

ANTIBIOTICOTERAPIA MENINGITELOR NEONATALE CU GERMIENI GRAM-POZITIVI

*Madelena Drăgan, Mihaela Mihordea**

REZUMAT

Tratamentul inițial, în fața suspiciunii de meningită neonatală, se face cu asocierea sinergică bactericidă de ampicilină cu aminoglicozid, pentru a realiza o acoperire antimicrobiană de spectru larg, până la stabilirea diagnosticului de certitudine.

Streptococul grup B este constant sensibil la penicilina G, care rămâne tratamentul de elecție pentru infecția confirmată. Dozele recomandate pentru nou-născut în prima săptămână de viață sunt de 200.000-250.000 U/kg/zi, i.v. eventual i.m., divizate în 3 prize la 8 ore interval, iar pentru nou-născutul peste vârsta de 1 săptămână, 250.000 U/kg/zi, divizate în 6 prize, la 4 ore interval. Gentamicina în doze de 5-7,5 mg/kg/zi i.v., eventual i.m., este sinergică cu penicilina.

Penicilina G este antibioticul de elecție în meningitele neonatale cu streptococi grup C și G.

Atât septicemiile cât și meningitele cu streptococ grup D trebuie tratate i.v. cu asocierea ampicilină în doză de 100-200 mg/kg/zi, divizată în 3-4 prize plus kanamicină în doze de 15-20 mg/kg/zi, divizată în 2 prize.

Terapia de elecție a meningitei neonatale cu *Listeria monocytogenes* este ampicilina administrată i.v. în doză de 100-300 mg/kg/zi, divizată în 3-4 prize, la 6-8 ore interval, asociată în cazurile severe cu gentamicină i.v., în doză de 7,5 mg/kg/zi, divizată în 3 prize la 8 ore interval.

În ciuda antibioticoterapiei și terapiei suportive intensive, meningitele neonatale au o mortalitate înaltă, de aproximativ 30-50%.

Cuvinte cheie: meningite neonatale, germeni gram-pozitivi, antibioticoterapie.

ABSTRACT

Antibiotherapy of gram-positive bacterial neonatal meningitis

Initial therapy of suspected neonatal meningitis is based on synergistic bactericid combination of ampicillin and an aminoglycoside to assure a broad antimicrobial coverage until the diagnosis is established with certainty.

Group B streptococci are constantly sensitive to penicillin G, which is the drug of choice when the diagnosis is established. The recommended dosage for newborns in the first week of life is 200.000-250.000 U/kg/day i.v. or i.m. given as 3 doses and for newborns after 1 week of life is 250.000 U/kg/day given as 6 doses. Gentamicin 5-7,5 mg/kg/day given i.v. or i.m. has a synergistic action with penicillin.

Penicillin G is the drug of choice in neonatal meningitis due to group C and G streptococci.

Either septicemia or meningitis due to group D streptococci should receive ampicillin 100-200 mg/kg/day given as 3-4 doses plus kanamycin 15-20 mg/kg/day in 2 doses.

The therapy of choice of neonatal meningitis due to *Listeria monocytogenes* is ampicillin, 100-300 mg/kg/day i.v., in 3-4 doses in combination, in severe cases, with gentamicin 7,5 mg/kg/day i.v. in 3 doses.

Despite of antibiotherapy and supportive intensive therapy, neonatal meningitis has a high mortality of about 30-50%.

Key words: neonatal meningitis, gram-positive microorganisms, antibiotherapy.

Meningita neonatală cu streptococ grup B

Meningitele la nou-născut, asociate frecvent cu septicemie, reprezintă o cauză importantă de morbiditate și mortalitate, în special la prematuri, cu incidența 0,2-0,4/1000 născuți vii (9) și, în ciuda antibioticoterapiei și terapiei suportive intensive, se soldează cu mortalitate înaltă, de aproximativ 30-50% (11).

Bacteriile frecvent întâlnite în meningitele neonatale reflectă flora maternă sau a mediului ambiant: streptococ grup B, bacili enterici gram-negativi sau *Listeria monocytogenes*. De asemenea, la grupa de vârstă 0-2 luni, meningitele pot fi produse ocazional de patogeni întâlniți la pacienți de vârstă mai mare: *Haemophilus influenzae* netipabil, de tip b, *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* (9).

În Europa și în SUA, meningita cu streptococ grup B reprezintă 75% din meningitele neonatale (3).

Afecțiunea îmbracă două aspecte clinice distincte în funcție de debut, care este precoce sau tardiv. Tipurile patogene de streptococ grup B se diferențiază prin polizaharidele capsulare serotipice sau prin antigene: Ia, Ib, Ia/c, II, III, IV, și V și sunt implicate în boala cu debut precoce, în timp ce boala cu debut tardiv este datorată, în proporție de 90% din cazuri, tipului III. Tipurile IV și V și tulpinile netipabile nu se asociază de obicei cu meningite neonatale (9).

I. Infecția neonatală cu debut precoce („Early-onset neonatal infection“) apare în primele 5 zile după naștere, la prematuri, asociindu-se în 60% din cazuri cu complicații materne obstetricale. Semnele clinice clasice sunt: letargia,

Conf. univ. dr. Madelena I. Drăgan, dr. Mihaela Mihordea
 Clinica de Boli Infecțioase III - Pediatrie - „Colentina“
 Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila“, București

refuzul suptului, febra, icterul, tulburările respiratorii, paloarea, iar la 25% din cazuri apar hipotensiunea și detresa respiratorie. Convulsiile se citează la 50% din cazuri, în primele 24 ore de la debut, iar persistența lor are prognostic sever. Letalitatea având o rată de 10-20%, este maximă la prematurul sub 1500 g, la care atinge 61% din cazuri. Tabloul clinic este marcat de bacteriemie, pneumonie și meningită, iar la necropsie se întâlnește frecvent pneumonia cu membrane hialine (8).

II. Infecția neonatală cu debut tardiv („Late-onset neonatal infection“) apare după primele 7 zile de la naștere, maximum până la vârsta de 7 luni, în medie la 24 zile, iar în 85% din cazuri se produce bacteriemie cu meningită. Se înregistrează epidemii transmise nosocomial în maternități. Tabloul clinic este asemănător tipului I în context febril peste 38°C. **Infecția fulminantă** trece în câteva ore de la stadiul asimptomatic la stadiul agonic, cu șoc septic, convulsii și examen LCR pozitiv pe frotiul colorat Gram, cu risc mare de deces și sechele. Semnele de prognostic sever includ neutropenia la debut, convulsiile prelungite, existența antigenului polizaharidic tip III în cantitate mare în LCR.

În ambele tipuri de infecții, în 25-50% din cazuri rămân sechele neurologice, iar aproximativ 30% dintre aceștia prezintă cecitate, surditate și/sau retard în creștere și dezvoltare. Concomitent cu meningita mai apar și alte infecții de focar: celulită preauriculară și submandibulară, adenită, otită medie, conjunctivită, peritonită, endocardită și abcese profunde.

Tratamentul inițial, în fața suspiciunii de meningită neonatală se face cu asocierea sinergică bactericidă, de ampicilină cu aminoglicozid, pentru a realiza o acoperire antimicrobiană de spectru larg, până la stabilirea diagnosticului de certitudine (8). Răspunsul la tratament apare de obicei în 24-48 ore. Diagnosticul de laborator stabilit și răspunsul clinic bine documentat impun monoterapia cu penicilină G până la vindecare, acesta fiind antibioticul de elecție (8). Terapia alternativă este reprezentată de cefalosporinele de generația a III-a. Vancomicina este rezervată pentru pacienții alergici la peniciline (13).

Antibiograma evidențiază sensibilitatea la ampicilină, vancomicină, cefalosporine din generația I, II, exclusiv cefoxitina. Ceftriaxonă este cea mai activă dintre cefalosporinele de generația a III-a, iar imipenemul are o foarte bună activitate *in vitro* și *in vivo*. Ciprofloxacina are o activitate moderată *in vitro*, dar mai necesită studii de evaluare a eficacității.

Tratamentul inițial cu ampicilină 300-400 mg/kg/zi plus gentamicină, se continuă cu penicilină G în doza maximă de 500.000 U/kg/zi, cu durata minimă de 14 zile, mai prudent prelungită la 21 zile (8). Streptococul grup B este constant sensibil la penicilina G, care rămâne tratamentul de elecție pentru infecția confirmată. Dozele recomandate pentru nou-născut în prima săptămână de viață sunt de 200.000-250.000 U/kg/zi, intravenos (i.v.) eventual intramuscular (i.m.), divizate în 3 prize la 8 ore interval, iar pentru nou-născutul peste vârsta de 1 săptămână, 250.000 U/kg/zi, divizate în 6 prize, la 4 ore interval. Gentamicina în doze de 5-7,5 mg/kg/zi i.v., eventual i.m., este sinergică cu penicilina, în ciuda rezistenței streptococului B la aminoglicozide. Septicemiile fără meningită beneficiază de tratamentul adecvat cu durata de 10 zile (11).

Concentrația minimă inhibitorie (CMI) la penicilină G este de 0,01-0,4 μg/ml, de 4 până la 10 ori mai mare decât

a streptococului de grup A. Dozele mari de penicilină G trebuie să realizeze CMI peste 128 μg/ml, deoarece inoculul inițial în LCR la sugar poate fi de 10^7 - 10^8 microorganisme/ml (9).

Ventriculita se tratează minimum 4 săptămâni. Meningitele cu streptococ grup B pot prezenta **infecții recurente** prin apariția de **tulpini penicilin-tolerante**. Recăderile sunt asociate cu dozajul și durata terapiei inadecvate. La pacienții tratați cu doze sub 200.000 U Penicilină G/kg/zi s-au comunicat recăderi ale meningitei. Examenul LCR trebuie efectuat în decurs de 48 ore de la începerea tratamentului, deoarece peste 90% din culturi sunt sterile în primele 36 ore. Infecția persistentă este datorată inoculului masiv sau toleranței streptococului grup B. În aceste cazuri se recomandă asocierea cu gentamicină, pe o durată de 2-3 săptămâni. Nesterilizarea LCR în primele 48 ore mai poate semnifica empiem subdural, abces cerebral, ventriculită, tromboză supurativă de sinus dural sau doza insuficientă de antibiotic bactericid (9).

Recurența și recăderea survin rar, în primele 2-43 zile de tratament (în medie 16 zile), dacă terapia a fost prea scurtă, sub 10 zile pentru bacteriemie și sub 14 zile pentru meningită, sau cu tratament subdozat. **Reinfecția** prin mastită maternă poate produce endocardită, ca și abces cerebral neonatal. **Repetarea tratamentului** cu doze mari de penicilină și cu durată lungă se dovedește eficientă, în asociere cu terapia suportivă (9).

Deși streptococul grup B este sensibil la vancomicină, cefotaximă, ceftriaxonă și imipenem, infecțiile neonatale nu pot fi tratate cu acești agenți, care nu și-au dovedit superioritatea față de penicilină G sau ampicilină (9).

Dozele mari de penicilină nu elimină infecția mucoaselor, care poate fi sursa recurențelor. Unii autori citează utilizarea rifampicinei orale, după tratamentul cu penicilină, care ar elimina cu succes infecția restantă a mucoaselor.

Prevenirea infecției neonatale se realizează prin **chimioprofilaxie** la gravide, parturiente sau nou-născut imediat după naștere, după efectuarea sistematică de culturi vaginale în timpul gravidității. Recent, Colegiul American de Obstetrică și Ginecologie (ACOG) și Academia de Pediatrie (AAP) au publicat documente referitoare la chimioprofilaxia intrapartum pentru prevenirea infecției cu streptococ grup B (15, 16). Factorii de risc materni includ: travaliul prematur înainte de săptămâna a 37-a sarcinii, ruptura de membrane veche de peste 18 ore la orice vârstă a sarcinii, febra în timpul travaliului și o naștere anterioară a unui nou-născut infectat cu streptococ grup B. Existența unuia dintre acești factori de risc impun administrarea intrapartum de ampicilină sau penicilină G i.v. sau, la pacienții alergici la penicilină, de clindamicină sau eritromicină. Deoarece riscul de a dezvolta infecție invazivă cu streptococ grup B la nou-născuți se corelează semnificativ cu prezența nivelurilor scăzute de anticorpi materni față de antigenele specifice de tip ale acestor germeni, sunt indicate metodelor imunoprofilactice pentru prevenirea acestor infecții. Antigenele capsulare polizaharidice purificate din streptococul grup B și-au dovedit deja eficacitatea pentru profilaxia acestei infecții, rata răspunsului imun fiind de 100% la adulții cu nivel mediu de anticorpi specifici de tip și de 40-70% la adulții neimunizați. Anticorpul induși de vaccin sunt predominant IgG, iar subclasele IgG₁ și IgG₂ traversează placentă și, pe modele animale, împiedică infecția letală și persistă până la 10 ani după imunizare. Administrarea unui vaccin polivalent polizaharidic de

streptococ grup B la gravide, în ultimul trimestru al sarcinii, a realizat niveluri suficiente pentru imunizarea pasivă și transferul de anticorpi la nou-născut, care să prevină boala (8).

Meningitele neonatale cu streptococi grup C, D și G

Colonizarea copiilor cu streptococi grup G se produce imediat după naștere și se corelează cu incidența crescută a complicațiilor obstetricale la mamă. Evoluția clinică este similară septicemiei cu streptococ grup B, cu debut în prima săptămână de viață, afectând atât prematurii, cât și sugarii la termen. În Tabelul I este prezentată sensibilitatea la antibiotice a streptococilor grup C și G.

Tabelul I - Sensibilitatea la antibiotice a streptococilor grup C și G

| Antibioticul | CMI |
|------------------------------------|------------------------------|
| Penicilină G | 0,02 - 0,06 $\mu\text{g/ml}$ |
| Vancomicină | 0,03 - 0,05 $\mu\text{g/ml}$ |
| Cefalosporine de generația a III-a | 0,03 - 0,05 $\mu\text{g/ml}$ |
| Eritromicină | 0,03 - 1 $\mu\text{g/ml}$ |
| Azlocilină și piperacilină | 0,03 - 1 $\mu\text{g/ml}$ |

De asemenea, sunt active betalactaminele noi, cu excepția moxalactamului.

Penicilina G este antibioticul de elecție, iar la pacienții alergici la penicilină se poate utiliza vancomicina. Asocierea gentamicinei poate fi utilă, cu activitate sinergică.

Datorită excelentei sale activități, cu o CMI de 0,025-0,1 $\mu\text{g/ml}$, terapia adjuvantă cu rifampicină poate fi utilă. Nu pot fi administrate clindamicina și cloramfenicolul, acestea având activitate bactericidă slabă în infecția cu streptococ grup G (8).

În concluzie, asocierea de gentamicină cu penicilină G, cefotaximă sau vancomicină este sinergică în 80-90% din cazuri în tratamentul meningitei cu streptococ grup G (10).

Prin asocierea de gentamicină sau rifampicină la o betalactamină sau vancomicină, s-a obținut o activitate bactericidă împotriva streptococilor grup C. A fost citată toleranța streptococilor grup C la cefalotină și vancomicină (10).

Atât septicemiile cât și meningitele cu streptococ grup D trebuie tratate i.v. cu asocierea ampicilină în doză de 100-200 mg/kg/zi, divizată în 3-4 prize plus kanamicină în doză de 15-20 mg/kg/zi, divizată în 2 prize (10).

Meningita neonatală cu Streptococcus bovis

Au fost comunicate recent două cazuri de infecție neonatală cu Streptococcus bovis (Chang YC, Tang PH), exprimate clinic prin convulsii și detresă respiratorie, iar evoluția lor ulterioară a fost de meningită și respectiv septicemie.

Deși S. bovis este cunoscut a fi sensibil la penicilină, recent s-au raportat tulpini rezistente. Terapia inițială a infecției cu S. bovis asociază penicilina cu un aminoglicozid. După determinarea CMI și CMB (concentrație minimă bactericidă), se administrează penicilina sau ampicilina în monoterapie (6).

Tabelul II

Terapia antimicrobiană specifică în meningitele acute (TUNKEL A.R., SCHELD W.M. 1995)

| Microorganism | Terapie standard | Terapie alternativă |
|---|--|---|
| Streptococcus pneumoniae - CMI la Pen. G < 0,1 $\mu\text{g/ml}$ - CMI la Pen. G = 0,1 - 1 $\mu\text{g/ml}$ - CMI la Pen. G \geq 2 $\mu\text{g/ml}$ | Penicilină G sau ampicilină Cefalosporine de generația a III-a Vancomicină | Cefalosporine de generația a III-a, cloramfenicol, vancomicină Vancomicină, imipenem Imipenem, meropenem |
| Listeria monocytogenes | Ampicilină sau Penicilina G | Trimetoprim - sulfametoxazol |
| Streptococcus agalactiae | Ampicilină sau Penicilina G | Cefalosporine de generația a III-a, vancomicină |
| Staphylococcus aureus - Meticilino-sensibil - Meticilino-rezistent | Nafcilină sau oxacilină Vancomicină | Vancomicină |
| Staphylococcus epidermidis | Vancomicină | |

Meningita neonatală cu *Streptococcus pneumoniae*

S. pneumoniae este un patogen rar întâlnit în timpul perioadei neonatale (2).

Tratamentul formelor necomplicate de meningită cu pneumococ penicilino-sensibil trebuie făcut cu penicilină G i.v., în doză de 300.000 U/kg/zi, divizată în 4-6 prize la 4-6 ore interval, timp de 10-14 zile (11, 12).

S. pneumoniae cultivat din LCR este relativ rezistent la penicilină în 5-25% din cazuri, cu CMI de 0,1-1 µg/ml, și cu rezistență crescută la un număr mic de cazuri, având CMI > 2µg/ml (12). Rezistența la penicilină se citează la tipurile capsulare 14, 19F, 23F, iar multirezistența la antibiotice apare la tipurile 19A și 6A, pentru penicilină, cloramfenicol, eritromicină, clindamicină, tetraciclină, cotrimoxazol.

Tratamentul infecției cu germeni relativ rezistenți la penicilină include cefotaxima și ceftriaxona, în timp ce pentru germeni cu rezistență crescută sau multiplă se administrează vancomicina sau cloramfenicolul, care sunt considerate tratamentul de elecție, dacă sunt confirmate de antibiogramă (12). Doza de cloramfenicol este de 100 mg/kg/zi, divizată în 4 prize la 6 ore interval. Vancomicina se administrează în doză de 60 mg/kg/zi, divizată în 4 prize la 6 ore interval. La pacienții alergici la penicilină putem administra cefalosporine și cloramfenicol (12) (Tabelul II).

Ceftriaxona (Rocephin) se administrează în doză de 100 mg/kg/zi i.v., divizată în 2 prize la 12 ore interval (5).

Mortalitatea înaltă se menține la 30-80% din cazuri, chiar după sterilizarea LCR și a altor fluide ale organismului.

Meningita neonatală cu *Staphylococcus aureus*

Stafilococul auriu poate produce ocazional meningită la nou-născut.

Tratamentul meningitei stafilococice se face cu dicloxacilină, oxacilină sau nafcilină administrate parenteral. Nu se vor administra clindamicină sau lincomicină. La nou-născuții alergici la penicilină se administrează vancomicină, cotrimoxazol sau imipenem. Rifampicina poate fi asociată cu vancomicină, acționând sinergic.

Meningita produsă de stafilococi coagulazo-negativi trebuie tratată cu vancomicină; rifampicina trebuie asociată dacă terapia nu dă rezultate (13).

Dozele pentru nafcilină sunt de 200 mg/kg/zi i.v. divizată în 4 prize la 6 ore interval, iar pentru vancomicină sunt de 40 mg/kg/zi, i.v. divizate în 4 prize la 6 ore interval, în asociere cu terapie intratecală concomitentă, de necesitate.

Cefpiroma, cefalosporină de generație a IV-a de administrare parenterală, are o activitate crescută împotriva stafilococului auriu. Studiile clinice au demonstrat penetrația în LCR prin meningele inflamate (14).

Meningita neonatală cu *Listeria monocytogenes*

Sursa de infecție la nou-născut este colonizarea tractului genital sau infecția subclinică a mamei, care o transferă nou-născutului în timpul nașterii. *Listeria monocytogenes* este un cocobacil gram-pozitiv, mobil, polimorf, aerofil și microaerofil, cu dimensiuni de 1-1,5/0,5 micrometri.

Nou-născuții, în special între a 5-a și a 30-a zi de viață, sunt susceptibili de meningită, bacteriemie sau ambele (1).

Semnele clinice ale meningitei listeriene pot fi extrem de reduse: oprirea în dezvoltare, apetitul redus care poate fi singurul semn al bolii; subfebrilitatea sau febra pot fi absente, iar bombarea fontaneli și redoarea cefei pot lipsi. Examenul LCR poate evidenția predominanța neutrofililor, dar se poate înregistra și o majoritate a mononuclearelor. Colorația Gram a frotiului din LCR este ades negativă, dar culturile sunt pozitive. Listeriile pot fi confundate cu streptococii grup B sau cu difterioizi și considerate contaminare de pe piele.

Extrem de sugestivă este hemoliza beta clară pe sânge - agar și motilitatea.

Până în prezent nu există studii controlate care să stabilească antibioticul de elecție. Sensibilitatea la antibiotice indică: tetraciclină (0,3 - 1,5 µg/ml), eritromicina (0,04 - 0,3 µg/ml), cloramfenicol (1 - 3 µg/ml), penicilină (0,3 - 1,25 µg/ml), ampicilină (0,04 - 0,3 µg/ml), cotrimoxazol, cefalotină. Au fost citate tulpini rezistente la penicilină, tetraciclină sau cloramfenicol. Se remarcă sinergismul cu un aminoglicozid.

Terapia de elecție este ampicilina administrată i.v. în doză de 100 - 300 mg/kg/zi, divizată în 3-4 prize, la 6 - 8 ore interval, asociată în cazurile severe cu gentamicina i.v., în doză de 7,5 mg/kg/zi, divizată în 3 prize la 8 ore interval (1, 7, 11). Combinația de ampicilină cu cotrimoxazol poate fi la fel de eficientă, sau mai eficientă decât ampicilina cu un aminoglicozid (1, 7). La pacienții alergici la penicilină se poate administra cu succes ca tratament alternativ, cotrimoxazolul, care este bactericid și realizează nivele înalte în LCR (7).

Infecțiile SNC beneficiază de gentamicină pe cale intratecală și sistemică. Vancomicina este o alternativă posibilă.

Administrarea intraventriculară de vancomicină este benefică în cazurile de meningită recurentă cu *L. monocytogenes* (13).

Meropenemul este activ *in vitro* și pe modele animale experimentale de meningită cu *L. monocytogenes* și reprezintă o alternativă utilă (13).

Durata minimă a tratamentului este 2 săptămâni, mai prudent 3 - 6 săptămâni, mai ales când se utilizează bacteriostatice sau la pacienții imunocompromiși.

Mortalitatea la nou-născut este de 33 - 100%, dar se înregistrează supraviețuiri la 100% din cazurile cu glicorahie normală (1, 7).

În Tabelul III este prezentată posologia antibioticelor în tratamentul meningitelor neonatale cu germeni gram-pozitivi (Tunkel A.R., Scheld W.M., 1995).

Tabelul III

Posologia antibioticelor în tratamentul meningitelor neonatale cu germeni gram-pozitivi (Tunkel A.R., Scheld W.M., 1995)

| Antibiotic (parenteral) | Doza și intervalul dintre prize Nou - născut | |
|-------------------------|--|---|
| | 0 - 7 zile | 8 - 28 zile |
| Amikacină | 15 - 20 mg/kg divizat în 2 prize la 12 ore interval | 20 - 30 mg/kg divizat în 3 prize la 8 ore interval |
| Ampicilină | 100 - 150 mg/kg divizat în 2 - 3 prize la 8 - 12 ore interval | 150 - 200 mg/kg divizat în 3 - 4 prize la 6 - 8 ore interval |
| Cefotaximă | 100 mg/kg divizat în 2 prize la 12 ore interval | 150 - 200 mg/kg divizat în 3 - 4 prize la 6 - 8 ore interval |
| Cloramfenicol* | 25 mg/kg la fiecare 24 ore | 50 mg/kg divizat în 1 - 2 prize la 12 - 24 ore interval |
| Gentamicină | 5 mg/kg divizat în 2 prize la 12 ore interval | 7,5 mg/kg divizat în 3 prize la 8 ore interval |
| Nafcilină | 100 - 150 mg/kg divizat în 2 - 3 prize la 8 - 12 ore interval | 150 - 200 mg/kg divizat în 3 - 4 prize la 6 - 8 ore interval |
| Penicilină G | 100.000 - 150.000 U/kg divizat în 2 - 3 prize la 8 - 12 ore interval | 150.000 - 200.000 U/kg divizat în 3 - 4 prize la 6 - 8 ore interval |
| Vancomicină | 20 mg/kg divizat în 2 prize la 12 ore interval | 30 - 40 mg/kg divizat în 3 prize la 8 ore interval |

* Se monitorizează concentrația serică a cloramfenicolului, care trebuie menținută la valori de 10 - 25 µg/ml.

BIBLIOGRAFIE

1. ARMSTRONG D.: *Listeria monocytogenes*. In: MANDELL G., BENNETT J., DOLIN R. - *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 1995, Churchill Livingstone, pag. 1880 - 1885
2. BADIA B., PRIETO R., OLIVEROS A. et al.: Neonatal sepsis caused by *Streptococcus pneumoniae*. Report of two cases - *Anales Espanoles de Pediatria*, 1992, 36(2), 145 - 147.
3. BEGUE P.: L'antibiotherapie de l'enfant, *Deuxième édition*, 1991, pag. 88 - 90
4. BOSCH J., ROS R., AMOROS M. et al.: Perinatal *Streptococcus agalactiae* infections. Clinical epidemiological study and evaluation of a prevention program. *Enfermedades Infecciosas y Microbiologia Clínica*, 1993, 11(2), 70 - 79
5. CHAN P., GENNRICH J.: Current Clinical Strategies, 1992, 21 - 23
6. CHANG Y.C., TANG P.H.: *Streptococcus bovis* meningitis and sepsis in neonates: report of two cases. *Acta Paediatrica Sinica*, 1991, 32(6), 391 - 395.
7. DRĂGAN MADELENA, MIHORDEA MIHAELA: Puncția lombară și monitorizarea tratamentului meningitelor neonatale. În: *Caietele „Viața medicală” - Tăierea nodului*

gordian - Ed. „Viața Medicală Românească”, 1997, pag. 174 - 180

8. EDWARDS M.S., BAKER C.J.: *Streptococcus agalactiae* (Group B streptococcus). In: MANDELL G., BENNETT J., DOLIN R. - *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 1995, Churchill Livingstone, pag. 1835 - 1845.

9. GOTOFF S.P.: Neonatal sepsis and meningitis. In: BEHRMAN R., KLIEGMAN R., ARVIN A. - *Nelson Textbook of Pediatrics*, 15th edition, 1996, W.B. Saunders Company, pag. 528 - 537.

10. JOHNSON C.C., TUNKEL A.R.: Viridans streptococci and groups C and G streptococci. In: MANDELL G., BENNETT J., DOLIN R. - *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 1995, Churchill Livingstone, pag. 1845 - 1861

11. KEMPE H., SILVER H. et al.: Current Pediatric Diagnosis & Treatment, 1987, Appleton & Lange, pag. 82, 843 - 896

12. PROBER C.G.: Infections of the Central Nervous System. In: BEHRMAN R., KLIEGMAN R., ARVIN A. - *Nelson Textbook of Pediatrics*, 15th edition, 1996, W.B. Saunders Company, pag. 707 - 716

13. **TUNKEL A.R., SCHELD W.M.:** Acute meningitis.
In: **MANDELL G., BENNETT J., DOLIN R.** - *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 1995, Churchill Livingstone, pag. 831 - 865*

14. **WOLFF M., CHAVANET P.:** Diffusion of cefpirome into the cerebrospinal fluid of patients with purulent meningitis - *J. Antimicrob. Chemother., 1992, 29 (Suppl. A) 63 - 70*

15. *** - American College of Obstetrics & Gynecology - Group B streptococcal infections in pregnancy. *ACOG Technical Bulletin, 1992, 170, 1 - 5*

16. *** - Committee on Infectious Diseases and Committee on Fetus and Newborn. Guidelines for prevention of group B streptococcal (GBS) infection by chemoprophylaxie. *Pediatrics. 1992, 90, 775 - 778*