Κεφάλαιο 8

ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΩΝ ΝΕΟΓΝΙΚΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ

Δέσποινα Γκέντζη

1. Νεογνικές λοιμώξεις - ορισμός

Ως νεογνικές λοιμώξεις ορίζονται οι λοιμώξεις που εκδηλώνονται μέσα στις πρώτες 28 ημέρες ζωής (νεογνική περίοδος). Ανάλογα με τον τρόπο μετάδοσης, οι νεογνικές λοιμώξεις διακρίνονται σε:

1. Συγγενείς: διαπλακουντιακή μετάδοση που προϋποθέτει κλινική ή υποκλινική λοίμωξη της μητέρας κατά την κύηση.
2. Περιγεννητικές: συμβαίνουν με κάθετη μετάδοση από τη μητέρα λίγο πριν ή κατά τη διάρκεια του τοκετού.
3. Λοιμώξεις μετά τη γέννηση (postnatal): εδώ αναφερόμαστε κυρίως στις ενδονοσοκομειακές, δηλαδή στις εντοπισμένες ή γενικευμένες λοιμώξεις που μεταδίδονται στο νεογνό κατά τη διάρκεια της νοσηλείας του στη Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών (ΜΕΝΝ) και εκδηλώνονται ως επί το πλείστον 48-72 ώρες μετά την εισαγωγή στη ΜΕΝΝ. Σε αυτές συμπεριλαμβάνονται οι λοιμώξεις κεντρικού καθετήρα (central line associated bloodstream infections), οι ουρολοιμώξεις σχετιζόμενες με ουροκαθετήρα (catheter associated urinary tract infections) και οι λοιμώξεις κατώτερου αναπνευστικού (health care associated pneumonia).

Ανάλογα με την ηλικία εκδήλωσής τους, οι νεογνικές λοιμώξεις διακρίνονται σε:

1. Πρώιμης έναρξης νεογνική σήψη (ΠΕΝΣ). Για την ΠΕΝΣ στη βιβλιογραφία αναφέρονται διαφορετικοί ορισμοί. Οι επιδημιολόγοι ορίζουν την ΠΕΝΣ ως λοίμωξη με θετική καλλιέργεια αίματος ή εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ΕΝΥ) τις πρώτες 72 ώρες από τη γέννηση. Το Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων των ΗΠΑ (CDC) ορίζει την ΠΕΝΣ από β-αιμολυτικό στρεπτόκοκκο ομάδας Β ως λοίμωξη με το μικροοργανισμό, με θετική καλλιέργεια αίματος ή ΕΝΥ τις πρώτες 7 ημέρες της ζωής.
2. Όψιμης έναρξης νεογνική σήψη (ΟΕΝΣ) ορίζεται η λοίμωξη με θετική καλλιέργεια αίματος ή εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ΕΝΥ) μετά τις 72 ώρες από τη γέννηση.

Τα πρόωρα νεογνά (<37 εβδομάδες κύησης) και κυρίως τα νεογνά με πολύ χαμηλό (<1500 γραμμάρια) ή εξαιρετικά χαμηλό βάρος γέννησης (<1000 γραμμάρια) που νοσηλεύονται σε ΜΕΝΝ, βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για αποικισμό και σοβαρή λοίμωξη από ανθεκτικά ή/και πολυανθεκτικά νοσοκομειακά στελέχη της χλωρίδας της ΜΕΝΝ, λόγω των καθετήρων και των ενδοαγγειακών γραμμών, των χειρουργικών επεμβάσεων, της ολικής παρεντερικής διατροφής, της παρατεταμένης νοσηλείας, και της συχνά παρατεταμένης διασωλήνωσης και χορήγησης αντιβιοτικών (παράγοντες κινδύνου) στα οποία υποβάλλονται. Κομβικό ρόλο για την πρόληψη και τον έλεγχο της διασποράς νοσοκομειακών λοιμώξεων μέσα στις ΜΕΝΝ έχει η αυστηρή εφαρμογή των μέτρων υγιεινής και κυρίως, η σωστή και συχνή υγιεινή των χεριών.

2. Νεογνική σήψη - μηνιγγίτιδα

Η σήψη αποτελεί εκδήλωση πρωτοπαθούς βακτηριαιμίας χωρίς εμφανή εστία λοίμωξης. Συνήθως η διάγνωση τίθεται επί κλινικής υποψίας λοίμωξης και ευρημάτων συστηματικής απάντησης (ταχυκαρδία, ταχύπνοια, υπερθερμία, υποθερμία) και επιβεβαιώνεται όταν οι καλλιέργειες αίματος είναι θετικές για την ανάπτυξη βακτηρίων. Η λοίμωξη μπορεί να επεκταθεί στις μήνιγγες ή άλλα όργανα σε ένα σημαντικό αριθμό νεογνών. Νεογνά με σήψη-μηνιγγίτιδα συνήθως έχουν ήπια, μη ειδικά κλινικά σημεία και συμπτώματα, τα οποία μπορεί να αποτελούν εκδήλωση και άλλων μη λοιμωδών νοσημάτων (μεταβολικές ή αιματολογικές διαταραχές, χειρουργικά νοσήματα), ή απουσία κλινικών ευρημάτων. Κύρια σημεία και συμπτώματα περιλαμβάνουν διαταραχές θερμορύθμισης, διέγερση, λήθαργο, ταχυκαρδία, ταχύπνοια, κυάνωση, άπνοιες, μειωμένη λήψη τροφής, αναγωγές, διάταση κοιλίας, μειωμένο αντανακλαστικό θηλασμού, ίκτερο και αυξημένες ανάγκες σε οξυγόνο προκειμένου για διασωληνωμένα νεογνά. Τα κλασικά ευρήματα που υποδηλώνουν συμμετοχή των μηνίγγων, όπως αυχενική δυσκαμψία, προπέτεια πηγής, σπασμοί και οπισθότονος, αποτελούν την εξαίρεση σε νεογνά με μηνιγγίτιδα.

2.1. Υπεύθυνα παθογόνα

Κύρια παθογόνα της ΠΕΝΣ ή μηνιγγίτιδας στη νεογνική ηλικία είναι ο β-αιμολυτικός στρεπτόκοκκος της ομάδας Β και τα αρνητικά κατά Gram *(Escherichia coli*, *Klebsiella pneumonia*). Άλλα σπανιότερα παθογόνα είναι τα ακόλουθα: *Listeria monocytogenes, Staphylococcus aureus* και άλλα Gram-αρνητικά εντεροβακτηριοειδή.
Η ΟΕΝΣ σε νεογνά που νοσηλεύονται σε ΜΕΝΝ συνήθως αποκτάται από το περιβάλλον. Οι πηκτάση-αρνητικοί σταφυλόκοκκοι (*Coagulase negative Staphylococci*, CONS) αντιπροσωπεύουν το συχνότερο αίτιο, και σχετίζονται κυρίως με την παρουσία ενδοαγγειακών συσκευών (ιδιαίτερα κεντρικών αγγειακών καθετήρων) στα νεογνά. Σε πρόωρα νεογνά που νοσηλεύονται σε ΜΕΝΝ, ειδικά όταν υπόκεινται σε επεμβατικές πράξεις ή φέρουν καθετήρες, υπάρχει επίσης κίνδυνος αποικισμού και εμφάνισης λοίμωξης από πολυανθεκτικά νοσοκομειακά στελέχη (*Pseudomonas aeruginosa, Enterobacter cloacae, Citrobacter freundii, Acinetobacter sp.*) όπως επίσης και από *Staphylococcus aureus* και *Candida sp*.

2.2. Θεραπεία

Όταν τίθεται η υποψία σήψης-μηνιγγίτιδας, επιβάλλεται η άμεση λήψη καλλιεργειών αίματος, ούρων και εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ΕΝΥ) και άμεση έναρξη εμπειρικής αγωγής σε όλες τις περιπτώσεις, χωρίς καθυστέρηση για τη λήψη των αποτελεσμάτων.
Ο συνδυασμός αμπικιλλίνης (για κάλυψη κατά στρεπτόκοκκου της ομάδας Β, λιστέριας, εντερόκοκκων, και πιθανόν κατά της *E. coli*) με μία αμινογλυκοσίδη (γενταμικίνη, αμικασίνη) (για κάλυψη κατά των περισσότερων εντεροβακτηριοειδών) αποτελεί τη θεραπεία εκλογής για την εμπειρική αντιμετώπιση της ΠΕΝΣ. Η επιλογή της αμινογλυκοσίδης πρέπει να βασίζεται στα δεδομένα αντοχής της συγκεκριμένης ΜΕΝΝ. Επί ευρημάτων από το ΕΝΥ συμβατών με μηνιγγίτιδα μπορεί να προστεθεί κεφοταξίμη. Η χρήση των κεφαλοσπορινών πρέπει να αποφεύγεται όταν δεν υπάρχει μηνιγγίτιδα, διότι σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο διεισδυτικής καντιντίασης ειδικά σε πρόωρα, πολύ χαμηλού βάρους γέννησης.
Για την ΟΕΝΣ στις ΜΕΝΝ προτείνεται η χορήγηση αντισταφυλοκοκκικού (είτε ημισυνθετικής πενικιλλίνης, όπως η κλοξακιλλίνη, είτε βανκομυκίνης) σε συνδυασμό με μια αμινογλυκοσίδη (γενταμικίνη, αμικασίνη), για κάλυψη κατά των περισσότερων εντεροβακτηριοειδών. Εναλλακτικά της αμινογλυκοσίδης, προτείνεται η πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη ή σπανιότερα η μεροπενέμη, ανάλογα με την επιδημιολογία των Gram-αρνητικών παθογόνων σε κάθε ΜΕΝΝ και τις αντοχές αυτών στα αντιμικροβιακά.
Αναφορικά με την κάλυψη για σταφυλόκοκκο σε κέντρα που γίνεται έλεγχος ρουτίνας για αποικισμό από ανθεκτικό στη μεθικιλλίνη *Staphylococcus aureus (methicillin-resistant Staphylococcus aureus,* MRSA*)* προτείνεται η χρήση ημισυνθετικής πενικιλλίνης έναντι της βανκομυκίνης, εάν το νεογνό δεν είναι πάσχον και δε έχει φορεία MRSA. Επί απομόνωσης πηκτάση-αρνητικών σταφυλόκοκκων χορηγείται βανκομυκίνη.

Οι ακριβείς δόσεις των ανωτέρω αντιμικροβιακών και το μεσοδιάστημα χορήγησης αυτών εξαρτώνται από την ηλικία κυήσεως, το βάρος γέννησης και την ημέρα ζωής του νεογνού. Η αρχική εμπειρική αγωγή τροποποιείται βάσει των αποτελεσμάτων των καλλιεργειών και του αντιβιογράμματος του υπεύθυνου μικροβίου που απομονώθηκε. Η διάρκεια της θεραπείας εξαρτάται από το παθογόνο και την ενδεχόμενη συμμετοχή από ΚΝΣ, καρδιά, οστά ή αρθρώσεις. Επί θετικής καλλιέργειας αίματος προτείνεται αγωγή 10 ημερών για τα περισσότερα παθογόνα. Επί αρνητικών καλλιεργειών αίματος αλλά ισχυρή κλινική υποψία νεογνικής σήψης συνιστάται διάρκεια αγωγής 5-7 ημερών. Επί αρνητικών καλλιεργειών αίματος και μη ισχυρής κλινικής υποψίας νεογνικής σήψης συνιστάται διακοπή των αντιβιοτικών 36-48 ώρες από την έναρξη χορήγησής τους.
Οι δόσεις των αντιμικροβιακών που χρησιμοποιούνται συχνότερα για την αντιμετώπιση των νεογνικών λοιμώξεων παραθέτονται στον **Πίνακα 1** και αφορούν σε τελειόμνα νεογνά. Οι δόσεις των αντιμικροβιακών για τα πρόωρα και τα νεογνά χαμηλού βάρους γέννησης αναγράφονται σε πιο ειδικά συγγράμματα νεογνολογίας.

Πίνακας 1: Δόσεις των συνηθέστερα χορηγούμενων αντιμικροβιακών σε τελειόμνα νεογνά ανάλογα με την ηλικία τους

Αντιμικροβιακό	**Ηλικία τελειόμνου νεογνού**	
	<7 ημέρες ζωής	**>7 ημέρες ζωής**
Αμπικιλλίνη	100 mg/kg/δόση, IV, ανά οκτάωρο (50 mg/kg/δόση, IV, ανά οκτάωρο, επί αποκλεισμού μηνιγγίτιδας)	75 mg/kg/δόση, IV, ανά εξάωρο (50 mg/kg/δόση, IV, ανά εξάωρο, επί αποκλεισμού μηνιγγίτιδας)
Γενταμικίνη	4 mg/kg/δόση, IV, ημερησίως	5 mg/kg/δόση, IV, ημερησίως
Αμικασίνη	15 mg/kg/δόση, IV, ημερησίως	18 mg/kg/δόση, IV, ημερησίως
Κλοξακιλλίνη	25-50 mg/kg/δόση, IV, ανά οκτάωρο	25-50 mg/kg/δόση, IV, ανά εξάωρο
Βανκομυκίνη*	Δόση εφόδου 20 mg/kg/δόση άπαξ, ακολούθως 15 mg/kg/δόση, 2 φορές την ημέρα (προϋπόθεση κρεατινίνη ορού < 0,7 mg/dL)	Δόση εφόδου 20 mg/kg/δόση άπαξ, ακολούθως 15 mg/kg/δόση, 2 φορές την ημέρα (προϋπόθεση κρεατινίνη ορού < 0,7 mg/dL)
Πιπερακιλλίνη/ Ταζομπακτάμη	100 mg/kg/δόση, IV, 2 φορές ημερησίως	100 mg/kg/δόση, IV, ανά οκτάωρο
Μεροπενέμη**	40 mg/kg/δόση, IV, ανά οκτάωρο 20-30 mg/kg/δόση, IV, ανά οκτάωρο (επί αποκλεισμού μηνιγγίτιδας και πολυανθεκτικών εντεροβακτηριοειδών)	40 mg/kg/δόση, IV, ανά οκτάωρο 20-30 mg/Kg/δόση, IV, ανά οκτάωρο (επί αποκλεισμού μηνιγγίτιδας και πολυανθεκτικών εντεροβακτηριοειδών)

** Η δόση της βανκομυκίνης τροποποιείται ανάλογα με τα ελάχιστα επίπεδα (trough) του φαρμάκου που πρέπει να λαμβάνονται πριν την τέταρτη δόση (όταν το φάρμακο έχει φτάσει σε steady state). Επί αδυναμίας επίτευξης των επιθυμητών επιπέδων trough (15 με 20 mg/L επί σοβαρών λοιμώξεων) μπορεί η βανκομυκίνη να χορηγηθεί σε συνεχή έγχυση.*

*** Η χρήση της μεροπενέμης πρέπει να περιορίζεται σε στοχευμένη θεραπεία επί απομόνωσης πολυανθεκτικών εντεροβακτηριοειδών. Σε ΜΕΝΝ με υψηλή επίπτωση πολυανθεκτικών εντεροβακτηριοειδών μπορεί να χρησιμοποιηθεί και ως εμπειρική αγωγή σε νεογνά βαρέως πάσχοντα, εν αναμονή των αποτελεσμάτων των καλλιεργειών αίματος.*

Σημειώνουμε επίσης τα ακόλουθα:

- Η κεφτριαξόνη δεν συνιστάται για χορήγηση στη νεογνική ηλικία, λόγω του κινδύνου εμφάνισης ικτέρου.
- Οι κεφαλοσπορίνες δεν χορηγούνται ως μονοθεραπεία, γιατί δεν δρουν κατά της λιστέριας και των εντεροκόκκων.

- Σε περίπτωση λοίμωξης από MRSA χορηγείται βανκομυκίνη.
- Σε περίπτωση μηνιγγίτιδας από σταφυλόκοκκο ευαίσθητο στις αντισταφυλοκοκκικές πενικιλλίνες, δεν χορηγείται βανκομυκίνη, επειδή αυτή δεν διαπερνά στο ΕΝΥ ικανοποιητικά. Στην περίπτωση αυτή χορηγείται μία αντισταφυλοκοκκική πενικιλλίνη.
- Επί υποψίας διεισδυτικής λοίμωξης από *Candida sp*, προστίθεται ιδανικά δεοξυχολική αμφοτερικίνη-Β. Εναλλακτικά χορηγείται λιποσωμική αμφοτερικίνη Β. Η διάρκεια αγωγής εξαρτάται από το χρόνο αρνητικοποίησης των καλλιεργειών αίματος και την ενδεχόμενη συμμετοχή από το ΚΝΣ ή την ύπαρξη ενδοκαρδίτιδας.
- Επί συνεχιζόμενων θετικών αιμοκαλλιεργειών, πρέπει να τίθεται η υποψία μη προφανούς εστίας λοίμωξης (π.χ. απόστημα, ξένο σώμα, ενδοκαρδίτιδα).

Προσοχή: Οι ενδοαγγειακοί καθετήρες συχνά αποτελούν πηγή λοιμώξεων σε νεογνά σε ΜΕΝΝ. Η αφαίρεσή τους συνιστάται επί εμμένουσας ή υποτροπιάζουσας βακτηριαμίας (από το ίδιο παθογόνο) και επι μυκηταιμίας από *Candida sp.*

3. Οστεομυελίτιδα - Σηπτική αρθρίτιδα

3.1. Κλινική εικόνα

Νεογνά με οστεομυελίτιδα ή σηπτική αρθρίτιδα μπορεί να εμφανίσουν εικόνα σήψης, όμως τις περισσότερες φορές έχουν ήπια, υποξεία κλινική εικόνα και απουσία ευρημάτων συστηματικής λοίμωξης και τοπικών ευρημάτων, όπως ερυθρότητα και θερμότητα. Υποψία για λοίμωξη οστού ή άρθρωσης πρέπει να τίθεται όταν υπάρχει εντοπισμένο άλγος κατά την αλλαγή της πάνας, περιορισμός της κίνησης, πλήρης έλλειψη κινητικότητας (ψευδοπαράλυση) και ανταλγική θέση του άκρου.

3.2. Θεραπεία

Η εμπειρική θεραπεία περιλαμβάνει αντισταφυλοκοκκική πενικιλλίνη (δικλοξακιλλίνη ή κλοξακιλλίνη) σε συνδυασμό με αμινογλυκοσίδη ή κεφοταξίμη. Επί υποψίας MRSA της κοινότητας ή σε φορεία MRSA χορηγείται και βανκομυκίνη. Η διάρκεια της θεραπείας είναι 4-6 εβδομάδες σε περίπτωση οστεομυελίτιδας, 3-4 εβδομάδες σε περίπτωση σηπτικής αρθρίτιδας και >4 εβδομάδες σε περίπτωση σηπτικής αρθρίτιδας ισχίου.

4. Νεκρωτική εντεροκολίτιδα

Εμφανίζεται κυρίως σε πρόωρα και νεογνά χαμηλού βάρους γέννησης που νοσηλεύονται σε ΜΕΝΝ ή σε τελειόμηνα νεογνά με κυανωτική συγγενή καρδιοπάθεια, πολυκυτταραιμία και περιγεννητική ασφυξία.

4.1. Αίτια - Παθογένεια

Δεν υπάρχει αιτιολογική συσχέτιση με συγκεκριμένο παθογόνο. Η εμφάνιση της νόσου απαιτεί βλάβη και ισχαιμία του εντερικού βλεννογόνου και επακόλουθη διήθηση του εντερικού βλεννογόνου από εντεροβακτηριοειδή (*E. coli, K. pneumoniae, Enterobacter sp., Salmonella sp., Clostridioides difficile* κ.ά.) ή ιούς. Σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να ακολουθήσει συστηματική σηψαιμία.

4.2. Διάγνωση

Υποψία νεκρωτικής εντεροκολίτιδας τίθεται όταν στην κλινική εικόνα προέχουν γαστρεντερικά συμπτώματα όπως μετεωρισμός, χολώδεις έμετοι και αιματηρές κενώσεις. Η διάγνωση τίθεται όταν απεικονιστικά βρεθεί αέρας στο εντερικό τοίχωμα ή στην ηπατική πυλαία φλέβα (παθογνωμονικό εύρημα). Επίσης, ύπαρξη αέρα και υγρού στην περιτοναϊκή κοιλότητα και θετικές καλλιέργειες αίματος και περιτοναϊκού υγρού.

Αντιμετώπιση

- Άμεση διακοπή σίτισης, τοποθέτηση ρινογαστρικού σωλήνα.
- Χορήγηση αμπικιλλίνης, αμινογλυκοσίδης και μετρονιδαζόλης (κάλυψη αναερόβιων).
- Άμεση εκτίμηση από παιδοχειρουργό.
- Αυστηρή εφαρμογή της υγιεινής των χεριών και απομόνωση του ασθενούς.

5. Πνευμονία από χλαμύδια του τραχώματος

Απύρετη πνευμονία με αιφνίδια έναρξη βήχα και ταχύπνοια. Προσβάλλει περίπου το 10% των νεογνών μητέρων που είναι φορείς του παθογόνου. Θεραπεία εκλογής είναι η αζιθρομυκίνη (20 mg/kg/24ωρο x 1 x 3 ημέρες). Επίσης, ερυθρομυκίνη (50 mg/kg/24ωρο x 1 x 14 ημέρες - απαιτείται παρακολούθηση για υπερτροφική πυλωρική στένωση), η οποία όμως δεν κυκλοφορεί στην Ελλάδα.

6. Νεογνική επιπεφυκίτιδα

Κύρια αίτια επιπεφυκίτιδας στη νεογνική ηλικία είναι η χημική επιπεφυκίτιδα που οφείλεται σε τοπική χορήγηση νιτρικού αργύρου και το χλαμύδιο του τραχώματος. Πιο σπάνια αίτια αποτελούν ο χρυσίζων σταφυλόκοκκος, ο πνευμονιόκοκκος, ο γονόκοκκος, η ψευδομονάδα και ο ιός του απλού έρπητα.

Η διάγνωση της επιπεφυκίτιδας που οφείλεται στο χλαμύδιο του τραχώματος μπορεί να γίνει με χρώση κατά Gram και καλλιέργεια του εκκρίματος, ανίχνευση αντιγόνου και αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (PCR). Σε περίπτωση ανεύρεσης Gram-αρνητικού διπλόκοκκου, πρέπει να τίθεται η υποψία γενικευμένης γονοκοκκικής λοίμωξης και το νεογνό να εισάγεται σε νοσοκομείο για περαιτέρω έλεγχο με λήψη καλλιεργειών αίματος και ΕΝΥ. Η θεραπεία της χλαμυδιακής επιπεφυκίτιδας είναι ίδια με αυτή της πνευμονίας από χλαμύδιο του τραχώματος. Επειδή η τοπική χορήγηση ερυθρομυκίνης δεν εκριζώνει το παθογόνο και δεν προφυλάσσει από την εμφάνιση πνευμονίας από χλαμύδιο του τραχώματος, συνιστάται συστηματική χορήγηση και όχι τοπική αγωγή.

Σε περίπτωση γονοκοκκικής οφθαλμίας, θεραπεία εκλογής είναι η χορήγηση μίας δόσης κεφτριαξόνης (25-50mg/kg), IV ή IM, με ιδιαίτερη προσοχή σε πρόωρα νεογνά με υπερχολερυθριναιμία. Στις περιπτώσεις αυτές καθώς και όταν το νεογνό λαμβάνει ασβέστιο ενδοφλέβια, προτιμάται η χορήγηση μίας δόσης κεφοταξίμης (100mg/kg), IV ή IM. Η θεραπεία πρέπει να συνεχίζεται μέχρι τον αποκλεισμό της γενικευμένης γονοκοκκικής λοίμωξης, με καλλιέργειες αίματος και ΕΝΥ. Νεογνά με γονοκοκκική οφθαλμία πρέπει να ελέγχονται για σύφιλη και λοίμωξη από τον ιό HIV.

ΕΝΔΕΙΚΤΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Polin RA, Denson S, Brady MT. Committee on Fetus and Newborn; Committee on Infectious Diseases. Epidemiology and diagnosis of health care-associated infections in the NICU. *Pediatrics.* 2012;129(4):e1104-9.
2. Stoll BJ, Hansen NI, Sanchez PJ et al. Early onset neonatal sepsis: the burden of group B Streptococcal and *E. coli* disease continues. *Pediatrics.* 2011;127(5):817-26.
3. Verani JR, McGee L, Schrag SJ. Division of Bacterial Diseases, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of perinatal group B streptococcal disease--revised guidelines from CDC, 2010. *MMWR Recomm Rep.* 2010 Nov 19;59(RR-10):1-36.
4. Edwards MS, Baker CJ. Sepsis in the newborn. In: Krugman's Infectious Diseases of Children, 11th ed, Gershon, AA, Hotez, PJ, Katz, SL (Eds), Mosby, Philadelphia 2004, p. 545.

5. Nizet V, Klein JO. Bacterial sepsis and meningitis. In: Remington and Klein's Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant, 8th ed, Wilson C, Nizet V, Maldonado Y, et al (Eds), Elsevier, 2014. p.217.
6. Schweizer ML, Furuno JP, Harris AD et al. Comparative effectiveness of nafcillin or cefazolin versus vancomycin in methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia. *BMC Infect Dis.* 2011;11:279.
7. Chiu CH, Michelow IC, Cronin J et al. Effectiveness of a guideline to reduce vancomycin use in the neonatal intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30(4):273.
8. NICU Manual, London Health Sciences Centre (LHSC), London, Ontario, Canada
9. https://www.lhsc.on.ca/nicu/cloxacillin
10. American Academy of Pediatrics. *Staphylococcus aureus*. In: Red Book: 2021-2024 Report of the Committee on Infectious Diseases, 32nd ed, Kimberlin DW, Barnett ED, Lynfield R, Sawyer MH (Eds), American Academy of Pediatrics, Itasca, IL 2021.
11. American Academy of Pediatrics. Tables of antibacterial drug dosages. In: Red Book: 2021-2024 Report of the Committee on Infectious Diseases, 32nd ed, Kimberlin DW, Barnett ED, Lynfield R, Sawyer MH (Eds), American Academy of Pediatrics, 2021. p.876.