
500 05 Hradec Králové
tomas.matejek@fnhk.cz

Nepředepisujte antibiotika novorozencům bez klinických příznaků sepsse

U asymptomatických donošených a „late-preterm“ novorozenců s rizikovými faktory je bezpečnější volbou jejich pečlivé klinické sledování, které umožňuje adekvátní a včasné odhalení sepsse a zároveň snižuje riziko zbytečných nežádoucích účinků spojených s podáváním antibiotik.

Co je známo o používání antibiotik u novorozenců:

- Časná novorozenecká sepsse je vzácné, avšak život ohrožující onemocnění, a proto existuje riziko, že bude nadhodnocována a léčena častěji, než je skutečně nutné. Antibiotika jsou nejčastěji předepisovanými léky na novorozeneckých odděleních.
- Podávání antibiotik v raném věku narušuje vyvíjející se mikrobiom, což může v pozdějším věku přispívat k rozvoji řady onemocnění včetně cukrovky, obezity, zánětlivých střevních onemocnění, astmatu a alergií. Je ale také spojeno s odloučením matky a novorozence, delší dobou pobytu v nemocnici a sníženou mírou kojení.
- Zbytečné užívání antibiotik je rovněž spojeno s nežádoucími dopady na zdraví pacientů a se vznikem multirezistentních organismů.

Jak mluvit s pacienty a s rodiči o používání antibiotik u novorozenců:

- Vyvarování se zbytečnému podávání antibiotik je bezpečné a má pro vaše dítě mnoho výhod:
 - Více času stráveného v blízkosti rodičů.
 - Lepší vývoj bakteriální flóry.
 - Větší volnost v pohybu a zkoumání okolí.
- Pečlivé pozorování zabrání přehlédnutí příznaků závažné infekce.



#Antibiotika u novorozenců

Obr. 1: Racionální indikace antibiotické léčby u novorozenců bez klinických příznaků sepsse. Doporučení iniciativy Choosing Wisely zaměřené na racionální indikaci antibiotické léčby u novorozenců. U asymptomatických novorozenců bez klinických známek sepsse je preferováno pečlivé klinické sledování před empirickým podáním antibiotik.

ÚVOD

Iniciativa Choosing Wisely, původně vzniklá v USA, si klade za cíl podporovat racionální, důkazy podloženou a zároveň bezpečnou zdravotní péči prostřednictvím identifikace postupů, které jsou často nadužívány nebo mají omezený přínos pro pacienta.⁽¹⁾ Evropská akademie pediatrie (EAP) publikovala v roce 2023 vlastní soubor doporučení přizpůsobený evropskému prostředí, který zahrnuje mimo jiné i oblast neonatologie.⁽²⁾

V oblasti novorozenecké péče se tato doporučení zaměřují na racionální používání antibiotik, a to jak z hlediska jejich indikace, tak délky podávání. Konkrétně formulují dvě klíčová sdělení: A) nepodávat antibiotika donošeným a „late preterm“ novorozencům bez klinických známek sepsse, přičemž za bezpečnější se považuje jejich klinické sledování, které umožňuje adekvátní a včasné odhalení sepsse a zároveň snižuje riziko zbytečných nežádoucích účinků spojených s podáváním antibiotik (obrázky 1 a 2) B) nepokračovat v antibiotické léčbě déle než 36 až 48 hodin u asymptomatického novorozence s negativní hemokulturou (obrázek 2). Tato

doporučení vycházejí z poznání, že časná novorozenecká sepsse je sice závažné, ale relativně vzácné onemocnění, zatímco antibiotika patří k nejčastěji podávaným lékům v neonatologii. Nadměrná expozice antibiotikům je přitom spojena nejen s rozvojem antimikrobiální rezistence, ale i s narušením vyvíjejícího se mikrobiomu a potenciálními dlouhodobými zdravotními důsledky, včetně zvýšeného rizika metabolických a imunologických onemocnění.⁽²⁾ Z klinického hlediska má navíc zbytečné podávání antibiotik bezprostřední dopady na novorozence i rodinu, včetně separace dítěte od matky, prodloužení hospitalizace a snížení míry kojení.⁽²⁾

Cílem tohoto článku je kriticky analyzovat uvedená doporučení EAP Choosing Wisely, zhodnotit jejich důkazní základnu a diskutovat jejich aplikovatelnost v podmínkách současné neonatologické praxe, včetně identifikace možných překážek jejich implementace.

Bez jasného podezření na přítomnost bakteriální infekce nepokračujte v antibiotické léčbě při podezření na novorozeneckou sepsi déle než 36-48 hodin

Zlatým standardem diagnostiky novorozenecké sepse je hemokultura.

Co je známo o podávání antibiotik novorozencům:

- Empirická antibiotická terapie se podává až do potvrzení negativního výsledku hemokultury.
- Vzhledem k tomu, že hodnocení novorozenecké sepse a podávání antibiotik se často zahajuje na základě nespecifických příznaků či diskrétních změn stavu, je u novorozenců s krátce trvajících příznaky nezbytné rychlé zjištění negativní hemokultury a následné přerušení antibiotické léčby.
- Současná doporučení uvádějí, že v případě asymptomatického pacienta s negativní hemokulturou by měla být antibiotická léčba podávána maximálně 36 hodin.
- Podávání antibiotik v raném věku narušuje vyvíjející se mikrobiom, což může v pozdějším věku přispívat k rozvoji řady onemocnění včetně cukrovky, obezity, zánětlivých střevních onemocnění, astmatu a alergií.
- Léčba novorozenců antibiotiky je spojena s odloučením matky od novorozence, delší dobou pobytu v nemocnici a nižší mírou kojení.

Jak mluvit s pacienty a s rodiči o používání antibiotik u novorozenců:

- Vyvarování se nadbytečnému podávání antibiotik je bezpečné a má pro vaše dítě výhody:
 - Více času stráveného v blízkosti rodičů.
 - Lepší vývoj bakteriální flóry.
 - Nepřítomnost kanyly znamená pro dítě větší svobodu pohybu a umožňuje lepší motorické zkoumání okolí.
- Pokud si nejsme jisti, že se jedná o bakteriální infekci, rizika použití nitrožilního vstupu převažují nad jejich potenciálním přínosem. Mezi rizika patří poškození kůže v důsledku komplikací souvisejících s katétretem nebo rozvoj bakteriální rezistence.

#Doba podávání antibiotik novorozencům

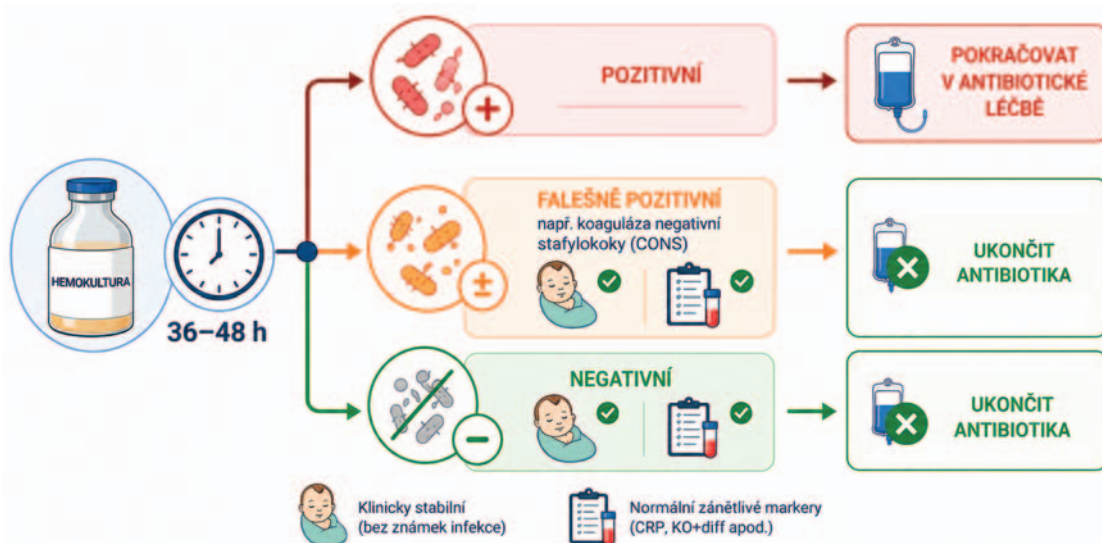


Obr. 2: Doporučená délka empirické antibiotické léčby u novorozenců se suspektní sepsí. Doporučení iniciativy Choosing Wisely pro racionální délku empirické antibiotické léčby u novorozenců. Při negativním výsledku hemokultury a nepřítomnosti klinických známek infekce je doporučeno antibiotickou léčbu ukončit do 36–48 hodin.

ZAHAJOVÁNÍ ANTIBIOTICKÉ TERAPIE U DONOŠENÝCH A „LATE PRETERM“ NOVOROZENCŮ

Časná novorozenecká seps (EOS – early-onset seps) je závažné, avšak u donošených a „late preterm“ novorozenců relativně vzácné onemocnění. Ve velké mezinárodní studii AENEAS (Analysis of Antibiotic Exposure and Early-Onset Neonatal Sepsis) byla incidence kultivačně prokázané EOS 0,49 na 1000 živě narozených a mortalita spojená s EOS 3,20 %.^(3,4) Toto nízké populační riziko však nelze zaměňovat za nulové riziko jednotlivce. Management novorozenců s podezřením na EOS proto musí být dostatečně citlivý, ale zároveň vyvážený, aby nevedl k rutinnímu nadužívání antibiotik u dětí bez klinických známek infekce. Dostupná data přitom ukazují výrazný nepoměr mezi skutečnou záteží EOS a antibiotickou expozicí. Ve stejné studii AENEAS připadlo na jeden případ EOS 58 léčených dětí a 273 antibiotických dnů, což autoři interpretují jako nepřiměřenou expozici antibiotikům v časném postnatálním období.⁽³⁾ Tento nepoměr souvisí s omezenou specificitou standardně

používaných biomarkerů⁽⁵⁾ a s přístupem založeným převážně na rizikových faktorech, který je spojen s nadměrným vyšetřováním a léčbou novorozenců bez probíhající infekce.^(6,7) V praxi je tento postup pravděpodobně podporován především obavou z přehlédnutí vzácné, ale závažné infekce, nízkou tolerancí klinické nejistoty, rozdílnou zkušeností personálu s observačním přístupem a organizační náročností strukturovaného sledování v prvních hodinách života. Tento závěr nepřímě podporují i intervenční studie zaměřené na antibiotický stewardship, které ukazují, že přístup kombinující rizikové faktory s klinickým stavem novorozence umožňuje významnou redukci antibiotické léčby (o více než polovinu), aniž by došlo ke zvýšení morbidit, mortality nebo výskytu přehlédnuté sepse.^(8–10) Praktickým příkladem takového individualizovaného přístupu je Neonatal Early-Onset Sepsis Calculator, který propojuje intrapartální rizikové faktory s klinickým stavem novorozence.⁽¹⁰⁾ Doporučený postup České neonatologické společnosti pro infekce způsobené *Streptococcus agalactiae* (GBS) je s principy doporučení EAP kompatibilní, protože u asymptomatických novorozenců nevede k rutinnímu podávání antibiotik pouze



Obr. 3: Rozhodovací schéma ukončení empirické antibiotické léčby u novorozenců. Výsledek hemokultury po 36–48 hodinách představuje klíčový rozhodovací bod pro další vedení antibiotické léčby. Při pozitivním nálezů je indikováno pokračování antibiotické terapie. V případě falešně pozitivního nálezů (např. koaguláza negativní stafylokoky (CONS)) nebo negativní hemokultury lze antibiotickou léčbu ukončit, pokud je novorozenec klinicky stabilní a laboratorní známky zánětu jsou negativní. Tento přístup odpovídá současným doporučením pro racionální používání antibiotik v neonatologii.

na základě rizikového faktoru a umožňuje klinické sledování či individualizované hodnocení rizika.⁽¹¹⁾ Jeho rozsah je však užší, protože je primárně zaměřen na prevenci a management GBS infekce, nikoliv na celý diagnosticko-terapeutický algoritmus EOS.

Souhrnně lze konstatovat, že doporučení EAP, které nedoporučuje rutinní podávání antibiotik u novorozenců bez klinických známek seps, je plně obhajitelné na základě současných důkazů a představuje bezpečný a racionální přístup k péči o tuto skupinu novorozenců.

UKONČOVÁNÍ ANTIBIOTICKÉ TERAPIE U DONOŠENÝCH A „LATE PRETERM“ NOVOROZENCŮ

EAP doporučení týkající se délky podávání antibiotik u novorozenců staví rozhodnutí o ukončení empirické léčby primárně na negativním výsledku hemokultury, která je považována za zlatý standard diagnostiky novorozenecké seps. Tento přístup je racionální, jeho interpretace je však limitována několika zásadními faktory.

Častou klinickou situací je zahájení antibiotické léčby na základě rizikových faktorů nebo nespecifických příznaků, po kterém se novorozenec klinicky stabilizuje a laboratorní nálezy, včetně hemokultury, zůstávají negativní. Přesto v těchto případech často dochází k neodůvodněnému prodlužování léčby nad rámec „rule-out“ přístupu, tedy strategie, při níž je antibiotická léčba zahájena empiricky při podezření na časnou novorozeneckou sepsi, avšak při nepřítomnosti klinických příznaků infekce a negativních laboratorních výsledcích včetně hemokultury je v krátkém časovém horizontu, obvykle do 36–48 hodin, bezpečně

ukončena.^(7,12) Ve studii AENEAS⁽³⁾ byla mediánová délka léčby u novorozenců bez potvrzené infekce 4 dny (IQR 3–6), což potvrzuje systematické překračování doporučené délky léčby, jak uvádí i Stocker a kol.⁽¹³⁾ Dalším zásadním limitem je fenomén „culture-negative seps“, tedy stav, kdy má novorozenec klinické nebo laboratorní známky seps, ale hemokultura zůstává negativní. Tento stav je relativně častý a může zahrnovat jak sepsi nezachycenou hemokulturou, tak neinfekční stavy imitující sepsi.⁽¹⁴⁾ Interpretaci hemokultury navíc komplikuje i riziko falešně pozitivních výsledků, nejčastěji v důsledku kontaminace při odběru, typicky způsobené koaguláza negativními stafylokoky (CONS). Jejich výskyt se v neonatologických studiích pohybuje přibližně v jednotkách procent, obvykle kolem 1–5 %, a je zásadně ovlivněn kvalitou odběrového procesu, kdy při nedodržení správné aseptické techniky může být vyšší.^(15,16) Tyto nálezy mohou vést k nesprávné diagnóze seps a zbytečné prodloužení antibiotické léčby, zejména v případě CONS, které se jako původce u EOS uplatňují zcela výjimečně,⁽¹⁷⁾ a proto je vždy nutné pečlivě zvažovat jejich klinickou relevanci.

Senzitivita hemokultury je výrazně ovlivněna objemem odebrané krve a bakteriální náloží. U novorozenců je koncentrace bakterií často nízká (udáváno i pod 4 CFU/ml) a nedostatečný objem vzorku může vést k falešně negativním výsledkům.⁽¹⁸⁾ Adekvátní objem (alespoň 2 ml) je proto klíčový pro spolehlivou interpretaci výsledku.^(14,19,20) Dosažení tohoto objemu je v neonatologické praxi ve většině případů realizovatelné.⁽²¹⁾ Důležitým aspektem interpretace hemokultury je také čas do její pozitivitivity. Data ukazují, že většina patogenů časně novorozenecké seps je detekována v průběhu prvních 24–36 hodin inkubace a pravděpodobnost pozitivitivity po 48 hodinách je nízká, zejména u gram-negativních bakterií.^(12,22) Tento fakt podporuje koncept

časné revize antibiotické léčby, avšak pouze za předpokladu správně provedeného odběru a odpovídajícího klinického stavu novorozence.

Z těchto důvodů nelze hemokulturu – ať již negativní, nebo pozitivní – interpretovat izolovaně. Ukončení antibiotické léčby po 36–48 hodinách je obhajitelné pouze tehdy, pokud výsledek hemokultury odpovídá klinickému stavu novorozence, laboratorní nálezy nepodporují infekci a není přítomno podezření na jiný zdroj infekce (obr. 3).

KOMUNIKAČNÍ DOPORUČENÍ A PRAKTICKÉ PŘEKÁŽKY

Komunikace s rodiči je klíčová pro bezpečnou implementaci racionální antibiotické strategie. Nezahájení nebo časné ukončení antibiotik může být vnímáno jako rizikové rozhodnutí. Je proto nutné zdůraznit, že pečlivé klinické sledování představuje aktivní a bezpečný postup. V komunikaci je vhodné akcentovat konkrétní přínosy pro novorozence, zejména menší zátěž léčbou, zachování přirozeného vývoje a možnost časnějšího kontaktu s rodiči. Transparentní vysvětlení postupu a jeho pravidelné přehodnocování zvyšují důvěru rodičů a snižují tlak na neindikovanou léčbu.

Implementace těchto doporučení je v praxi limitována především obavou z přehlédnutí sepse a s tím spojeným defenzivním přístupem. Významnou roli hraje také variabilita klinického hodnocení novorozence, která může souviset s rozdílnou úrovní zkušeností zdravotnického personálu.

Další překážkou je kvalita diagnostického procesu, zejména odběr hemokultury s adekvátním objemem krve, který zásadně ovlivňuje její výtěžnost. Organizační faktory, jako je dostupnost strukturovaného monitorování v prvních hodinách života, mohou rovněž ovlivnit rozhodování o délce antibiotické léčby. Úspěšná implementace proto vyžaduje standardizaci postupů, cílenou edukaci personálu a aktivní podporu antibiotického stewardshipu.

ZÁVĚR

Doporučení EAP Choosing Wisely týkající se antibiotické léčby u novorozenců představují racionální a klinicky bezpečný rámec pro omezení zbytečné antibiotické expozice v časném postnatálním období. U asymptomatických donorů a „late preterm“ novorozenců s rizikovými faktory je preferovaným postupem pečlivé klinické sledování před rutinním zahájením antibiotik. Pokud je empirická léčba zahájena, měla by být u klinicky stabilního novorozence s negativní hemokulturou a bez laboratorních známek infekce aktivně revidována a zpravidla ukončena do 36–48 hodin. Klíčovou podmínkou bezpečné implementace je správně nastavený lokální postup zahrnující strukturovanou observaci, kvalitní odběr hemokultury, adekvátní interpretaci laboratorních nálezů a pravidelné přehodnocení klinického stavu. Současné důkazy proto podporují oba hlavní principy: antibiotika u novorozenců nezahajovat zbytečně a neprodlovat je bez jasného podezření na bakteriální infekci. |

LITERATURA

- Levinson W, Born K, Wolfson D. Choosing Wisely campaigns: a work in progress. *JAMA* 2018; 319(19): 1975–1976.
- European Academy of Paediatrics. Choosing Wisely 2025. Dostupné na: <https://eapaediatrics.eu/choose-wisely/>
- Giannoni E, Dimopoulou V, Klingenberg C, et al. Analysis of antibiotic exposure and early-onset neonatal sepsis in Europe, North America, and Australia. *JAMA Netw Open* 2022; 5(11): e2243691.
- Stocker M, Rosa-Mangeret F, Agyeman PKA, et al. Management of neonates at risk of early onset sepsis: a probability-based approach and recent literature appraisal: update of the Swiss national guideline of the Swiss Society of Neonatology and the Pediatric Infectious Disease Group Switzerland. *Eur J Pediatr* 2024; 183(12): 5517–5529.
- van Leeuwen LM, Fourie E, van den Brink G, et al. Diagnostic value of maternal, cord blood and neonatal biomarkers for early-onset sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* 2024; 30(7): 850–857.
- Berardi A, Buffagni AM, Rossi C, et al. Serial physical examinations, a simple and reliable tool for managing neonates at risk for early-onset sepsis. *World J Clin Pediatr* 2016; 5(4): 358–364.
- Hooven TA, Randis TM, Polin RA. What's the harm? Risks and benefits of evolving rule-out sepsis practices. *J Perinatol* 2018; 38(6): 614–622.
- Goel N, Cannell S, Davies G, et al. Implementation of an adapted Sepsis Risk Calculator algorithm to reduce antibiotic usage in the management of early onset neonatal sepsis: a multicentre initiative in Wales, UK. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2022; 107(3): 303–310.
- Gannon J, Strunk T, Friesen N, Saw C. Neonatal early-onset sepsis calculator: impact on antibiotic use in a level II neonatal unit in Western Australia. *Pediatr Neonatol* 2024; 65(1): 71–75.
- Kuzniewicz MW, Escobar GJ, Forquer H, et al. Update to the neonatal early-onset sepsis calculator utilizing a contemporary cohort. *Pediatrics* 2024; 154(4).
- Česká neonatologická společnost ČLS JEP. Doporučený postup k profylaxi a léčbě infekcí vyvolaných *Streptococcus agalactiae* (GBS) 2020. Dostupné na: https://cneos.cz/wp-content/uploads/2022/08/GBS_Infekce_2020.pdf
- Ur Rehman Durrani N, Rochow N, Alghamdi J, et al. Minimum duration of antibiotic treatment based on blood culture in rule out neonatal sepsis. *Pediatr Infect Dis J* 2019; 38(5): 528–532.
- Stocker M, Klingenberg C, Navér L, et al. Less is more: antibiotics at the beginning of life. *Nat Commun* 2023; 14(1): 2423.
- Cantey JB, Prusakov P. A proposed framework for the clinical management of neonatal „culture-negative“ sepsis. *J Pediatr* 2022; 244: 203–211.
- Hamilton LF, Gillett HE, Smith-Collins A, Davis JW. A sterile collection bundle intervention reduces the recovery of bacteria from neonatal blood culture. *Biomed Hub* 2018; 3(1): 1–7.
- Allen E, Cavallaro A, Keir AK. A quality improvement initiative to reduce blood culture contamination in the neonatal unit. *Pediatr Qual Saf* 2021; 6(3): e413.
- Shane AL, Sánchez PJ, Stoll BJ. Neonatal sepsis. *Lancet* 2017; 390(10104): 1770–1780.
- Schelonka RL, Chai MK, Yoder BA, et al. Volume of blood required to detect common neonatal pathogens. *J Pediatr* 1996; 129(2): 275–8.
- Miller JM, Binnicker MJ, Campbell S, et al. Guide to utilization of the microbiology laboratory for diagnosis of infectious diseases: 2024 update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society for Microbiology (ASM). *Clin Infect Dis* 2024.
- Pokorná V, Ryšková L, Matějka T. *Staphylococcus aureus* jako původce novorozeneckých infekcí. *Pediatric pro praxi* 2025; 26(3): 166–170.
- Woodford EC, Dhudasia MB, Puopolo KM, et al. Neonatal blood culture inoculant volume: feasibility and challenges. *Pediatr Res* 2021; 90(5): 1086–1092.
- Kuzniewicz MW, Mukhopadhyay S, Li S, et al. Time to positivity of neonatal blood cultures for early-onset sepsis. *Pediatr Infect Dis J* 2020; 39(7): 634–640.