



**UNIWERSYTET
MIKOŁAJA KOPERNIKA
W TORUNIU**

Collegium Medicum
im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy

Bydgoszcz 2026



**UNIWERSYTET
MIKOŁAJA KOPERNIKA
W TORUNIU**
Wydział Lekarski
Collegium Medicum w Bydgoszczy

Katarzyna Muszyńska-Radska

**Epidemiologia sepsy noworodkowej o wczesnym i późnym początku
z oceną lekowrażliwości patogenów w sepsie wczesnej**

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu

Promotor:

Dr hab. Iwona Sadowska-Krawczenko, prof. UMK

Bydgoszcz rok 2026

Składam serdeczne podziękowania

Pani Profesor dr hab. Iwonie Sadowskiej-Krawczyński za życzliwość, cenne rady, opiekę merytoryczną oraz ogromne wsparcie w rozwoju naukowym.

SPIS TREŚCI

1.	CYKL PUBLIKACJI WCHODZĄCY W SKŁAD PRACY DOKTORSKIEJ.....	5
2.	WYKAZ SKRÓTÓW.....	6
3.	WSTĘP.....	7
3.1.	Patofizjologia sepsy noworodkowej.....	7
3.2.	Czynniki ryzyka i patogeny wczesnej sepsy.....	8
3.3.	Czynniki ryzyka i patogeny późnej sepsy.....	8
3.4.	Rozpoznanie sepsy.....	9
3.5.	Diagnostyka mikrobiologiczna sepsy.....	9
3.6.	Antybiotykoterapia w sepsie.....	10
3.7.	Lekooporność drobnoustrojów wywołujących sepsę.....	11
4.	CEL PRACY.....	13
5.	OMÓWIENIE PUBLIKACJI WŁĄCZONYCH DO CYKLU.....	14
5.1.	Artykuł oryginalny 1: Distribution of pathogens in early- and late-onset sepsis among preterm infants: A decade-long study in a tertiary referral neonatal intensive care unit.....	14
5.2.	Artykuł oryginalny 2: Antimicrobial susceptibility patterns and outcomes of neonatal early-onset sepsis over a decade: Implications for empirical therapy in a tertiary NICU.....	16
5.3.	Ograniczenie badań.....	18
6.	WNIOSKI.....	19
7.	STRESZCZENIE.....	20
8.	SUMMARY.....	22
9.	PIŚMIENNICTWO.....	24
10.	PUBLIKACJE BĘDĄCE PRZEDMIOTEM ROZPRAWY DOKTORSKIEJ.....	28
11.	OŚWIADCZENIE WSPÓŁAUTORÓW PUBLIKACJI.....	53
12.	ZGODA KOMISJI BIOETYCZNEJ NA PRZEPROWADZENIE BADANIA.....	57

1. CYKL PUBLIKACJI WCHODZĄCY W SKŁAD PRACY DOKTORSKIEJ

Niniejsza rozprawa doktorska powstała w oparciu o monotematyczny cykl dwóch oryginalnych prac naukowych opublikowanych w recenzowanym, międzynarodowym czasopiśmie znajdującym się w wykazie czasopism naukowych Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego z roku 2024.

Publikacje obejmują analizę epidemiologii sepsy noworodkowej o wczesnym i późnym początku u wcześniaków, wraz ze szczegółową oceną lekowrażliwości patogenów, mechanizmów oporności, związanej z nimi śmiertelności oraz adekwatności terapii empirycznej w sepsie o wczesnym początku. Analizie poddano dane pacjentów hospitalizowanych w latach 2014–2023 w oddziale o III poziomie referencyjności. Dane te zebrano w 2024 roku, zgodnie z uzyskaną zgodą komisji bioetycznej, a następnie opracowano i przeanalizowano w latach 2024–2025.

Na rozprawę doktorską składają się następujące artykuły:

1. Muszyńska-Radska K, Szwed K, Falkowski A, Sadowska-Krawczenko I.

Distribution of pathogens in early- and late-onset sepsis among preterm infants: A decade-long study in a tertiary referral neonatal intensive care unit. *J Clin Med.* 2025,14(1),5, s.1-10, doi:10.3390/jcm14010005.

Punktacja MNiSW: 140 pkt

Impact Factor: 2.900

2. Muszyńska-Radska K, Kwiecińska-Piróg J, Sadowska-Krawczenko I.

Antimicrobial susceptibility patterns and outcomes of neonatal early-onset sepsis over a decade: Implications for empirical therapy in a tertiary NICU. *J Clin Med.* 2026,15(6),2103, s.1-15, doi:10.3390/jcm15062103.

Punktacja MNiSW: 140 pkt

Impact Factor: 2.900

Łączna wartość współczynnika oddziaływania Impact Factor według *Journal Citation Reports / Factor List* za lata 2024 dla powyższego cyklu wynosi 5,800 natomiast łączna liczba punktów według wykazu czasopism naukowych Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego z roku 2024 wynosi 280. Artykuły wchodzące w skład cyklu zostały zamieszczone w niniejszej rozprawie w wersji opublikowanej przez czasopisma.

2. WYKAZ SKRÓTÓW

AAP	(ang. American Academy of Pediatrics) – Amerykańska Akademia Pediatrii
BACTEC	(ang. BACTEC Blood Culture System) – automatyczny system do posiewów krwi
CoNS	(ang. Coagulase-Negative Staphylococci) – gronkowce koagulazo-ujemne
COVID-19	(ang. Coronavirus Disease 2019) - choroba wywołana przez koronawirusa SARS-CoV-2.
CRE	(ang. Carbapenem-Resistant <i>Enterobacterales</i>) – <i>Enterobacterales</i> odporne na karbapenemy
CRP	(ang. C-reactive protein) – białko C-reaktywne
GBS	(ang. Group B <i>Streptococcus</i>) – paciorkowiec grupy B
<i>E. coli</i>	(ang. <i>Escherichia coli</i>) – pałeczka <i>Escherichia coli</i>
EOS	(ang. Early Onset Sepsis) – wczesna sepsa noworodkowa
ESBL	(ang. Extended-Spectrum Beta-Lactamases) – beta-laktamazy o rozszerzonym spektrum substratowym
EUCAST	(ang. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) – Europejski Komitet ds. Oznaczania Lekowrażliwości
IAP	(ang. Intrapartum Antibiotic Prophylaxis – śródporodowa profilaktyka antybiotykowa
LOS	(ang. Late Onset Sepsis) – późna sepsa noworodkowa
MALDI-TOF MS	(ang. Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization – Time of Flight Mass Spectrometry) – spektrometria mas z jonizacją laserową wspomaganą matrycą i analizą czasu przelotu
NICE	(ang. National Institute for Health and Care Excellence)
PTN	Polskie Towarzystwo Neonatologiczne

3. WSTĘP

Sepsa noworodkowa pozostaje jedną z głównych przyczyn zachorowalności i śmiertelności w okresie noworodkowym zwłaszcza w populacji wcześniaków [1]. Sepsa to ogólnoustrojowa, zagrażająca życiu reakcja zapalna organizmu na potwierdzoną lub podejrzaną infekcję bakteryjną, wirusową bądź grzybiczą, prowadząca do dysfunkcji narządowej, a w ciężkich przypadkach do wstrząsu septycznego [2]. Sepsę noworodkową klasyfikuje się na podstawie czasu wystąpienia objawów na dwa typy: sepsę o wczesnym początku (Early Onset Sepsis - EOS) i sepsę o późnym początku (Late Onset Sepsis - LOS). Wczesna sepsa definiowana jest jako zakażenie pojawiające się w ciągu pierwszych 72 godzin życia, natomiast sepsę późną rozpoznaje się od 72 godziny życia lub później [3,4]. Sepsa noworodków pozostaje istotnym problemem zdrowia publicznego na świecie, z częstością występowania szacowaną na 0,5–1,5 na 1000 żywych urodzeń w krajach rozwiniętych oraz sięgającą nawet 5 na 1000 w państwach o niskich i średnich dochodach. Noworodki urodzone przedwcześnie wykazują najwyższą zapadalność i śmiertelność z powodu sepsy spośród wszystkich grup wiekowych [5,6,7].

3.1 Patofizjologia sepsy noworodkowej

Patogeneza sepsy jest złożona i obejmuje interakcje między niedojrzałym układem odpornościowym noworodka, patogenami i mechanizmami obronnym organizmu [8]. Częstość zakażeń o zarówno wczesnym, jak i późnym początku pozostaje ściśle związana z wiekiem ciążowym. U wcześniaków występują one zdecydowanie częściej, a ryzyko rośnie wraz z obniżaniem się wieku ciążowego. Dlatego przedwczesne urodzenie stanowi najistotniejszy czynnik ryzyka rozwoju zakażenia krwi u noworodka [9, 10, 11]. Główną przyczyną zwiększonej podatności wcześniaków na zakażenia jest niedojrzałość ich układu odpornościowego, niski poziom matczynych przeciwciał IgG oraz słabo wykształcone bariery ochronne nabłonków. Układ immunologiczny dzieci urodzonych przedwcześnie cechuje ograniczona odpowiedź wrodzona i nabyta — obniżona aktywność fagocytów, niedojrzałe funkcje limfocytów T i B oraz zaburzona odpowiedź humoralna wynikająca z niewielkiego transferu IgG przez łożysko. Dodatkowo skóra i błony śluzowe wcześniaków są cienkie, mniej zrogowaciałe i bardziej przepuszczalne, co sprzyja kolonizacji i wnikaniu patogenów, zwłaszcza podczas procedur inwazyjnych, takich jak intubacja czy cewnikowanie [11, 12].

3.2 Czynniki ryzyka i patogeny wczesnej sepsy

Wczesna sepsa noworodkowa (EOS) najczęściej rozwija się w wyniku wertykalnej transmisji drobnoustrojów z matki na dziecko przed porodem lub w jego trakcie. Do zakażenia dochodzi zwykle poprzez skażony płyn owodniowy albo podczas porodu drogami natury, kiedy noworodek narażony jest na kontakt z patogenami kolonizującymi bądź zakażającymi układ moczowo-płciowy matki [13]. Do czynników ryzyka po stronie matki zalicza się przede wszystkim kolonizację dróg rodnych przez *Streptococcus agalactiae*, rozpoznanie zakażenia wewnątrzowodniowego lub położniczą diagnozę *chorioamnionitis*, przedwczesne pęknięcie pęcherza płodowego (PROM) trwające ponad 18 godzin, a także zakażenia układu moczowego występujące w czasie ciąży [10]. W przypadku wczesnej sepsy noworodkowej u wcześniaków dominują bakterie Gram-ujemne z rodziny *Enterobacterales*, przede wszystkim *Escherichia coli*. Natomiast u noworodków donoszonych częściej izoluje się bakterie Gram-dodatnie, głównie *Streptococcus agalactiae* [1].

3.3 Czynniki ryzyka i patogeny późnej sepsy

Późna sepsa noworodkowa najczęściej wynika z transmisji patogenów pochodzących ze środowiska szpitalnego lub bezpośredniego otoczenia dziecka, takich jak personel medyczny, sprzęt czy powierzchnie w oddziale intensywnej terapii noworodków. Czynnikiem predysponującym są inwazyjne procedury terapeutyczne – w tym cewnikowanie centralne, intubacja, wentylacja mechaniczna czy całkowite żywienie pozajelitowe – które uszkadzają bariery nabłonkowe, ułatwiając kolonizację i inwazję drobnoustrojów, zwłaszcza gronkowców koagulazo-ujemnych (CoNS), *Enterobacterales* czy *Candida* spp. LOS może także stanowić późną manifestację zakażenia wertykalnego [14]. W późnej sepsie noworodkowej najczęściej izoluje się bakterie Gram-dodatnie, przede wszystkim gronkowce koagulazo-ujemne (CoNS) oraz *Staphylococcus aureus*. Wśród patogenów Gram-ujemnych dominują pałeczki z rodziny *Enterobacterales*, głównie *Klebsiella pneumoniae* i *Escherichia coli*. Istotną rolę odgrywają również zakażenia wywołane przez drożdżaki, zwłaszcza *Candida* spp., które stanowią poważne zagrożenie u wcześniaków i noworodków poddawanych intensywnym procedurom medycznym [3, 8, 15].

Należy podkreślić, że zarówno w sepsie wczesnej, jak i późnej, zakażenia wywołane przez bakterie Gram-ujemne — zwłaszcza *Escherichia coli* — wiążą się z wyższym ryzykiem zgonu [1,3].

Oszacowanie ryzyka wystąpienia sepsy oraz znajomość najczęstszych patogenów stanowią podstawę dalszego postępowania klinicznego, w tym podejmowania decyzji dotyczących zakresu diagnostyki i konieczności wdrożenia antybiotykoterapii.

3.4 Rozpoznanie sepsy

Rozpoznanie sepsy u noworodka jest trudne, ponieważ zarówno wczesne objawy kliniczne, jak i wyniki badań dodatkowych są niespecyficzne i często trudne do jednoznacznej interpretacji [2]. Do najczęściej obserwowanych objawów klinicznych sugerujących zakażenie należą: okołoporodowe cechy niedotlenienia płodu, tachykardia lub bradykardia, narastające objawy niewydolności oddechowej i krążenia, tachypnoe, konieczność wdrożenia wsparcia oddechowego lub tlenoterapii, gorączka powyżej 38°C bądź obniżona temperatura ciała poniżej 36,3°C, wczesna nasilona żółtaczka, nietolerancja karmienia, wymioty, senność, pobudzenie, niepokój, drgawki, zaburzenia perfuzji obwodowej oraz obecność wybroczyn. Badania laboratoryjne mogące sugerować zakażenie obejmują nieprawidłową liczbę leukocytów, zwiększony odsetek neutrofili niedojrzałych w stosunku do całkowitej liczby neutrofili, podwyższony poziom białka C-reaktywnego (CRP) oraz nieprawidłowe stężenie prokalcytoniny [16, 17].

3.5 Diagnostyka mikrobiologiczna sepsy

Mikrobiologiczna diagnostyka sepsy u noworodka stanowi kluczowy element wczesnego wykrywania zakażenia, a posiew krwi pozostaje złotym standardem postępowania [13]. Krew pobiera się aseptycznie do pediatricznych butelek przeznaczonych do posiewów, które następnie inkubuje się w automatycznym systemie monitorującym wzrost drobnoustrojów. W przypadku sygnalizacji wzrostu materiał wysiewa się na podłoża stałe w celu uzyskania izolowanych kolonii [18]. Kolejnym etapem jest identyfikacja drobnoustrojów oraz wykonanie oznaczenia ich lekowrażliwości na środki przeciwdrobnoustrojowe. Istotnym elementem diagnostyki jest prawidłowe pobranie krwi na posiew, ponieważ wyhodowany drobnoustrój — zwłaszcza gronkowce koagulazo-ujemne — może nie odzwierciedlać rzeczywistego zakażenia, lecz stanowić jedynie zanieczyszczenie próbki [19]. Zalecana

objętość próbki wynosi 0,5–1 mL krwi obwodowej, jednak uzyskanie odpowiedniej ilości materiału oraz wystarczającej liczby posiewów ma kluczowe znaczenie dla wiarygodnej interpretacji wyników. Optymalnie zaleca się pobranie co najmniej 1 mL krwi oraz dwóch lub więcej butelek do posiewów. U wcześniaków pobranie takich objętości bywa jednak trudne, co często skutkuje uzyskaniem jedynie pojedynczego dodatniego posiewu krwi [19].

Rzeczywisty rozwój technik mikrobiologii molekularnej doprowadził do opracowania nowoczesnych testów umożliwiających szybką i wiarygodną diagnostykę sepsy, stanowiących alternatywę lub uzupełnienie tradycyjnych posiewów krwi. Metody te charakteryzują się krótszym czasem uzyskania wyniku, wymagają mniejszych objętości materiału oraz pozostają niewrażliwe na wcześniejsze podanie antybiotyków. Chociaż techniki molekularne są coraz częściej wykorzystywane w diagnostyce zakażeń ośrodkowego układu nerwowego, ich zastosowanie w rutynowej ocenie podejrzenia posocznicy nadal jest ograniczone [13,18,20].

Analiza drobnoustrojów wywołujących sepsę umożliwia rozwój coraz bardziej zaawansowanych metod diagnostycznych, co z kolei pozwala na tworzenie testów ukierunkowanych na szybkie i precyzyjne wykrywanie patogenów [18].

3.6 Antybiotykoterapia w sepsie

Przed podaniem antybiotyku zawsze należy pobrać krew na posiew, a w zależności od obrazu klinicznego również płyn mózgowo-rdzeniowy oraz mocz. Wczesne wdrożenie antybiotykoterapii w sepsie noworodkowej istotnie zmniejsza śmiertelność, a w przypadku sepsy przebiegającej z zaburzeniami perfuzji leczenie powinno zostać rozpoczęte w ciągu 1 godziny [16,21]. Jednocześnie częste stosowanie antybiotyków wiąże się z wieloma niekorzystnymi konsekwencjami. U noworodków z ekstremalnie małą lub bardzo małą masą urodzeniową zwiększa ryzyko martwiczego zapalenia jelit oraz zgonu. W licznych badaniach wykazano również wyraźny negatywny wpływ antybiotykoterapii na skład mikrobioty jelitowej oraz ryzyko selekcji wielolekoopornych drobnoustrojów [22,23]. Ponadto stosowanie antybiotyków o szerokim spektrum działania, takich jak cefalosporyny III generacji czy karbapenemy, stanowi istotny czynnik ryzyka rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych u noworodków urodzonych przedwcześnie [23,24,25]. Empiryczna antybiotykoterapia zakażeń wczesnych powinna obejmować swoim spektrum *Streptococcus agalactiae* oraz *Escherichia coli*, jednocześnie nie będąc terapią nadmiernie szerokospektralną. PTN, AAP oraz NICE rekomendują w leczeniu empirycznym EOS

stosowanie ampicyliny lub penicyliny benzylowej w skojarzeniu z gentamycyną [10,26]. Cefalosporyny III i IV generacji należy zarezerwować głównie do leczenia zapaleń opon mózgowo-rdzeniowych [27]. U noworodków w stanie krytycznym można jednak rozważyć czasowe zastosowanie antybiotyków szerokospektralnych do momentu uzyskania wyników posiewów [28]. W większości przypadków, jeśli antybiotykoterapia została wdrożona z powodu podejrzenia zakażenia wczesnego, a po 36–48 godzinach posiewy krwi pozostają ujemne, brak jest cech ogniskowego zakażenia, a stan ogólny dziecka jest stabilny, leczenie można bezpiecznie zakończyć [21]. Nie istnieją jednak jednoznaczne wytyczne dotyczące postępowania w sytuacji, gdy antybiotyk podano z powodu objawów klinicznych i laboratoryjnych sugerujących zakażenie, natomiast posiew krwi pozostaje jałowy (tzw. sepsa rozpoznana klinicznie) [23]. W zakażeniach późnych wybór antybiotyku powinien opierać się na lokalnych danych dotyczących lekowrażliwości patogenów. W obowiązujących w Polsce standardach opieki nad noworodkiem, w przypadku rozpoznania sepsy przebiegającej z zaburzeniami perfuzji zaleca się zastosowanie karbapenemów oraz wankomycyny, a następnie przeprowadzenie deeskalacji lub optymalizacji antybiotykoterapii po uzyskaniu wyników posiewu krwi [16].

3.7 Lekooporność drobnoustrojów wywołujących sepsę.

W ostatnich latach zaobserwowano wyraźny wzrost oporności bakterii, szczególnie wśród drobnoustrojów Gram-ujemnych, takich jak *Escherichia coli* (*E. coli*) i *Klebsiella pneumoniae* (*Kl. pneumoniae*), które coraz częściej nabywają mechanizmy oporności związane z produkcją β -laktamaz o rozszerzonym spektrum (ESBL) i karbapenemaz (CRE, *Enterobacterales* oporne na karbapenemy). Problem ten, wcześniej kojarzony głównie z oddziałami intensywnej terapii dorosłych, zyskuje obecnie szczególne znaczenie w populacji noworodków, gdzie zakażenia wywoływane przez szczepy wielolekooporne stają się coraz częstsze [29]. W przebiegu sepsy noworodkowej coraz powszechniejszym problemem staje się oporność na ampicylinę, czyli antybiotyk stosowany jako lek pierwszego rzutu w terapii empirycznej. Wysoka częstość występowania oporności może częściowo wynikać z szerokiego stosowania okołoporodowej profilaktyki antybiotykowej (IAP) mającej na celu zapobieganie wertykalnej transmisji *Streptococcus agalactiae* [1,30]. Profilaktyka ta znacząco zmniejszyła częstość wczesnej sepsy o etiologii GBS, jednak mogła jednocześnie przyczynić się do

zwiększenia ryzyka zakażeń wywoływanych przez inne patogeny, zwłaszcza *Escherichia coli* [1,30].

W obliczu narastającej globalnej oporności na antybiotyki podkreśla się konieczność szczegółowej analizy etiologii sepsy noworodków, wrażliwości patogenów na leki przeciwdrobnoustrojowe oraz obserwacji trendów oporności. Systematyczny nadzór mikrobiologiczny umożliwia tworzenie lokalnych profili patogenów, które stanowią podstawę oceny adekwatności terapii empirycznej w danym ośrodku i pozwalają na szybką reakcję na zmieniającą się sytuację epidemiologiczną. Równocześnie widoczna jest potrzeba dalszego doskonalenia metod diagnostycznych, które mogłyby przyspieszyć wykrywanie sepsy, umożliwić szybką identyfikację czynnika etiologicznego zakażenia krwi oraz ułatwić rozpoznawanie mechanizmów oporności na leki przeciwdrobnoustrojowe. Dzięki temu klinicysta mógłby wcześniej modyfikować antybiotykoterapię, zapewniając bardziej ukierunkowane i skuteczne leczenie. Ponadto takie analizy stanowią podstawę do udoskonalania strategii badań przesiewowych zarówno u kobiet w ciąży, jak i u noworodków, co może przyczynić się do skuteczniejszej identyfikacji czynników ryzyka zakażeń o wczesnym początku. W związku z powyższym istnieje potrzeba prowadzenia długoterminowych analiz epidemiologicznych oraz oceny lekowrażliwości patogenów wywołujących sepsę noworodkową, co stanowi podstawę niniejszej pracy

4. CEL PRACY

Celem niniejszej rozprawy doktorskiej, opartej na cyklu dwóch oryginalnych publikacji, była:

1. Analiza epidemiologii sepsy noworodkowej o wczesnym (EOS) i późnym początku (LOS) u noworodków urodzonych przedwcześnie, ze szczególnym uwzględnieniem rozkładu patogenów oraz jego zmienności w czasie.
2. Ocena etiologii sepsy o wczesnym początku (EOS) u noworodków urodzonych przedwcześnie i o czasie.
3. Analiza lekowrażliwości patogenów odpowiedzialnych za EOS, w tym identyfikacja mechanizmów oporności oraz ocena ich zmian w czasie.
4. Ocena adekwatności empirycznej antybiotykoterapii w EOS w odniesieniu do lokalnych danych mikrobiologicznych.
5. Analiza śmiertelności w EOS związanej z poszczególnymi patogenami oraz ocena wpływu oporności drobnoustrojów na antybiotyki na śmiertelność w EOS.

5. OMÓWIENIE PUBLIKACJI WŁĄCZONYCH DO CYKLU

5.1 Artykuł oryginalny 1. Distribution of pathogens in early- and late-onset sepsis among preterm infants: A decade-long study in a tertiary referral neonatal intensive care unit.

Katarzyna Muszyńska-Radska, Krzysztof Szwed, Adrian Falkowski, Iwona Sadowska-Krawczyńska. *Journal of Clinical Medicine*. **2025**, 14(1), 5.

Cel: Celem pierwszej publikacji była szczegółowa analiza epidemiologiczna sepsy noworodkowej u wcześniaków hospitalizowanych na Oddziale Intensywnej Terapii Noworodka (OITN) Szpitala Uniwersyteckiego nr 2 im. Jana Biziela w Bydgoszczy w latach 2014–2023. Praca obejmowała ocenę dystrybucji patogenów odpowiedzialnych za sepsę o wczesnym początku (EOS) oraz sepsę o późnym początku (LOS), a także analizę rocznej zmienności i dziesięcioletniego trendu występowania poszczególnych drobnoustrojów w badanej populacji.

Materiał i metody: Badanie miało charakter retrospektywny i obejmowało analizę dodatnich posiewów krwi pobranych aseptycznie od wcześniaków urodzonych przed 37 tygodniem ciąży, u których rozpoznano sepsę na podstawie: objawów klinicznych, nieprawidłowych parametrów hematologicznych, zastosowania celowanej antybiotykoterapii przez co najmniej pięć dni. Z analizy wykluczono próbki uznane za zanieczyszczone, definiując kontaminację jako: izolację drobnoustrojów typowo uznawanych za zanieczyszczenia (np. *Bacillus spp.*, *Micrococcus spp.*, *Corynebacterium spp.*), obecność mieszanej flory koagulazo-ujemnych gronkowców (CoNS), izolację CoNS bez towarzyszących objawów klinicznych, ocenioną przez neonatologa jako kontaminację. Wczesną sepsę (EOS) zdefiniowano jako zakażenie rozwijające się w ciągu pierwszych 72 godzin życia, natomiast późną sepsę (LOS) rozwijającą się po 72 godzinach życia. Próbkę krwi inkubowano w automatycznym systemie do posiewu krwi BACTEC. Identyfikację patogenów z dodatnich hodowli krwi przeprowadzano za pomocą wystandaryzowanych testów biochemicznych lub metodą MALDI-TOF MS.

Wyniki: W analizowanym dziesięcioletnim okresie odnotowano 317 epizodów dodatnich posiewów krwi. Spośród nich 141 wykluczono, ponieważ nie spełniały kryteriów potwierdzających zakażenie lub zostały uznane za zanieczyszczenia. Do ostatecznej analizy włączono 177 epizodów dodatnich posiewów krwi u noworodków urodzonych przedwcześnie, u których potwierdzono zakażenie. Sepsa o wczesnym początku (EOS)

wystąpiła w 31 przypadkach, natomiast sepsa o późnym początku (LOS) obejmowała 146 epizodów.

W grupie EOS dominowały bakterie Gram-ujemne, które stanowiły 80,6% wszystkich izolatów. Najczęściej izolowanym drobnoustrojem była *Escherichia coli*, odpowiedzialna za 58% przypadków. Bakterie Gram-dodatnie odpowiadały za 19,3% epizodów EOS, a wśród nich najczęściej identyfikowano *Streptococcus agalactiae*, *Listeria monocytogenes*.

W przypadku sepsy o późnym początku obserwowano odmienny profil etiologiczny. Zakażenia LOS były zdominowane przez bakterie Gram-dodatnie, które stanowiły większość wszystkich izolatów. Najczęściej izolowanymi patogenami były koagulazo-ujemne gronkowce (CoNS), odpowiedzialne za 81 epizodów (55,4%). Kolejnymi pod względem częstości były *Staphylococcus aureus* (12 przypadków, 8,2%), *Enterococcus spp.* (6 przypadków, 4,1%) oraz GBS (3 przypadki, 2%). Bakterie Gram-ujemne wykryto w 30 epizodach LOS (20,6%), z czego zdecydowaną większość stanowiły pałeczki z rodziny *Enterobacterales* (19,1%). Najczęściej izolowano *Klebsiella spp.* (12 przypadków, 8,2%) oraz *Escherichia coli* (8 przypadków, 5,4%). Zakażenia grzybicze stanowiły 9,6% epizodów LOS; wśród nich dominowała *Candida albicans* (8 przypadków, 5,5%), a pozostałe gatunki *Candida* odpowiadały za 6 epizodów (4,1%).

Analiza statystyczna wykazała istotne różnice w częstości występowania poszczególnych grup drobnoustrojów pomiędzy EOS i LOS, co potwierdza odmienną etiologię tych dwóch postaci sepsy. Jednocześnie nie stwierdzono istotnych rocznych wahań w rozkładzie patogenów ani wyraźnych trendów w ich częstości w całym dziesięcioletnim okresie obserwacji. Stabilność profilu mikrobiologicznego utrzymywała się również w latach pandemii COVID-19, co wskazuje na brak wpływu zmian organizacyjnych i epidemiologicznych związanych z pandemią na lokalną epidemiologię sepsy noworodkowej.

Wnioski: Analiza drobnoustrojów wywołujących sepsę u noworodków umożliwia właściwy dobór terapii empirycznej i aktualizację strategii profilaktyki. Dokładne poznanie etiologii zakażeń pomaga ograniczać nadużywanie antybiotyków i spowalniać rozwój oporności, a jednocześnie wspiera rozwój szybszych metod diagnostycznych oraz potencjalnych schematów postępowania dla grup ryzyka. Zrozumienie lokalnej epidemiologii, zwłaszcza w kontekście rosnącej oporności, stanowi podstawę poprawy jakości opieki neonatologicznej i w konsekwencji redukcji śmiertelności.

5.2 Artykuł oryginalny 2. Antimicrobial susceptibility patterns and outcomes of neonatal early-onset sepsis over a decade: Implications for empirical therapy in a tertiary NICU.

Katarzyna Muszyńska-Radska, Joanna Kwiecińska-Piróg, Iwona Sadowska-Krawczyńska.
Journal of Clinical Medicine, **2026**, 15(6), 2103.

Cel: Celem drugiej publikacji było szczegółowe przedstawienie etiologii drobnoustrojów odpowiedzialnych za wczesną sepsę noworodkową (EOS) oraz analiza lekowrażliwości patogenów, w tym identyfikacja mechanizmów oporności i ocena ich zmian w czasie. Dodatkowo przeprowadzono ocenę adekwatności stosowanej terapii empirycznej oraz analizę śmiertelności w EOS w zależności od poszczególnych patogenów i wpływu oporności drobnoustrojów na antybiotyki na śmiertelność w EOS.

Materiał i metody: Badanie miało charakter retrospektywny i obejmowało analizę dodatknych posiewów krwi oraz profili lekowrażliwości drobnoustrojów izolowanych od noworodków z potwierdzoną wczesną sepsą (EOS), hospitalizowanych w Oddziale Intensywnej Terapii Noworodka Szpitala Uniwersyteckiego nr 2 w Bydgoszczy w latach 2014–2023. Do badania kwalifikowano wszystkie epizody sepsy spełniające kryteria rozpoznania EOS, obejmujące: obecność objawów klinicznych zakażenia, co najmniej jeden nieprawidłowy parametr hematologiczny, zastosowanie odpowiedniej antybiotykoterapii przez minimum pięć dni oraz dodatni wynik posiewu krwi uzyskany w ciągu pierwszych 72 godzin życia. Pobrane aseptycznie posiewy krwi inkubowano w automatycznym systemie BACTEC. Identyfikację patogenów przeprowadzano za pomocą wystandaryzowanych testów biochemicznych lub metodą MALDI-TOF MS. Ocenę wrażliwości na antybiotyki wykonywano metodą dyfuzyjno-krażkową. W przypadku izolatów podejrzanych o obecność mechanizmów oporności wykonywano dodatkowe testy potwierdzające. Ocena wrażliwości, mechanizmy oporności oraz interpretacja wyników opracowano na podstawie wytycznych Europejskiego Komitetu ds. Oznaczania Lekowrażliwości (EUCAST). Analizie poddano zarówno antybiotyki stosowane w terapii empirycznej EOS, jak i potencjalne alternatywy terapeutyczne.

Wyniki: W latach 2014–2023 stwierdzono 52 epizody dodatknych posiewów krwi pobranych od noworodków w ciągu ≤ 72 godzin życia. Trzydzieści z nich wykluczono, ponieważ nie spełniały kryteriów potwierdzonej sepsy o wczesnym początku (EOS) lub były podejrzane o kontaminację. Ostatecznie do analizy włączono 39 epizodów potwierdzonej EOS u 39 noworodków, w tym 31 urodzonych przedwcześnie oraz 8 urodzonych o czasie.

Analiza wykazała istotne różnice w etiologii wczesnej sepsy między noworodkami donoszonymi a urodzonymi przedwcześnie. U wcześniaków przeważały patogeny Gram-ujemne, głównie pałeczki z rodziny *Enterobacterales*, natomiast u noworodków donoszonych częściej izolowano drobnoustroje Gram-dodatnie. Paciorkowiec grupy B był dominującym patogenem w grupie noworodków urodzonych o czasie, a jego częstość istotnie różniła się od obserwowanej u wcześniaków. Choć *Escherichia coli* najczęściej występowała u wcześniaków, jej częstość nie różniła się istotnie między analizowanymi grupami. Wszystkie izolaty GBS wykazywały pełną wrażliwość na benzylopenicylinę, co — zgodnie z wytycznymi EUCAST — pozwala na wnioskowanie o ich wrażliwości na ampicylinę, cefotaksym, ceftriakson i meropenem. Aminoglikozydy nie są rekomendowane w terapii zakażeń GBS. Większość izolatów *E. coli* (90%) była oporna na ampicylinę, podczas gdy pozostałe pałeczki Gram-ujemne również cechowały się opornością lub naturalną niewrażliwością na ten lek. Jednocześnie 90% izolatów *E. coli* oraz wszystkie pozostałe pałeczki *Enterobacterales* pozostawały wrażliwe na cefotaksym, ceftriakson i piperacylinę/tazobaktam. Wszystkie bakterie Gram-ujemne były wrażliwe na karbapenemy. Pałeczki Gram-ujemne wykazywały wysoką wrażliwość na aminoglikozydy (95% dla *E. coli*, 100% dla pozostałych). Dwa izolaty *E. coli* (10%) produkowały ESBL i były odporne na β -laktamy, lecz zachowały wrażliwość na aminoglikozydy i karbapenemy. Analiza statystyczna obejmująca dziesięcioletni monitoring oporności drobnoustrojów na wybrane antybiotyki nie wykazała istotnych trendów wzrostowych, nawet w okresie pandemii COVID-19. W naszej analizie ogólna śmiertelność znajdowała się na granicy istotności statystycznej. Zakażenia wywołane przez *E. coli* wiązały się z wyższą, choć nieistotną statystycznie, śmiertelnością w porównaniu z innymi patogenami, jednak po uwzględnieniu wieku ciążowego nie obserwowano różnic istotnych statystycznie między poszczególnymi grupami patogenów. Nie stwierdzono również zależności między opornością *E. coli* na ampicylinę a zwiększoną śmiertelnością, co wskazuje, że sama oporność nie pogarsza rokowania, o ile dostępne są skuteczne alternatywy terapeutyczne. Analiza sugeruje, że empiryczna terapia ampicyliną z aminoglikozydem pozostaje skuteczną opcją początkową, choć wysoka oporność na ampicylinę zwłaszcza *E. coli* może ograniczać jej przydatność w sytuacjach wymagających szybkiego działania bakteriobójczego, gdzie korzystniejsze może być zastosowanie cefalosporyny III generacji z aminoglikozydem lub meropenemu zwłaszcza w grupie noworodków urodzonych przedwcześnie.

Wnioski: Prowadzenie regularnej analizy patogenów oraz ich profili lekowrażliwości, połączone ze stałym monitorowaniem trendów oporności w poszczególnych ośrodkach, prowadzi do tworzenia lokalnej mapy mikrobiologicznej, która stanowi podstawę oceny skuteczności i adekwatności terapii empirycznej i umożliwia jej bieżące dostosowywanie do zmieniającej się sytuacji epidemiologicznej.

5.3 Ograniczenie badań

Należy uwzględnić ograniczenia przedstawionych badań. Przede wszystkim miały one charakter retrospektywny, co oznacza, że opierały się na analizie danych dostępnych w dokumentacji medycznej i nie pozwalały na pełną kontrolę wszystkich analizowanych zmiennych. Badania zostały przeprowadzone w jednym ośrodku, co ogranicza możliwość bezpośredniego uogólnienia wyników na inne populacje noworodków, zwłaszcza w ośrodkach o odmiennym profilu pacjentów i różnej epidemiologii drobnoustrojów. Dodatkowo liczebność grupy pacjentów z sepsą o wczesnym początku była stosunkowo niewielka, co może mieć wpływ na interpretację niektórych analiz, szczególnie dotyczących zależności między opornością drobnoustrojów a śmiertelnością. Pomimo tych ograniczeń przeprowadzona analiza obejmująca dziesięcioletni okres obserwacji dostarcza istotnych danych dotyczących lokalnej epidemiologii sepsy noworodkowej oraz lekowrażliwości patogenów, które mogą mieć znaczenie dla codziennej praktyki klinicznej.

6. WNIOSKI

1. Istnieją istotne różnice w profilach etiologicznych między sepsą o wczesnym początku (EOS) a sepsą o późnym początku (LOS) u noworodków urodzonych przedwcześnie, z przewagą *E. coli* w EOS oraz gronkowców koagulazo-ujemny (CoNS) w LOS. Rozkład patogenów wywołujących sepsę noworodkową pozostaje stabilny na przestrzeni dziesięciu lat, także w okresie pandemii COVID-19.
2. Istnieją istotne różnice w profilach etiologicznych w sepsie o wczesnym początku u noworodków urodzonych przedwcześnie a u noworodków urodzonych o czasie. U noworodków przedwcześnie urodzonych dominuje *E.coli* a u noworodków donoszonych GBS.
3. Obserwuje się wysoką oporność *E. coli* na ampicylinę (90%), przy jednoczesnej utrzymującej się wysokiej wrażliwości (90–95%) na cefalosporyny III generacji, aminoglikozydy oraz karbapenemy. *Streptococcus agalactiae* pozostaje w pełni wrażliwy na ampicylinę. U części szczepów *E. coli* wykrywa się mechanizm ESBL, który nie wpływa na skuteczność aminoglikozydów i karbapenemów. Nie stwierdza się szczepów opornych na karbapenemy. Obserwuje się stabilność w zakresie wzorców oporności na antybiotyki. Utrzymanie tych trendów dotyczy także okresu pandemii COVID-19.
4. Zalecana empiryczna terapia skojarzona z zastosowaniem ampicyliny oraz aminoglikozydu może być skuteczna w leczeniu noworodkowych zakażeń krwi do czasu identyfikacji czynnika etiologicznego. Wysoki odsetek oporności na ampicylinę szczególnie *E. coli*, w sytuacjach wymagających szybkiego efektu bakteriobójczego może być mniej efektywny niż terapia skojarzona cefalosporyny III generacji z aminoglikozydem lub monoterapia meropenemem zwłaszcza u noworodków urodzonych przedwcześnie.
5. Śmiertelność w przebiegu wczesnej sepsy (EOS) jest wyższa u noworodków z zakażeniem wywołanym przez *E. coli* w porównaniu z innymi patogenami w całej analizowanej populacji, jednak różnice te nie osiągają istotności statystycznej. Po uwzględnieniu wieku ciążowego nie stwierdza się istotnych statystycznie różnic w śmiertelności między grupami patogenów. Sama oporność szczepów *E. coli* na ampicylinę nie wiąże się ze zwiększoną śmiertelnością ani u noworodków urodzonych przedwcześnie, ani u noworodków donoszonych.

7. STRESZCZENIE

Sepsa noworodkowa pozostaje jedną z głównych przyczyn zachorowalności i śmiertelności w okresie noworodkowym, szczególnie w populacji dzieci urodzonych przedwcześnie. Wyróżnia się sepsę o wczesnym początku (early-onset sepsis, EOS), rozwijającą się do 72. godziny życia, oraz sepsę o późnym początku (late-onset sepsis, LOS), występującą po tym czasie. Obie postaci różnią się etiologią, czynnikami ryzyka oraz implikacjami terapeutycznymi. EOS najczęściej wynika z transmisji wertykalnej, natomiast LOS jest zwykle konsekwencją zakażeń szpitalnych związanych z intensywną opieką medyczną.

Celem niniejszej rozprawy była kompleksowa ocena epidemiologii sepsy noworodkowej oraz lekowrażliwości patogenów odpowiedzialnych za EOS, ze szczególnym uwzględnieniem ich znaczenia dla optymalizacji terapii empirycznej. Analiza ta została oparta na dwóch publikacjach obejmujących retrospektywną analizę danych pacjentów hospitalizowanych w Oddziale Intensywnej Terapii Noworodka o III stopniu referencyjności Szpitala Uniwersyteckiego nr 2 w Bydgoszczy w latach 2014–2023.

W pierwszej pracy przeanalizowano dodatnie posiewy krwi u noworodków urodzonych przed 37. tygodniem ciąży, oceniając etiologię EOS i LOS oraz ich zmienność w czasie. W drugiej pracy analizie poddano przypadki EOS zarówno u noworodków urodzonych przedwcześnie, jak i noworodków donoszonych, uwzględniając profile lekowrażliwości, mechanizmy oporności, adekwatność terapii empirycznej oraz śmiertelność. Identyfikację patogenów przeprowadzono metodą MALDI-TOF MS lub testami biochemicznymi, a ocenę lekowrażliwości zgodnie z wytycznymi EUCAST.

Wykazano istotne różnice w etiologii EOS i LOS. W EOS dominowały bakterie Gram-ujemne, przede wszystkim *Escherichia coli*, natomiast w LOS przeważały bakterie Gram-dodatnie, głównie gronkowce koagulazo-ujemne (CoNS). W całym okresie obserwacji nie stwierdzono istotnych trendów zmian w częstości występowania patogenów, również w czasie pandemii COVID-19. Analiza lekowrażliwości wykazała wysoką oporność *E. coli* na ampicylinę przy jednoczesnym zachowaniu wysokiej wrażliwości na cefalosporyny III generacji, aminoglikozydy oraz karbapenemy. U części izolatów stwierdzono obecność mechanizmów ESBL, bez wpływu na skuteczność aminoglikozydów i karbapenemów. Nie

obserwowano narastania oporności w analizowanym okresie. *Streptococcus agalactiae* pozostawał w pełni wrażliwy na penicyliny. Zakażenia wywołane przez *E. coli* wiązały się z wyższą, choć nieistotną statystycznie, śmiertelnością. Oporność na ampicylinę nie wpływała istotnie na rokowanie. Empiryczna terapia z zastosowaniem ampicyliny w skojarzeniu z aminoglikozydem pozostaje uzasadnioną strategią początkową do czasu identyfikacji czynnika etiologicznego. W wybranych sytuacjach klinicznych bardziej korzystne może być jednak zastosowanie cefalosporyny III generacji w połączeniu z aminoglikozydem lub karbapenemu.

Pomimo ograniczeń wynikających z retrospektywnego i jednoośrodkowego charakteru badania, uzyskane wyniki podkreślają znaczenie ciągłego monitorowania lokalnej epidemiologii i lekowrażliwości patogenów, co stanowi podstawę racjonalnej antybiotykoterapii i poprawy wyników leczenia w sepsie noworodkowej.

8. SUMMARY

Neonatal sepsis remains one of the leading causes of morbidity and mortality in the neonatal period, particularly among preterm infants. Two forms are distinguished: early-onset sepsis (EOS), occurring within the first 72 hours of life, and late-onset sepsis (LOS), developing thereafter. These two entities differ in etiology, risk factors, and therapeutic implications. EOS most commonly results from vertical transmission, whereas LOS is usually associated with hospital-acquired infections related to intensive medical care.

The aim of this dissertation was to provide a comprehensive assessment of the epidemiology of neonatal sepsis and the antimicrobial susceptibility of pathogens responsible for EOS, with particular emphasis on their relevance for optimizing empirical therapy. This analysis was based on two publications encompassing a retrospective review of data from patients hospitalized in the tertiary referral Neonatal Intensive Care Unit of University Hospital No. 2 in Bydgoszcz between 2014 and 2023.

In the first study, positive blood cultures in newborns born before 37 weeks of gestation were analyzed to assess the etiology of EOS and LOS as well as their variability over time. The second study examined cases of EOS in both preterm and term infants, taking into account antimicrobial susceptibility profiles, resistance mechanisms, the adequacy of empirical therapy, and mortality. Pathogen identification was performed using MALDI-TOF MS or biochemical tests, and antimicrobial susceptibility was assessed according to EUCAST guidelines.

Significant differences in the etiology of EOS and LOS were demonstrated. Gram-negative bacteria, primarily *Escherichia coli*, predominated in EOS, whereas Gram-positive bacteria, mainly coagulase-negative staphylococci (CoNS), were most common in LOS. No significant trends in pathogen frequency were observed throughout the study period, including during the COVID-19 pandemic. The antimicrobial susceptibility analysis demonstrated high resistance of *E. coli* to ampicillin, while susceptibility to third-generation cephalosporins, aminoglycosides, and carbapenems remained high. In some isolates, ESBL mechanisms were detected, although they did not affect the efficacy of aminoglycosides or carbapenems. No increase in antimicrobial resistance was observed over the study period. *Streptococcus agalactiae* remained fully susceptible to penicillins. Infections caused by *E. coli* were

associated with higher, although not statistically significant, mortality. Ampicillin resistance did not have a significant impact on clinical outcomes. Empirical therapy using ampicillin in combination with an aminoglycoside remains a justified initial strategy until the etiological factor is identified. In selected clinical situations, however, it may be more beneficial to use a third-generation cephalosporin combined with an aminoglycoside or a carbapenem.

Despite limitations related to the retrospective and single-center design, the findings underscore the importance of continuous monitoring of local epidemiology and antimicrobial susceptibility patterns, which forms the basis for rational antibiotic therapy and improved outcomes in neonatal sepsis.

9. PIŚMIENICTWO

1. Stoll, B.J.; Hansen, N.I.; Sánchez, P.J.; Faix, R.G.; Poindexter, B.B.; Van Meurs, K.P.; Bizzarro, M.J.; Goldberg, R.N.; Frantz, I.D., III; Hale, E.C.; et al. Early onset neonatal sepsis: The burden of group B Streptococcal and E. coli disease continues. *Pediatrics* 2011, *127*, 817–826.
2. Wójkowska-Mach, J.; Chmielarczyk, A.; Strus, M.; Lauterbach, R.; Heczko, P. Neonate Bloodstream Infections in Organization for Economic Cooperation and Development Countries: An Update on Epidemiology and Prevention. *J. Clin. Med.* 2019, *8*, 1750.
3. Lee, S.M.; Chang, M.; Kim, K.S. Blood Culture Proven Early Onset Sepsis and Late Onset Sepsis in Very-Low-Birth-Weight Infants in Korea. *J. Korean Med. Sci.* 2015, *30*, S67–S74.
4. Odabasi, I.O.; Bulbul, A. Neonatal Sepsis. *Sisli Etfal Hastan. Tip Bul.* 2020, *54*, 142–158.
5. Flannery DD, Edwards EM, Puopolo KM, Horbar JD. Early-onset sepsis among very preterm infants. *Pediatrics*. 2021;148(4):e2021052456. doi:10.1542/peds.2021-052456. Erratum in: *Pediatrics*. 2022;150(4):e2022059058.
6. Puopolo, K.M.; Benitz, W.E.; Zaoutis, T.E. Committee on Fetus and Newborn, Committee on Infectious Diseases. Management of neonates born at ≥ 35 0/7 weeks' gestation with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. *Pediatrics* 2018, *142*, e20182894.
7. Anwer R, Al-shehri H, Alsulami M, Alsulami Z, Alzkari F, Alshaalan N, et al. Pathogen profiles and antimicrobial resistance patterns of neonatal sepsis in the Gulf Cooperation Council: a systematic review. *Children*. 2025;12:1475.
8. Klingenberg, C.; Kornelisse, R.F.; Buonocore, G.; Maier, R.F.; Stocker, M. Culture-negative early-onset neonatal sepsis: At the crossroad between efficient sepsis care and antimicrobial stewardship. *Front. Pediatr.* 2018, *6*, 285.
9. Puopolo, K.M.; Benitz, W.E.; Zaoutis, T.E. Committee on Fetus and Newborn, Committee on Infectious Diseases. Management of neonates born at ≤ 34 6/7 weeks' gestation with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. *Pediatrics* 2018,
10. Cortese, F.; Scicchitano, P.; Gesualdo, M.; Filaninno, A.; De Giorgi, E.; Schettini, F.; Laforgia, N.; Ciccone, M.M. Early and Late Infections in Newborns: Where Do We Stand? A Review. *Pediatr. Neonatol.* 2016, *57*, 265–273.

11. 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. doi:10.1542/peds.2012-0147.
12. Attia HHM, Parekh R, Dhandibhotla S, Sai T, Pradhan A, Alugula S, Cevallos-Cueva M, Hayes BK, Athanti S, Abdin Z, B K. Insight Into Neonatal Sepsis: An Overview. *Cureus*. 2023 Sep 19;15(9):e45530. doi:10.7759/cureus.45530. PMID: 37868444; PMCID: PMC10585949.
13. Procianoy RS, Silveira RC. The challenges of neonatal sepsis management. *J Pediatr (Rio J)*. 2020 Mar–Apr;96 Suppl 1(Suppl 1):80–86. doi: 10.1016/j.jped.2019.10.004. Epub 2019 Nov 17. PMID: 31747556; PMCID: PMC9432313.
14. Dustin, D.; Flannery, D.D.; Edwards, E.M.; Coggins, S.A.; Horbar, J.D.; Puopolo, K.M. Late-Onset Sepsis Among Very Preterm Infants. *Pediatrics* 2022, 150, e2022058813.
15. Liu, J.; Fang, Z.; Yu, Y.; Ding, Y.; Liu, Z.; Zhang, C.; He, H.; Geng, H.; Chen, W.; Zhao, G.; et al. Pathogens Distribution and Antimicrobial Resistance in Bloodstream Infections in Twenty-Five Neonatal Intensive Care Units in China, 2017–2019. *Antimicrob. Resist. Infect. Control*. 2021, 10, 121
16. Lauterbach R. Sepsa u noworodka. W: Borszewska-Kornacka MK, Gulczyńska E, Helwich E, Królak-Olejek B, Lauterbach R, Maruniak-Chudek I, Szczapa T, red. Standardy opieki medycznej nad noworodkiem w Polsce. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Neonatologicznego. Wydanie V, zaktualizowane i uzupełnione. Warszawa: Media Press; 2023. s. 373–386.
17. Venkatesh M, Flores A, Luna RA, Versalovic J. Molecular microbiological methods in the diagnosis of neonatal sepsis. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*. 2010;8(9):1037–1048. doi:10.1586/eri.10.89. PMID: 20818947; PMCID: PMC2956278.
18. Healy, C.M.; Baker, C.J.; Palazzi, D.L.; Campbell, J.R.; Edwards, M.S. Distinguishing true coagulase-negative Staphylococcus infections from contaminants in the neonatal intensive care unit. *J. Perinatol*. 2013, 33, 52–58
19. Oeser C, Pond M, Butcher P, Bedford Russell A, Henneke P, Laing K, Planche T, Heath PT, Harris K. PCR for the detection of pathogens in neonatal early onset sepsis. *PLoS One*. 2020;15(1):e0226817. doi:10.1371/journal.pone.0226817. PMID: 31978082; PMCID: PMC6980546.

20. Maruniak-Chudek I, Lauterbach R, Czardybon-Duży M. Antybiotykoterapia noworodka z uwzględnieniem leczenia empirycznego. W: Borszewska-Kornacka MK, Gulczyńska E, Helwich E, Królak-Olejek B, Lauterbach R, Maruniak-Chudek I, Szczapa T, red. Standardy opieki medycznej nad noworodkiem w Polsce. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Neonatologicznego. Wydanie V (2023) zaktualizowane i uzupełnione. Warszawa: Media Press; 2023. s. 350–372.
21. Cotten, C.M.; Taylor, S.; Stoll, B.; Goldberg, R.N.; Hansen, N.I.; Sánchez, P.J.; Ambalavanan, N.; Benjamin, D.K., Jr.; NICHD Neonatal Research Network. Prolonged initial empirical antibiotic therapy and increased risk of necrotizing enterocolitis and death in extremely low-birth-weight infants. *Pediatrics* 2009, *123*, 58–66
22. Cotten, C.M. Adverse consequences of neonatal antibiotic exposure. *Curr. Opin. Pediatr.* 2016, *28*, 141–149
23. Cantey, J.B.; Prusakov, P. A proposed framework for the clinical management of neonatal “culture-negative” sepsis. *J. Pediatr.* 2022, *244*, 203–211
24. 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):1858–1870. doi:10.1093/jac/dkx088. PMID: 28369594.
25. Mariani, M.; Parodi, A.; Minghetti, D.; Ramenghi, Los Angeles; Palmero, C.; Ugoletti, E.; Medici, C.; Saffioti, C.; Castagnola, E. Wczesna i późna posocznica noworodków: Epidemiologia i skuteczność empirycznej terapii przeciwbakteryjnej na oddziale intensywnej terapii noworodków III stopnia. *Antybiotyki* 2022 , *11* , 284.
26. Shane, A.L.; Sánchez, P.J.; Stoll, B.J. Neonatal sepsis. *Lancet* 2017, *390*, 1770–1780.
27. Hile GB, Musick KL, Dugan AJ, Bailey AM, Howington GT. Occurrence of hyperbilirubinemia in neonates given a short-term course of ceftriaxone versus cefotaxime for sepsis. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2021;*26*(1):99–103. doi:10.5863/1551-6776-26.1.99. Epub 2021 Jan 4. PMID: 33424507; PMCID: PMC7792150.
28. Flannery, D.D.; Chiotos, K.; Gerber, J.S.; Puopolo, K.M. Neonatal multidrug-resistant Gram-negative infection: Epidemiology, resistance mechanisms and management. *Pediatr. Res.* 2022, *91*, 380–391

29. Miselli, F.; Costantini, R.C.; Creti, R.; Sforza, F.; Fanaro, S.; Ciccia, M.; Piccinini, G.; Rizzo, V.; Pasini, L.; Biasucci, G.; et al. Escherichia coli is overtaking Group B Streptococcus in early-onset neonatal sepsis. *Microorganisms* 2022, *10*, 1878.

10. PUBLIKACJE BĘDĄCE PRZEDMIOTEM ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

Article

Distribution of Pathogens in Early- and Late-Onset Sepsis Among Preterm Infants: A Decade-Long Study in a Tertiary Referral Neonatal Intensive Care Unit

Katarzyna Muszyńska-Radska ^{1,*}, Krzysztof Szwed ², Adrian Falkowski ²  and Iwona Sadowska-Krawczenko ³

¹ Department of Clinical Microbiology and Molecular Biology, Jan Biziel University Hospital No. 2, Ujejskiego 75, 85-168 Bydgoszcz, Poland

² Center for Methodological Support of Scientific Research, Clinic of General and Minimally Invasive Surgery, Jan Biziel University Hospital No. 2, Ujejskiego 75, 85-168 Bydgoszcz, Poland; a.k.szwed@gmail.com (K.S.); izinizik@mat.umk.pl (A.F.)

³ Department of Neonatology, Faculty of Medicine, Ludwik Rydygier Collegium Medicum in Bydgoszcz, Nicolaus Copernicus University in Torun, Ujejskiego 75, 85-168 Bydgoszcz, Poland; iwonasadowska@cm.umk.pl

* Correspondence: kasia.mushe@gmail.com; Tel.: +48-792893861



Academic Editor: Rongqian Wu

Received: 21 November 2024

Revised: 16 December 2024

Accepted: 20 December 2024

Published: 24 December 2024

Citation: Muszyńska-Radska, K.; Szwed, K.; Falkowski, A.; Sadowska-Krawczenko, I.

Distribution of Pathogens in Early- and Late-Onset Sepsis Among Preterm Infants: A Decade-Long Study in a Tertiary Referral Neonatal Intensive Care Unit. *J. Clin. Med.* **2025**, *14*, 5. <https://doi.org/10.3390/jcm14010005>

Copyright: © 2024 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: Background: Neonatal sepsis, a severe infection in newborns, remains one of the leading causes of morbidity and mortality among preterm infants. This study aimed to investigate the distribution of pathogens responsible for early-onset sepsis (EOS) and late-onset sepsis (LOS), the annual variability of pathogens responsible for each type of infection, and potential trends in their profiles in preterm infants from a tertiary care neonatal intensive care unit over a ten-year period. **Methods:** We analyzed 177 episodes of confirmed bloodstream infection between 1 January 2014 and 31 December 2023. An episode of confirmed bloodstream infection was defined by the growth of a single potential pathogen in the blood of an infant who met four criteria: showing clinical symptoms of infection, having abnormal hematologic parameters, receiving appropriate antibiotics for less than 5 days, and being born before 37 weeks of gestation. Pathogens were isolated from aseptically collected blood samples, processed within 2 h, incubated using the BACTEC system, and identified by Gram stains and selective media cultures. Pathogen identification was performed using standardized biochemical tests or MALDI-TOF MS. Sepsis was classified as EOS if it occurred within the first 72 h of life and as LOS if it occurred after 72 h. **Results:** Among the confirmed bloodstream infections, EOS accounted for 31 cases, while LOS accounted for 146 cases. *Escherichia coli* was identified as the primary pathogen responsible for early-onset sepsis (EOS), while Coagulase-negative *Staphylococcus* (CoNS) was most commonly associated with late-onset sepsis (LOS). The differences in the prevalence of these bacteria between EOS and LOS were statistically significant. However, no significant differences were found in the distribution of pathogens across different years, nor were there significant trends in their frequency over the study period. Our results demonstrate significant stability in the distribution of pathogens causing sepsis over the ten-year observation period, even during the COVID-19 pandemic. **Conclusions:** Understanding the temporal distribution of pathogens in neonatal sepsis can help prevent the overuse of antibiotics and support the implementation of screening programs, empiric therapy, and strategies to prevent healthcare-associated infections.

Keywords: EOS; LOS; sepsis; bloodstream infection; newborn; preterm infants; pathogens

1. Introduction

Sepsis is one of the leading causes of death globally. According to the World Health Organization (WHO), data published in 2020 indicated there were 48.9 million cases and 11 million sepsis-related deaths worldwide, accounting for 20% of all global deaths. Nearly 20 million of these cases occurred in children under the age of five [1]. Neonatal sepsis is one of major causes of death and prolonged length of hospital stay during neonatal period, especially in preterm infants. Diagnosis neonatal sepsis is challenging for neonatologists due to its variable, nonspecific signs and symptoms [2]. Early diagnosis, rapid intervention, and comprehensive preventive strategies are crucial to minimize adverse outcomes. Contemporary prevention strategies focus on a multifaceted approach, including improving maternal care, enhancing infection control through strict hygiene protocols, judicious use of antibiotics, development of rapid diagnostic techniques, immunomodulatory interventions, and the implementation of screening tools and early warning systems [3]. Sepsis is a bloodstream infection caused by bacteria, viruses or fungi, and it is associated with hemodynamic changes and severe systematic clinical manifestations. The pathogenesis of neonatal sepsis is complex, involving interactions between the immature immune system, pathogens, and the body's defense mechanisms. The identification of pathogens responsible for sepsis and the determination of their antibiotic sensitivity are critical for the effective management of bloodstream infections. This process directly influences the success of the therapy, as well as the duration of hospitalization and associated costs [2,4].

Neonatal sepsis is categorized based on the timing of symptom onset into two types: early-onset sepsis (EOS) and late-onset sepsis (LOS). According to WHO, EOS occurs within the first three days of life (<72 h), although some research extends this period to the first seven days of life [5]. LOS occurs at or after 72 h of life. EOS is typically caused by organisms transmitted vertically before or during birth, through contaminated amniotic fluid or during vaginal delivery by organisms that colonize or infect the mother's genitourinary system [6]. Late-onset sepsis (LOS) mostly occurs due to the transmission of pathogens from the hospital environment and over environmental sources. It is associated with invasive therapeutic procedures that can facilitate this transmission. LOS can also be a late manifestation of a vertically transmitted infection [6,7].

Determining the epidemiology of sepsis amid rising antibiotic resistance is vital for improving neonatal care, reducing mortality and long-term complication [8].

The primary objective of this study was to investigate the annual variability and ten-year trend in the distribution of microorganisms responsible for EOS and LOS in the neonatal intensive care unit. The secondary objective was to analyze the statistical associations between the pathogens involved in EOS and LOS.

2. Materials and Methods

2.1. Study Design

This study is a retrospective analysis of positive blood cultures from hospitalized neonates with confirmed sepsis who met the study's inclusion criteria. The database covers the period from 1 January 2014 to 31 December 2023 and includes preterm infants (<37 weeks) hospitalized in the Neonatal Intensive Care Unit at Jan Bizieli University Hospital in Bydgoszcz.

2.2. Definition

Early-onset sepsis (EOS) is defined as an infection that develops within the first 72 h of life, whereas late-onset sepsis (LOS) develops after 72 h of life.

2.3. Inclusion Criteria

An episode of confirmed bloodstream infection with positive blood culture was defined as the growth of single potential pathogen from the blood of an infant who met four of the following criteria:

1. The infant presented clinical symptoms of infection: respiratory distress, apnea, tachycardia or bradycardia, systemic hypotension or hypoperfusion, hypothermia or fever, convulsion, hypotonia, irritability or lethargy, feeding intolerance or intestinal obstruction, neonatal jaundice, hypoglycemia.
2. One or more abnormal hematologic parameters; white blood cell count, increased immature/ total neutrophil count, elevated C-reactive protein level, abnormal procalcitonin level.
3. Appropriate antibiotics were used for at least 5 days (especially in the case of Coagulase-negative Staphylococci [CoNS] bacteremia) or for less than 5 days if death occurred while receiving antibiotics.
4. The infant's gestational was less than 37 weeks.

Repeatedly isolated pathogens were considered as part of the same episode if the period between samples was less than 7 days for all organisms, except for CoNS and fungal infection, where the period was 10 days.

We excluded samples at risk of contamination, which can occur due to improper skin disinfection (crucial when suspecting CoNS infections), tainting of the blood culture bottles, or improper handling of collected material. The criteria for contamination were as follows:

1. Isolation of bacteria usually considered contaminants (e.g., *Bacillus* spp., *Micrococcus* spp., *Corynebacterium* spp.);
2. Isolation of mixed flora of CoNS;
3. Isolation of CoNS in the absence of infection symptoms, as considered by the neonatologist.

Patients who did not fulfill the four inclusion criteria and those who were under suspicion for contamination were not included in the analysis.

2.4. Methodology of Sample Collection and Microbiological Techniques

Blood samples were collected by a neonatologist. The skin was disinfected with 0.5% chlorhexidine for 1 min. Approximately one milliliter of blood was aseptically collected from a vein into PEDS Plus /F culture vials from Becton Dickinson. One blood culture bottle was collected and delivered to the microbiology laboratory within 2 h. Bottles were incubated in the BACTEC automated blood culture system for seven days at 35 ± 2 before reporting no growth. Positive vials were identified by performing Gram stains and culturing in selective media. Identification was performed using a standardized biochemical tests and the MALDI TOF MS (Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization-Time Of Flight- Mass Spectrometry) method based on mass spectrometry for microorganism identification. Antimicrobial susceptibility testing was performed on all isolates using the standard disk-diffusion method on agar plates. The results were interpreted according to the recommendations of the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST).

2.5. Treatment Protocol

EOS treatment protocol included ampicillin and aminoglycoside. LOS treatment included vancomycin plus piperacillin-tazobactam or meropenem. Upon receiving the microbiological results, the therapy was adjusted based on the antimicrobial susceptibility of the isolated strain causing the infection.

2.6. Statistical Analysis

The statistical analyses included chi-square and Fisher's exact tests, applied as appropriate, to compare the prevalence of specific microorganisms between EOS and LOS groups. Additionally, temporal trends in microorganism prevalence across years were examined using Kruskal–Wallis and Kendall's tau tests. The Kruskal–Wallis test assessed differences in microorganism presence across distinct years, while Kendall's tau was employed to evaluate correlations between year and infection rate trends. To adjust for multiple comparisons, Bonferroni correction was applied to the p -values, with significant values set to $p < 0.05$.

3. Results

During the study period from 1 January 2014 to 31 December 2023, we registered 317 episodes of positive blood cultures. However, 141 cases were excluded from final analysis because they did not fulfill the inclusion criteria for confirmed bloodstream infection or were suspected of contamination. A total of 177 episodes of positive blood culture with confirmed bloodstream infection, represented by 163 preterm neonates, were included in the analysis. Among them, 147 patients had one episode of confirmed sepsis with positive blood culture during hospital stay, while 16 had more than one episode. Early-onset sepsis was found in 31 cases, and late-onset sepsis was found in 146 cases.

3.1. Pathogens Involved in Early-Onset Sepsis

Among preterm infants with EOS, the leading etiological agent identified in the blood cultures was a Gram-negative organism accounting for 25 cases (80.6%). The majority of isolates were *Enterobacterales* family rods with *Escherichia coli* dominating in 18 cases (58%). Gram-positive organisms accounted for six cases (19.3%) represented by *Streptococcus agalactiae*, *Listeria monocytogenes*, and CoNS. Table 1 shows distribution of pathogens responsible for EOS.

Table 1. Distribution of pathogens in EOS and LOS.

Pathogen	EOS [n = 31]		LOS [n = 146]		Corrected p -Value
	n	%	n	%	
Gram-positive	6	19.35	102	69.86	0.004
CoNS	2	6.45	81	55.48	0.018
<i>Staphylococcus aureus</i>	0	0	12	8.22	1.000
<i>Enterococcus</i> spp.	0	0	6	4.11	1.000
<i>Streptococcus agalactiae</i>	2	6.45	3	2.05	1.000
<i>Listeria monocytogenes</i>	2	6.45	0	0	0.540
Gram-negative	25	80.65	30	20.55	0.003
<i>Enterobacterales</i>	23	74.19	28	19.18	0.004
<i>Escherichia coli</i>	18	58.06	8	5.48	0.018
<i>Klebsiella</i> spp.	2	6.45	12	8.22	1.000
<i>Enterobacter cloacae</i>	0	0	3	2.05	1.000
<i>Proteus mirabilis</i>	0	0	2	1.37	1.000
<i>Morganella morganii</i>	1	3.23	0	0	1.000
<i>Serratia marcescens</i>	0	0	1	0.68	1.000

Table 1. Cont.

Pathogen	EOS [n = 31]		LOS [n = 146]		Corrected <i>p</i> -Value
	n	%	n	%	
<i>Citrobacter</i> spp.	1	3.23	2	1.37	1.000
<i>Pantea agglomerans</i>	1	3.23	0	0	1.000
Other Gram-negative	2	6.45	2	1.37	0.568
<i>Acinetobacter</i> spp.	0	0	1	0.68	1.000
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	3.23	1	0.68	1.000
<i>Haemophilus influenzae</i>	1	3.23	0	0	1.000
Fungi	0	0	14	9.59	0.536
<i>Candida albicans</i>	0	0	8	5.48	1.000
other <i>Candida</i>	0	0	6	4.11	1.000

The table presents the microorganisms responsible for both types of sepsis. Our analyses revealed notable differences in the pathogen profiles between early-onset sepsis (EOS) and late-onset sepsis (LOS).

3.2. Pathogens Involved in Late-Onset Sepsis

The most common pathogens in LOS were Gram-positive organisms. Among them, Coagulase-negative *Staphylococcus* (CoNS) was the leading pathogen, accounting for 81 cases (55.4%), followed by *Staphylococcus aureus*, which accounted for 12 cases (8.2%), *Enterococcus* spp. accounting for 6 cases (4.1%), and GBS accounting for 3 cases (2%). Gram-negative organisms were identified in 30 cases (20.6%), particularly represented by *Enterobacteriales* family rods in 28 cases (19.1%). The most frequent Gram-negative organisms were *Klebsiella* spp. in 12 cases (8.2%) and *Escherichia coli* in 8 cases (5.4%). Fungi represented 14 of LOS cases (9.6%), with *Candida albicans* accounting for 8 cases (5.5%) and other *Candida* spp. for 6 cases (4.1%). Table 1 shows the distribution of pathogens responsible for LOS.

Throughout the ten-year study period, no significant year-to-year differences were observed in the percentage distribution of pathogens in either EOS or LOS. Tables 2 and 3 show the annual distribution of pathogens associated with both types of sepsis.

Table 2. Annual distribution of pathogens associated with early-onset sepsis.

EOS										
	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
Number of hospitalizations	438	433	772	810	752	759	645	707	680	635
Gram-positive	0	0	1	0	1	0	2	2	0	0
CoNS	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0
<i>Staphylococcus aureus</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>Enterococcus</i> spp.	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>Streptococcus agalactiae</i>	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
<i>Listeria monocytogenes</i>	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0
Gram-negative	2	5	5	3	2	3	0	1	2	2
<i>Enterobacteriales</i>	2	4	4	3	2	3	0	1	2	2
<i>Escherichia coli</i>	2	4	3	3	1	1	0	1	2	1
<i>Klebsiella</i> spp.	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0
<i>Enterobacter cloacae</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Table 2. Cont.

EOS										
	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
<i>Proteus mirabilis</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>Morganella morganii</i>	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
<i>Serratia marcescens</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>Citrobacter</i> spp.	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
<i>Pantea agglomerans</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Other Gram-negative	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
<i>Acinetobacter</i> spp.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
<i>Haemophilus influenzae</i>	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Fungi	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>Candida albicans</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Other <i>Candida</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

This table presents the annual number of isolations of each pathogen associated with early-onset sepsis (EOS). There were no years that significantly differed from the others, nor were there any significant trends in the percentage of infections over the years.

Table 3. Annual distribution of pathogens associated with late-onset sepsis.

LOS										
	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
Number of hospitalization	438	433	772	810	752	759	645	707	680	635
Gram-positive	8	11	18	9	10	12	6	14	7	6
CoNS	7	10	13	6	10	12	3	10	4	6
<i>Staphylococcus aureus</i>	0	1	2	1	0	0	3	2	2	0
<i>Enterococcus</i> spp.	1	0	1	2	0	0	0	1	1	0
<i>Streptococcus agalactiae</i>	0	0	2	0	0	0	0	1	0	0
<i>Listeria monocytogenes</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Gram-negative	4	0	3	3	3	2	2	6	6	1
Enterobacterales	3	0	3	3	3	2	2	6	6	0
<i>Escherichia coli</i>	1	0	1	1	1	2	1	1	0	0
<i>Klebsiella</i> spp.	0	0	1	0	2	0	0	4	5	0
<i>Enterobacter cloacae</i>	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0
<i>Proteus mirabilis</i>	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0
<i>Morganella morganii</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>Serratia marcescens</i>	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>Citrobacter</i> spp.	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0
<i>Pantea agglomerans</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Other Gram-negative	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
<i>Acinetobacter</i> spp.	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
<i>Haemophilus influenzae</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Table 3. Cont.

LOS		2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
Fungi		2	1	1	1	2	0	1	1	2	3
<i>Candida albicans</i>		1	0	1	1	2	0	0	1	0	2
Other <i>Candida</i>		1	1	0	0	0	0	1	0	2	1

This table presents the annual number of isolations of each pathogen associated with late-onset sepsis (LOS). There were no years that significantly differed from the others, nor were there any significant trends in the percentage of infections over the years.

4. Discussion

This study showcases the distribution of pathogens associated with EOS and LOS over a decade, including the COVID-19 pandemic year (2020–2023). Our analyses revealed significant differences in the pathogen etiology of EOS and LOS and identified the microorganisms most commonly responsible for both types of infections.

No statistically significant differences were found in the annual variability of pathogens causing each type of infection. Additionally, no trends were observed in the annual profile over the ten-year observation period.

The stable distribution of pathogens during the COVID-19 pandemic, observed in our study, presents an intriguing epidemiological topic. Most studies on the pandemic's impact have focused on adult intensive care units, not neonatal ones. This might be partly because neonates were less affected by SARS-CoV-2 and did not experience the same complications, resulting in limited data [9].

It might be expected that stricter hygiene and sanitary measures would reduce infection and change the microbial profile. However, the pandemic showed that enhanced infection control measures do not always reduce infections [10,11].

In neonatal intensive care units, the increased risk of hospital-acquired infections during the pandemic could be due to reduced skin-to-skin contact with mothers, disruptions in family-centered care, which is beneficial for the development neonates, and frequent understaffing [12].

Psychosocial factors among medical personnel also play a significant role. Continuous stress, prolonged epidemic threat, and the use of personnel protective equipment can paradoxically reduce the effectiveness of sanitary procedures [11]. Fatigue, distraction, and the need for quick decisions under chronic stress can lead to lapses in sanitary regimes [10].

In our study, we investigated distribution of pathogens in EOS and LOS in preterm infants. The main pathogen causing EOS in this group was *Escherichia coli*, similar to findings by Stoll B.J. et al. [13]. Stoll B.J. et al. emphasized the rising infection rates of *Escherichia coli* among preterm infants. Newborns with EOS infected with Gram-negative bacteria such as *Escherichia coli* are more likely to die. Research by Lee S.M. et al. confirms the mortality associated with this type of sepsis [5,13]. *Streptococcus agalactiae* (GBS) remains a significant etiological factor in early-onset sepsis (EOS). In our study, GBS was less prevalent than *Escherichia coli* in preterm neonates, similar to the findings reported by Stoll et al. and Liu et al. [13,14]. The reduced number of cases may indicate the effectiveness of screening pregnant women and the implementation of intrapartum antibiotic prophylaxis (IAP), which should continue to be adhered to and monitored [13]. The standard empiric therapy with ampicillin and aminoglycoside may be insufficient in the context of the increasing prevalence of *E. coli* as the main pathogen causing early-onset sepsis (EOS) in preterm neonates. While Group B *Streptococcus* (GBS) is generally susceptible to ampicillin, *E. coli* can be resistant to both ampicillin and aminoglycosides. Therefore, further analyses of the antibiotic susceptibility of the strains and continuous monitoring of the

rising resistance to these drugs are essential. It is necessary to establish recommendations that include antibiotics with a broader spectrum, effective in the appropriate clinical situations [13]. During our 10-years study period, we found two cases of early-onset sepsis caused by CoNS that met our inclusion criteria. The role of CoNS in early-onset sepsis is debatable. CoNS may not always indicate true infection, as some positive cultures might result from contamination or catheter colonization. Various studies report differing rates of EOS due to CoNS. These differences likely arise from variations in the study methodologies. For example, Mariani M. et al. considered any positive culture as a case of EOS while Stoll et al. classified CoNS as contamination unless it was isolated in more than two separate cultures and the infant received more than five days of appropriate antibiotics [13,15]. Obtaining an adequate volume of blood and a sufficient number of cultures is crucial for interpreting blood cultures result. A minimum volume of 1 mL of blood and two or more blood cultures bottles are most advisable. However, obtaining these samples from preterm infants can be challenging, often resulting in only a single positive blood culture, as seen in our study [16].

The most common pathogen in LOS was *Coagulase-negative Staphylococcus* (CoNS). In most studies, CoNS dominate as pathogens in LOS, but percentages differ between studies. Similar CoNS predominance was reported by Kostlin-Gille N. et al. [17]. In some studies, like in Dustin D. et al., sepsis caused by CoNS was similar to sepsis caused by *S. aureus* [18]. In contrast, *Klebsiella pneumonia* was the most common pathogen in a study by Liu J. et al. [14]. Another significant Gram-positive etiological agent in preterm infants was *S. aureus*. Gram-negative organisms were mainly represented by *Enterobacteriales* family rods, especially *Klebsiella* spp. and *Escherichia coli*. Similar results were found in studies by Dustin D. et al. and Kostlin-Gille N. et al. [17,18]. Fungal infections are also important causes of late-onset sepsis in preterm infants. The incidence rate of fungal infection in newborns was reported to be 9.6%. Other studies, such as those by Vergano S. et al. and Lee M.S. et al., confirm this percentage. The most common fungus is *Candida albicans*. According to Lee M.S. et al., fungi are significant etiological agents associated with high mortality in LOS [5,19].

Empiric therapy using vancomycin and piperacillin-tazobactam can be effective against late-onset infections caused by CoNS, *S. aureus*, and Gram-negative rods. However, continuous monitoring and analysis of the antimicrobial susceptibility of these microorganisms are essential. Carbapenems should be reserved for specific situations, particularly in the case of epidemic occurrences of Gram-negative bacteria producing extended-spectrum beta-lactamases (ESBL). These findings are also supported by the studies of Mariani M. et al. The selection of antibiotics for late-onset infections should be based on retrospective analyses of the etiology and antibiotic resistance of the microorganisms causing these infections in the specific ward. This underscores the importance of conducting studies like ours [15,20].

Neonatal sepsis remains a significant cause of morbidity and mortality. Identifying specific pathogens allows for selecting the most effective antibiotic therapy, which is crucial for updating guidelines on sepsis prophylaxis and empirical treatment. Understanding the potential pathogens involved in neonatal sepsis can help prevent the overuse of antibiotics, thereby reducing the risk of resistance [13,18,21]. Identification of early-onset sepsis pathogens may indicate the need for improvement in perinatal care [7,19]. Knowledge of late-onset sepsis pathogens helps refine procedures in neonatal intensive care units, minimizing the risk of nosocomial infections. Our efforts should focus on activities such as continuous hand washing training. Additionally, there is a constant need for training personnel on proper blood culture collection techniques, as this is one of the main causes of contamination [8]. Pathogen research stimulates the development of faster and more sensitive diagnostic tests, crucial for early sepsis detection. Identifying the most com-

mon pathogens can guide research into new vaccines for pregnant women or high-risk newborns [13].

5. Conclusions

Despite the ten-year observation period, which included the COVID-19 pandemic, we did not find significant annual differences in the pathogen profiles associated with EOS and LOS. We observed that the differences in bacterial prevalence between early-onset sepsis (EOS) and late-onset sepsis (LOS) were statistically significant. The most common organism causing EOS was *Escherichia coli*, while LOS was predominantly caused by Coagulase-negative staphylococci (CoNS). Understanding the epidemiology of sepsis, especially in the context of increasing antibiotic resistance, is crucial for enhancing neonatal care and reducing mortality rates.

Author Contributions: Conceptualization, K.M.-R. and I.S.-K.; methodology, K.M.-R. and K.S.; software, K.S. and A.F.; validation, K.M.-R. and K.S.; formal analysis, K.S. and A.F.; investigation, K.M.-R.; resources, K.M.-R. and I.S.-K.; data curation, K.M.-R. and I.S.-K.; writing—original draft preparation K.M.-R.; writing—review and editing K.M.-R., K.S. and I.S.-K.; visualization, K.M.-R.; supervision, I.S.-K.; project administration, K.M.-R. and I.S.-K.; funding acquisition I.S.-K. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: The research was carried out from January 2014 to December 2023 following approval from the local Bioethics Committee (identifier: KB 56/2024). It complied with the ethical guidelines set forth in the Declaration of Helsinki.

Informed Consent Statement: Patient consent was waived as it could not practicably be obtained, and the waiver did not adversely affect the rights and welfare of the subjects.

Data Availability Statement: The data presented in this study are available on request from the corresponding author.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflicts of interest.

References

1. World Health Organization. Sepsis Fact Sheet. Available online: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/sepsis> (accessed on 14 December 2024).
2. Wójkowska-Mach, J.; Chmielarczyk, A.; Strus, M.; Lauterbach, R.; Heczko, P. Neonate Bloodstream Infections in Organization for Economic Cooperation and Development Countries: An Update on Epidemiology and Prevention. *J. Clin. Med.* **2019**, *8*, 1750. [CrossRef] [PubMed]
3. La Via, L.; Sangiorgio, G.; Stefani, S.; Marino, A.; Nunnari, G.; Cocuzza, S.; La Mantia, I.; Cacopardo, B.; Stracquadanio, S.; Spampinato, S.; et al. The Global Burden of Sepsis and Septic Shock. *Epidemiologia* **2024**, *5*, 456–478. [CrossRef]
4. Edmiston, C.E.; Garcia, R.; Barnden, M.; DeBaun, B.; Johnson, H.B. Rapid diagnostics for bloodstream infections: A primer for infection preventionists. *Am. J. Infect. Control.* **2018**, *46*, 1060–1068. [CrossRef] [PubMed]
5. Lee, S.M.; Chang, M.; Kim, K.S. Blood Culture Proven Early Onset Sepsis and Late Onset Sepsis in Very-Low-Birth-Weight Infants in Korea. *J. Korean Med. Sci.* **2015**, *30*, S67–S74. [CrossRef] [PubMed]
6. Odabasi, I.O.; Bulbul, A. Neonatal Sepsis. *Sisli Etfal Hastan. Tip Bul.* **2020**, *54*, 142–158. [CrossRef] [PubMed]
7. Cortese, F.; Scicchitano, P.; Gesualdo, M.; Filaninno, A.; De Giorgi, E.; Schettini, F.; Laforgia, N.; Ciccone, M.M. Early and Late Infections in Newborns: Where Do We Stand? A Review. *Pediatr. Neonatol.* **2016**, *57*, 265–273. [CrossRef]
8. Quispe, A.M.; Soza, G.; Ramos Chirinos, M.; Quiroz, D.; Pons, M.J. Multidrug Resistance Bacteremia in Neonates and Its Association with Late-Onset Sepsis and Coagulase-Negative Staphylococci. *J. Infect. Dev. Ctries.* **2020**, *14*, 1256–1263. [CrossRef]
9. Ceparano, M.; Sciurti, A.; Isonne, C.; Baccolini, V.; Migliara, G.; Marzuillo, C.; Natale, F.; Terrin, G.; Villari, P.; The Collaborating Group. Incidence of Healthcare-Associated Infections in a Neonatal Intensive Care Unit before and during the COVID-19 Pandemic: A Four-Year Retrospective Cohort Study. *J. Clin. Med.* **2023**, *12*, 2621. [CrossRef] [PubMed]

10. Härter, M.; Bremer, D.; Scherer, M.; von dem Knesebeck, O.; Koch-Gromus, U. Impact of COVID-19-pandemic on Clinical Care, Work Flows and Staff at a University Hospital: Results of an Interview-study at the UKE. *Gesundheitswesen* **2020**, *82*, 676–681. [CrossRef] [PubMed]
11. Baccolini, V.; Migliara, G.; Isonne, C.; Dorelli, B.; Barone, L.C.; Giannini, D.; Marotta, D.; Marte, M.; Mazzalai, E.; Alessandri, F.; et al. The Impact of the COVID-19 Pandemic on Healthcare-Associated Infections in Intensive Care Unit Patients: A Retrospective Cohort Study. *Antimicrob. Resist. Infect. Control* **2021**, *10*, 87. [CrossRef]
12. Cena, L.; Biban, P.; Janos, J.; Lavelli, M.; Langfus, J.; Tsai, A.; Youngstrom, E.A.; Stefana, A. The Collateral Impact of COVID-19 Emergency on Neonatal Intensive Care Units and Family-Centered Care: Challenges and Opportunities. *Front. Psychol.* **2021**, *12*, 630594. [CrossRef] [PubMed]
13. Stoll, B.J.; Puopolo, K.M.; Hansen, N.I.; Sánchez, P.J.; Bell, E.F.; Carlo, W.A.; Cotten, C.M.; D’Angio, C.T.; Kazzi, S.N.J.; Poindexter, B.B.; et al. Early-Onset Neonatal Sepsis 2015 to 2017, the Rise of *Escherichia coli*, and the Need for Novel Prevention Strategies. *JAMA Pediatr.* **2020**, *174*, e200593. [CrossRef]
14. Liu, J.; Fang, Z.; Yu, Y.; Ding, Y.; Liu, Z.; Zhang, C.; He, H.; Geng, H.; Chen, W.; Zhao, G.; et al. Pathogens Distribution and Antimicrobial Resistance in Bloodstream Infections in Twenty-Five Neonatal Intensive Care Units in China, 2017–2019. *Antimicrob. Resist. Infect. Control.* **2021**, *10*, 121. [CrossRef]
15. Mariani, M.; Parodi, A.; Minghetti, D.; Ramenghi, L.A.; Palmero, C.; Ugolotti, E.; Medici, C.; Saffiotti, C.; Castagnola, E. Early and Late Onset Neonatal Sepsis: Epidemiology and Effectiveness of Empirical Antibacterial Therapy in a III Level Neonatal Intensive Care Unit. *Antibiotics* **2022**, *11*, 284. [CrossRef] [PubMed]
16. Healy, C.M.; Baker, C.J.; Palazzi, D.L.; Campbell, J.R.; Edwards, M.S. Distinguishing true coagulase-negative *Staphylococcus* infections from contaminants in the neonatal intensive care unit. *J. Perinatol.* **2013**, *33*, 52–58. [CrossRef] [PubMed]
17. Köstlin-Gille, N.; Härtel, C.; Haug, C.; Göpel, W.; Zemlin, M.; Müller, A.; Poets, C.F.; Herting, E.; Gille, C. Epidemiology of Early and Late Onset Neonatal Sepsis in Very Low Birthweight Infants: Data From the German Neonatal Network. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **2021**, *40*, 255–259. [CrossRef] [PubMed]
18. Dustin, D.; Flannery, D.D.; Edwards, E.M.; Coggins, S.A.; Horbar, J.D.; Puopolo, K.M. Late-Onset Sepsis Among Very Preterm Infants. *Pediatrics* **2022**, *150*, e2022058813. [CrossRef]
19. Vergnano, S.; Menson, E.; Kennea, N.; Embleton, N.; Russell, A.B.; Watts, T.; Robinson, M.J.; Collinson, A.; Heath, P.T. Neonatal Infections in England: The NeonIN Surveillance Network. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* **2011**, *96*, F9–F14. [CrossRef] [PubMed]
20. Narodowy Program Ochrony Antybiotyków. Rekomendacje Diagnostyki, Terapii i Profilaktyki Antybiotykowej Zakażeń w Szpitalu. Available online: <https://antybiotyki.edu.pl/rekomendacje/rekomendacje-diagnostyki-i-terapii-zakazen/> (accessed on 14 December 2024).
21. Li, X.; Ding, X.; Shi, P.; Zhu, Y.; Huang, Y.; Li, Q.; Lu, J.; Li, Z.; Zhu, L. Clinical Features and Antimicrobial Susceptibility Profiles of Culture-Proven Neonatal Sepsis in a Tertiary Children’s Hospital, 2013 to 2017. *Medicine* **2019**, *98*, e14686. [CrossRef] [PubMed]

Disclaimer/Publisher’s Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

Article

Antimicrobial Susceptibility Patterns and Outcomes of Neonatal Early-Onset Sepsis over a Decade: Implications for Empirical Therapy in a Tertiary NICU

Katarzyna Muszyńska-Radska ^{1,*} , Joanna Kwiecińska-Piróg ²  and Iwona Sadowska-Krawczyńska ¹

¹ Department of Neonatology, Faculty of Medicine, Ludwik Rydygier Collegium Medicum in Bydgoszcz, Nicolaus Copernicus University in Toruń, Ujejskiego 75, 85-168 Bydgoszcz, Poland; iwonasadowska@cm.umk.pl

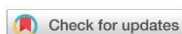
² Department of Microbiology, Faculty of Pharmacy, Ludwik Rydygier Collegium Medicum in Bydgoszcz, Nicolaus Copernicus University in Toruń, M. Skłodowskiej-Curie 9, 85-094 Bydgoszcz, Poland; j.kwiecinska@cm.umk.pl

* Correspondence: kasia.mushe@gmail.com; Tel.: +48-792893861

Abstract

Background: The goal of this study was to characterize the microbial etiology, antimicrobial susceptibility, and temporal resistance trends of early-onset neonatal sepsis (EOS) pathogens in a tertiary neonatal intensive care unit over 10 years (2014–2023), assessing empirical therapy adequacy and mortality associations. **Methods:** Retrospective analysis was performed on the positive blood cultures of neonates with confirmed EOS, born between 1 January 2014 and 31 December 2023. Blood was aseptically collected into PEDS Plus/BC bottles, incubated using the BACTEC system, with pathogen identification by biochemical assays or MALDI-TOF MS. Susceptibility testing followed EUCAST disk-diffusion standards, with additional resistance assays. **Results:** Among 6631 NICU admissions, 39 neonates met EOS criteria (31 preterm, 8 term). In preterm infants, Gram-negative *Enterobacteriales*—mainly *E. coli* ($n = 20$)—predominated, while GBS was most common in term infants. All GBS isolates ($n = 7$) were susceptible to benzylpenicillin and vancomycin. Although 90% of *E. coli* were ampicillin-resistant, 90–95% remained susceptible to third-generation cephalosporins, piperacillin–tazobactam, and aminoglycosides. Two *E. coli* isolates produced ESBL but remained susceptible to aminoglycosides and carbapenems. Mortality was higher in *E. coli* EOS (50%) than in GBS (0%) or other pathogens (25%), with borderline significance ($p = 0.0547$; adjusted RR 1.55, 95% CI 0.54–4.41). Ampicillin resistance was not associated with increased mortality. No annual resistance trends were observed. **Conclusions:** In this 10-year NICU cohort, the etiology of EOS differed markedly between preterm and term neonates. Recommended empirical ampicillin–aminoglycoside therapy demonstrated in vitro efficacy against most neonatal bloodstream isolates pending pathogen identification. However, the widespread ampicillin resistance, particularly among *E. coli* strains, supports consideration of cephalosporin–aminoglycoside combinations or meropenem monotherapy when rapid beta-lactam bactericidal activity is clinically essential. Mortality was higher in *E. coli* EOS, though not statistically significant, and unrelated to ampicillin resistance.

Keywords: neonatal sepsis; early-onset sepsis; empirical therapy; antimicrobial susceptibility; antimicrobial resistance



Academic Editors: Béla Fülesdi and Jean-Michel Hascoët

Received: 23 February 2026

Revised: 6 March 2026

Accepted: 7 March 2026

Published: 10 March 2026

Copyright: © 2026 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the [Creative Commons Attribution \(CC BY\)](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/) license.

1. Introduction

Early-onset sepsis (EOS) remains one of the leading causes of neonatal morbidity and mortality [1]. Among term newborns, its incidence is estimated at approximately 1–2 cases per 1000 live births, with a mortality rate of around 3% [2,3]. In contrast, preterm infants experience a tenfold higher incidence, with mortality rates reaching up to 50% [2,4].

Diagnosing early-onset neonatal sepsis (EOS) is often difficult due to the nonspecific nature of initial clinical symptoms and the limited sensitivity and specificity of current laboratory tests. Nonetheless, timely initiation of antibiotic therapy is crucial for improving neonatal outcomes [5]. Empirical treatment is commonly started before blood culture results—the gold standard for sepsis diagnosis—are available [6]. Current recommendations from PTN (Polish Neonatology Society), AAP (American Academy of Pediatrics), and NICE (National Institute for Health and Care Excellence) advocate for the use of ampicillin or benzylpenicillin in combination with an aminoglycoside, typically gentamicin, as first-line empirical therapy for EOS [3,7,8]. Once a positive blood culture is obtained, treatment should be adjusted according to the antibiogram. However, in a significant proportion of cases—despite clinical signs of sepsis—blood cultures remain negative, and empirical antibiotic therapy is prolonged unnecessarily, even when it should be discontinued [9,10]. This practice contributes to poorer outcomes, particularly among preterm infants, and may have long-term consequences [10]. It is also associated with serious complications such as necrotizing enterocolitis and increased mortality [11]. Prolonged antibiotic exposure is a well-recognized risk factor for the development of late-onset sepsis. Numerous studies have shown that antibiotic therapy adversely affects the composition of the gut microbiota, potentially leading to long-term health consequences, including increased susceptibility to disease later in life [10–12].

In recent years, there has been a marked increase in bacterial resistance, particularly among Gram-negative microorganisms such as *Escherichia coli* (*E. coli*) and *Klebsiella pneumoniae* (*Kl.pneumoniae*), which are increasingly acquiring resistance mechanisms associated with the production of extended-spectrum β -lactamases (ESBLs) and carbapenemases (CRE, carbapenem-resistant *Enterobacterales*). This issue, previously linked primarily to adult intensive care units, is now gaining particular relevance in the neonatal population, where infections caused by multidrug-resistant strains are becoming more frequent [13]. In the context of escalating global antibiotic resistance, analyzing the antimicrobial susceptibility of strains isolated from neonates with sepsis is essential for developing effective therapeutic strategies and updating empirical treatment protocols. Monitoring local resistance trends and integrating microbiological findings into clinical practice are critical components of rational antibiotic therapy, enabling the reduction in last-line antibiotic use and improving outcomes for the youngest patients [14].

This study aims to evaluate the etiology and antimicrobial susceptibility profile of bacterial strains isolated in cases of early-onset neonatal sepsis at our center, focusing on antibiotics currently used or potentially applicable in empirical therapy. We also assessed resistance trends over the study period and their correlation with clinical outcomes and mortality. Additionally, we sought to determine whether current treatment guidelines are effective against the strains isolated in our facility.

2. Materials and Methods

2.1. Study Design

The study involved a retrospective analysis of positive blood cultures and the antimicrobial susceptibility of isolated microorganisms collected from neonates with confirmed early-onset sepsis, born between 1 January 2014 and 31 December 2023, in the Neonatal Intensive Care Unit of University Hospital No. 2 in Bydgoszcz, Poland, tertiary referral cen-

<https://doi.org/10.3390/jcm15062103>

ter, with 6631 admissions. Sample size determined by all eligible EOS cases over 10 years ($n = 39$ confirmed), which is typical for single-center neonatal studies.

The antibiotics analyzed are those used in empirical therapy in early onset sepsis or those that may serve as potential alternatives to standard empirical treatment.

2.2. Definition

Early-onset sepsis (EOS) is defined as an infection that develops within the first 72 h of life.

An episode of confirmed bloodstream infection was defined as the isolation of a single potential pathogen from an infant's blood sample, provided that four specific criteria were met.

The first criterion required the presence of clinical signs of infection, such as respiratory distress, apnea, tachycardia or bradycardia, systemic hypotension or hypoperfusion, hypothermia or fever, seizures, hypotonia, irritability or lethargy, feeding intolerance or intestinal obstruction, neonatal jaundice, or hypoglycemia.

The second criterion involved at least one abnormal hematologic parameter, including an altered white blood cell count, an elevated immature-to-total neutrophil ratio, increased C-reactive protein concentration, or abnormal procalcitonin levels.

The third criterion was the administration of appropriate antibiotic therapy for a minimum of five days after symptom recognition and blood culture collection—particularly in cases of *Coagulase-negative Staphylococcus* (CoNS) bacteremia.

The fourth criterion required a positive blood culture obtained within the first 72 h after birth.

Samples considered to be at risk of contamination were removed from the analysis. Contamination was defined by the isolation of organisms commonly viewed as non-pathogenic contaminants, such as *Bacillus* spp., *Micrococcus* spp., or *Corynebacterium* spp.; the presence of mixed CoNS flora; or the isolation of CoNS without accompanying clinical signs of infection, as assessed by the attending neonatologist.

Infants who failed to meet all four inclusion criteria, along with those whose samples were deemed likely to be contaminated, were excluded from the analysis ($n = 13/52$, 25%).

Mortality was defined as all-cause in-hospital mortality, referring to deaths occurring at any point during the neonatal intensive care unit (NICU) stay following the diagnosis of a confirmed EOS episode.

2.3. Methodology of Sample Collection

A neonatologist aseptically collected approximately one milliliter of blood and placed the sample into a PEDS Plus/F culture vial (Becton Dickinson and Company, Franklin Lakes, NJ, USA). Prior to collection, the skin was disinfected with a 0.5% chlorhexidine solution. Blood for culture was collected before the initiation of antibiotic therapy.

2.4. Microbiological Techniques

The sample was delivered to the microbiology laboratory within two hours, where it underwent a seven-day incubation in the BACTEC system (Becton Dickinson and Company, Franklin Lakes, NJ, USA) at 35 ± 2 °C to assess microbial growth. In cases of positive results, Gram staining and selective media cultures were performed. Identification was carried out using standardized biochemical tests and the MALDI-TOF MS (Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization–Time of Flight–Mass Spectrometry) method (Bruker Daltonik GmbH, Bremen, Germany), which employs mass spectrometry for microbial detection.

<https://doi.org/10.3390/jcm15062103>

2.5. Antimicrobial Susceptibility Testing

Antimicrobial susceptibility testing was performed for all isolates using the standard disk-diffusion method, and both the susceptibility testing and the interpretation of results were carried out in accordance with the EUCAST guidelines applicable in the year in which each isolate was obtained [15]. Depending on the cultured microorganisms, Mueller–Hinton agar or Mueller–Hinton agar supplemented with 5% horse blood and B-NAD (in 2014–2020, bioMérieux SA, Marcy-l’Etoile, France, in 2021–2023, BioMaxima S.A., Lublin, Poland) was used for the disk-diffusion antibiogram. All discs were obtained from Oxoid, Thermo Scientific, Basingstoke, United Kingdom.

For isolates suspected of producing specific resistance mechanisms, appropriate phenotypic tests were performed using Oxoid antibiotic discs and dedicated culture media (in 2014–2020, bioMérieux SA, Marcy-l’Etoile, France, in 2021–2023, BioMaxima S.A., Lublin, Poland). In the case of Enterobacterales, the production of extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) was determined using the double-disk synergy test (DDST) (cef-tazidime, cefotaxime, cefepime, amoxicillin/clavulanic acid; Oxoid, Thermo Scientific, Basingstoke, United Kingdom). Due to the susceptibility of all Gram-negative strains to carbapenems, there was no carbapenems testing performed. All strains can be defined as carbapenems-negative.

For Gram-positive bacteria such as GBS (Group B *Streptococcus*) and CoNS, resistance to macrolides, lincosamides, and streptogramins (MLS—Macrolide-Lincosamide-Streptogramin resistance) was assessed using two disks (erythromycin, clindamycin). For CoNS, resistance mechanisms to methicillin were examined using a cefoxitin disk test. For *Enterococcus* spp., resistance to glycopeptides (VRE—Vancomycin-Resistant *Enterococci*) was assessed using an E-tests (bioMérieux SA, Marcy-l’Etoile, France), which determines the MIC (Minimum Inhibitory Concentration) for vancomycin and teicoplanin. Additionally, for *Enterococcus* spp., the HLAR (High-Level Aminoglycoside Resistance) mechanism was examined using a disk impregnated with a high concentration of aminoglycosides (gentamicin 30 µg or streptomycin 300 µg).

Depending on the isolated pathogen, antibiotic discs with appropriate concentrations were used: ampicillin for *Enterococcus* spp., *Haemophilus* spp., and *Listeria monocytogenes* (2 µg); for Enterobacterales, ampicillin (10 µg), cefotaxime (5 µg), ceftriaxone (30 µg), amikacin (30 µg), and gentamicin (10 µg), except for *Enterococcus* spp., for which a 30-µg gentamicin disc was used. Additionally, discs containing meropenem (10 µg), piperacillin/tazobactam (30/6 µg), and vancomycin (5 µg) were applied for *Enterococcus* spp. and GBS (Oxoid). For CoNS, the minimum inhibitory concentration (MIC) of vancomycin was determined (bioMérieux).

Isolates classified in microbiological reports as susceptible (S) or susceptible, increased exposure (I) (dose depend) were considered susceptible to a given antibiotic. These antibiotics were regarded as effective against the respective microorganisms. Isolates classified as resistant (R), those with known intrinsic resistance to the antibiotic, and isolates for which there is insufficient evidence that the microorganism is an appropriate target for treatment with the agent (IE), as well as agents not recommended for therapy and for which susceptibility testing is not advised (-), were considered resistant. Susceptible isolates were considered treatable with effective therapy, whereas resistant isolates were considered not amenable to effective treatment.

2.6. Treatment Protocol

The early-onset sepsis treatment protocol was based on ampicillin combined with an aminoglycoside. Third-generation cephalosporins were recommended for high-risk Gram-negative bacteria caused infections, particularly if aminoglycosides were contraindicated,

<https://doi.org/10.3390/jcm15062103>

such as in cases of renal dysfunction. Carbapenems were reserved for infections caused by multidrug-resistant Gram-negative organisms, including ESBL-producing strains. Once culture results became available, antimicrobial therapy was adjusted according to the susceptibility profile of the isolated pathogen. The duration of treatment ranged from 7 to 14 days, depending on the causative agent, type of infection, and the newborn's clinical condition.

2.7. Statistical Analysis

To compare the prevalence of pathogens between term and preterm infants, the chi-square test without Yates' correction and Fisher's exact test were employed. To adjust for multiple comparisons, the Bonferroni correction was applied, with statistical significance set at $p < 0.05$. Comparative analysis of antimicrobial resistance among strains causing early-onset sepsis—categorized into three microbial groups—was conducted using a two-sided Fisher's exact test on pooled data across the entire study period. Bonferroni correction was used to account for multiple testing, with non-informative results reported with a corrected p -value of 1.00. For all statistical comparisons of antimicrobial efficacy, isolates categorized as susceptible (S) or susceptible, increased exposure (I) were considered susceptible, while those classified as resistant (R), exhibiting natural resistance (NR), or designated as IE or (–) were grouped together as non-susceptible.

Temporal trends in antibiotic resistance across different years were assessed using Kendall's tau coefficient (two-sided). The test was performed only when at least three years of data were available for a given combination and temporal variability was observed; otherwise, the test was omitted. Statistical significance was defined as $p < 0.05$. Mortality analysis (defined as all-cause in-hospital mortality) was performed using the Fisher–Freeman–Halton test and Fisher's exact test. Subsequently, the adjusted relative risk (RR) of death was estimated using Poisson regression with robust standard errors, accounting for gestational age. Additionally, the association between ampicillin resistance in *E. coli* strains and mortality was evaluated using Fisher's exact test, and the adjusted RR of death was estimated via Poisson regression. Selection bias was minimized by including all positive blood cultures obtained within the first 72 h ($n = 52$) and by applying transparent, predefined exclusion criteria ($n = 13$), ensuring methodological consistency throughout the analysis. Statistic analyses were performed using Python (version 3.12.2) with the SciPy (version 1.15.2) and statmodels (version 0.14.2) packages.

3. Results

During the study period, 52 of 6631 neonates admitted to the NICU had positive blood cultures obtained within ≤ 72 h of life. Thirteen cases (25%) were excluded due to not meeting EOS criteria or suspected contamination. The final analysis included 39 confirmed EOS episodes, with 31 occurring in preterm and 8 in term infants. Thirteen newborns died, while the remaining infants demonstrated full clinical and laboratory recovery from the early infection.

3.1. Pathogens Involved in Early-Onset Sepsis

Our analysis revealed statistically significant differences in the etiology of pathogens responsible for early-onset sepsis between term and preterm neonates. In preterm infants, Gram-negative bacteria—particularly strains from the *Enterobacterales*—were predominant, whereas Gram-positive bacteria were more common among term neonates. GBS was the leading pathogen in the term group, with a statistically significant difference in its prevalence compared to preterm infants. Although *E. coli* was the most frequent pathogen among preterm neonates, no statistically significant difference in its occurrence was observed

<https://doi.org/10.3390/jcm15062103>

between the two groups. Table 1. shows distribution of pathogens in early-onset sepsis among preterm and term infants.

Table 1. Distribution of pathogens in early-onset sepsis among preterm and term infants.

Pathogen	Preterm [n = 31]		Term [n = 8]		Corrected p-Value *
	n	%	n	%	
Gram-positive	6	19.4	6	75.0	0.01
<i>Streptococcus agalactiae</i>	2	6.5	5	62.5	0.02
<i>Enterococcus</i> spp.	0	0.0	1	12.5	1.00
<i>Listeria monocytogenes</i>	2	6.5	0	0.0	1.00
CoNS	2	6.5	0	0.0	1.00
Gram-negative	25	80.7	2	25.0	0.01
<i>Enterobacterales</i>	23	74.2	2	25.0	0.03
<i>Escherichia coli</i>	18	58.0	2	25.0	1.00
<i>Klebsiella</i> spp.	2	6.5	0	0.0	1.00
<i>Citrobacter</i> spp.	1	3.2	0	0.0	1.00
<i>Morganella morganii</i>	1	3.2	0	0.0	1.00
<i>Pantoea agglomerans</i>	1	3.2	0	0.0	1.00
Other Gram-negative	2	6.5	0	0.0	1.00
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	3.2	0	0.0	1.00
<i>Haemophilus influenzae</i>	1	3.2	0	0.0	1.00

* Bonferroni-corrected Fisher's exact test comparing pathogen distribution between preterm and term infants. Percentages calculated within gestational age groups. CoNS, coagulase-negative staphylococci.

3.2. Susceptibility Profiles and Resistance Patterns

An analysis of antimicrobial susceptibility and resistance among pathogens causing early-onset sepsis was performed, focused on antibiotics currently used in treatment, those recommended for empirical therapy, or those with potential applicability in clinical management. Specifically, the antibiotics assessed included ampicillin, gentamicin, amikacin, cefotaxime, ceftriaxone, meropenem, piperacillin/tazobactam, and vancomycin.

All isolated GBS (100%) strains demonstrated susceptibility to benzylpenicillin. According to EUCAST recommendations, the susceptibility of GBS to ampicillin, cefotaxime, ceftriaxone, and meropenem is inferred from benzylpenicillin susceptibility. Aminoglycosides are considered unsuitable agents for the treatment of infections caused by GBS, and susceptibility testing is not recommended.

The majority of *E. coli* isolates (90%) were resistant to ampicillin. Other Gram-negative bacteria, particularly rods from the *Enterobacterales* order, also exhibited resistance to ampicillin or were naturally resistant to it. A high percentage of *E. coli* isolates (90%) were susceptible to other β -lactam antibiotics, including cefotaxime, ceftriaxone, and piperacillin/tazobactam. Additionally, all other *Enterobacterales* rods demonstrated 100% susceptibility to these antibiotics. All strains of Gram-negative bacteria were susceptible to meropenem and other carbapenem antibiotics. All Gram-negative rods, including *E. coli*, demonstrated a high rate of susceptibility to aminoglycosides, with *E. coli* showing 95% susceptibility and all other strains exhibiting 100% susceptibility to both amikacin and gentamicin. Two (10.0%) *E. coli* isolates were ESBL producers (extended-spectrum beta-lactamase) and exhibited resistance to beta-lactam antibiotics, including ampicillin, piperacillin/tazobactam, and third-generation cephalosporins. They remained susceptible to aminoglycosides and carbapenems. Table 2 presents the antibiotic susceptibility profiles of all pathogens identified in cases of early-onset neonatal sepsis.

<https://doi.org/10.3390/jcm15062103>

Table 2. Antibiotic susceptibility of bacterial isolates.

Antibiotic	Ampicillin, n (%)	Piperacillin/Tazobactam, n (%)	Cefotaxime, n (%)	Ceftriaxone, n (%)	Meropenem, n (%)	Amikacin, n (%)	Gentamicin, n (%)	Vancomycin, n (%)
Gram-positive								
<i>Streptococcus agalactiae</i> (7)	7/7 (100) *	7/7 (100) *	7/7 (100) *	7/7 (100) *	7/7 (100) *	NR	NR	7/7 (100)
<i>Enterococcus</i> spp. (1)	1/1	1/1	NR	NR	NR	0/1	0/1	1/1
<i>Listeria monocytogenes</i> (2)	2/2	-	NR	NR	2/2	-	-	-
CoNS (2)	0/2	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2	2/2
Gram-negative								
Enterobacterales								
<i>Escherichia coli</i> (20)	2/20 (10)	18/20 (90)	18/20 (90)	18/20 (90)	20/20 (100)	19/20 (95)	19/20 (95)	-
<i>Klebsiella</i> spp. (2)	0/2	2/2	2/2	2/2	2/2	2/2	2/2	-
<i>Citrobacter</i> spp. (1)	-	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	-
<i>Morganella morganii</i> (1)	-	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	-
<i>Pantoea agglomerans</i> (1)	-	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	-
Other Gram-negative								
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (1)	-	1/1	-	-	1/1	1/1	1/1	-
<i>Haemophilus influenzae</i> (1)	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	IE	IE	-

* Susceptibility inferred from penicillin for GBS per EUCAST guidelines. Results are presented as the number and percentage of susceptible isolates. Percentages were calculated and reported only for pathogen groups with a higher number of isolates; for groups with small sample sizes, results are presented as fractions (n/N) to avoid statistical misinterpretation, n—number of isolates susceptible to the antibiotic, N—total number of isolates. S—Susceptible, standard exposure; I—Susceptible, increased exposure; R—Resistant; NR—Natural Resistance; IE—Insufficient Evidence (the organism is not an appropriate target for treatment); (-)—Agent not recommended for therapy and susceptibility testing not advised. For statistical analysis, categories R, NR, IE, and (-) were considered non-susceptible.

<https://doi.org/10.3390/jcm15062103>

An analysis of antibiotic resistance and resistance trends among pathogens causing early-onset sepsis was conducted for the period 2014–2023. The study focused on *E. coli* and GBS isolates, while other less frequent pathogens were grouped under “Other” due to low individual counts. *E. coli* demonstrated a statistically significant higher rate of resistance to ampicillin compared to GBS. No statistically significant differences were observed for the remaining antibiotics. Year-to-year analysis did not reveal any significant monotonic trends in resistance for the antibiotics assessed across the studied pathogens. Table 3 shows antibiotic resistance by year and pathogen.

Table 3. Antibiotic resistance profiles of pathogens.

Antibiotic	GBS (A) [n = 7]	<i>E. coli</i> (B) [n = 20]	Other (C) [n = 12]	p-Value (A vs. B)	p-Value (A vs. C)	p-Value (C vs. B)
Ampicillin	0/7 (0%)	18/20 (90%)	4/8 (50%)	<0.001	0.231	0.115
Piperacillin/Tazobactam	0/7 (0%)	2/20 (10%)	1/10 (10%)	1.000	1.000	1.000
Cefotaxime	0/7 (0%)	2/20 (10%)	1/8 (13%)	1.000	1.000	1.000
Ceftriaxone	0/7 (0%)	2/20 (10%)	1/8 (13%)	1.000	1.000	1.000
Meropenem	0/7 (0%)	0/20 (0%)	1/11 (9%)	1.000	1.000	1.000
Amikacin	-	1/20 (5%)	2/9 (22%)	1.000	1.000	0.660
Gentamicin	-	1/20 (5%)	2/9 (22%)	1.000	1.000	0.660
Vancomycin	0/7 (0%)	-	0/3 (0%)	1.000	1.000	1.000

Data are presented as fractions (n/N) and percentages. (-): antimicrobial agent is unsuitable for treatment or susceptibility testing is not recommended by EUCAST. GBS susceptibility to ampicillin, cefotaxime, and meropenem was inferred from benzylpenicillin susceptibility. A—GBS, B—*E. coli*, C—Other (other less frequent pathogens)—Fisher’s exact test with Bonferroni correction comparing Groups A and B, A and C, C and B. A statistically significant difference was observed only for ampicillin resistance ($p < 0.001$). No significant temporal trends were observed across the study period (Kendall’s tau, all $p > 0.05$).

3.3. Pathogen-Specific Mortality Patterns

In the overall group, mortality differences were borderline significant ($p = 0.0547$): *E. coli* $n = 10/20$ (50.0%), GBS $n = 0/7$ (0%), Other $n = 3/12$ (25.0%) (Table 4). Among term infants, no statistically significant differences were observed ($p = 0.3750$): *E. coli* $n = 1/2$ (50.0%), GBS $n = 0/5$ (0%), Other $n = 0/1$ (0%). Similarly, in the preterm group, differences did not reach significance ($p = 0.4062$): *E. coli* $n = 9/18$ (50.0%), GBS $n = 0/2$ (0%), Other $n = 3/11$ (27.3%). The adjusted relative risk (RR) for *E. coli* versus other pathogens in the entire group was 1.55 (95% CI: 0.54–4.41); RR comparisons involving GBS were not reported due to the absence of deaths in that category.

Table 4. Mortality distribution by pathogen type in early-onset sepsis among term and preterm infants.

	Preterm			Term			All			
	GBS	<i>E. coli</i>	Other	GBS	<i>E. coli</i>	Other	GBS	<i>E. coli</i>	Other	Adjust RR for <i>E. coli</i> vs. Other (95%CI)
All N = 39	n = 2	n = 18	n = 11	n = 5	n = 2	n = 1	n = 7	n = 20	n = 12	
All deaths N = 13	0	9	3	0	1	0	0	10	3	1.55 (95% CI 0.54–4.41)
p-value *	0.4062			0.3750			0.0547			

* Fisher’s exact test comparing mortality across pathogen categories. Adjusted relative risk (Poisson regression with robust standard errors, gestational age-adjusted). Wide confidence interval reflects limited events (13 deaths total). Adjusted relative risk of death for *Escherichia coli* compared with other pathogens, presented with a 95% confidence interval. n—number of isolates in individual age groups, N—total number of isolates.

<https://doi.org/10.3390/jcm15062103>

In the analysis restricted to *E. coli* cases, ampicillin resistance showed no association with mortality (Table 5). Fisher's exact test in the overall cohort yielded $p = 1.0000$, and the adjusted Poisson regression model indicated a relative risk of approximately 1.01, with no statistical significance ($p = 0.99$). Findings were consistent across term and preterm subgroups ($p = 1.0000$ and $p = 0.978$, respectively), aligning with the tabulated data.

Table 5. Impact of ampicillin resistance on mortality in neonatal *E. coli* sepsis, stratified by gestational age.

Gestational Age Group	Resistant (n)	Resistant Deaths (n)	Susceptible (n)	Susceptible Deaths (n)	p-Value *	Adjusted RR (95% CI) (res vs. sus)	Adjusted RR p-Value
All	17	8	2	1	1.0000	1.01 (0.38–2.68)	0.990
Term	2	1	0	0	1.0000		
Preterm	15	7	2	1	1.0000	1.01 (0.53–1.91)	0.978

* Fisher's exact test comparing mortality between resistant and susceptible groups. Adjusted RR (95% CI): Adjusted relative risk of death for resistant versus susceptible strains, with 95% confidence interval, estimated using Poisson regression. Resistant (n): Number of neonates infected with *E. coli* strains resistant to ampicillin. Resistant Deaths (n): Number of deaths among neonates infected with resistant strains. Susceptible (n): Number of neonates infected with *E. coli* strains susceptible to ampicillin. Susceptible Deaths (n): Number of deaths among neonates infected with susceptible strains. Res—resistant, sus—susceptibility.

3.4. Susceptibility of Isolates to the Combined Action of Antibiotics for the Assessment of Empirical Therapy Effectiveness

The analysis of strain susceptibility to the combined action of antibiotics, performed to assess the effectiveness of empirical therapy, involved assigning each isolate its antimicrobial susceptibility results together with information on intrinsic resistance mechanisms.

Among all isolates obtained from neonatal bloodstream infections, only 33.3% were susceptible to ampicillin. Resistance to amikacin was identified in 5 isolates (12.8%), while in 7 isolates (17.9%) susceptibility to aminoglycosides was achievable only when high doses of the antibiotic were used. Figure 1 illustrates the susceptibility of the isolates to the synergistic activity of ampicillin and an aminoglycoside.

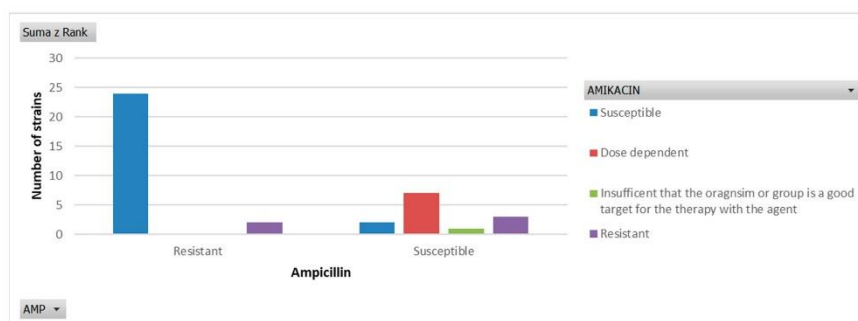


Figure 1. Susceptibility profile of all examined strains due to the amikacin and ampicillin.

The highest susceptibility rate was observed for meropenem, with 94.9% of isolates remaining sensitive to this agent. Notably, isolates susceptible to meropenem were also susceptible to aminoglycosides.

The analysis showed that 82.1% of all isolates were susceptible to ceftriaxone, and as many as 89.7% were susceptible to ceftriaxone and/or amikacin. Resistance to both antibiotics was found in 10.3% of isolates, specifically: *Enterococcus* spp. (1), CoNS (1), and *Listeria monocytogenes* (1). In these rare cases, vancomycin or meropenem demonstrated therapeutic effectiveness. Figure 2 illustrates the susceptibility of the isolates to the synergistic activity of cephalosporin and an aminoglycoside.

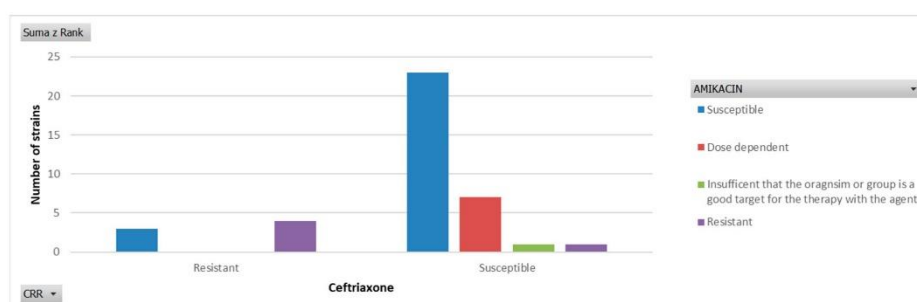


Figure 2. Susceptibility profile of all examined strains due to the amikacin and ceftriaxone.

4. Discussion

The results from our ten-year study provide essential insights into epidemiology, antibiotic susceptibility, resistance trends, and clinical outcomes associated with early-onset neonatal sepsis. The analysis, based on a date from 2014 to 2023, reveals significant differences in pathogen profiles and antimicrobial resistance between preterm and term neonates.

Before addressing the primary objective of our study, we conducted a preliminary analysis of pathogen distribution, which provided the basis for the subsequent discussion on antimicrobial susceptibility. This analysis focused on pathogens responsible for early-onset sepsis (EOS) in preterm and term infants, revealing significant differences in etiology between these two groups. Gram-negative bacteria, particularly *Enterobacteriales*—mainly *E. coli*—were predominant among preterm neonates, whereas Gram-positive pathogens were more common in term infants. These findings are consistent with those reported by Liu et al., Stoll et al., and Miselli et al. [1,16,17]. Moreover, both Stoll and Miselli emphasize the increasing incidence of *E. coli*-related EOS in preterm infants [1,17]. Stoll et al. further highlight the need for ongoing surveillance of its rising prevalence in bloodstream infections within this vulnerable population. Their work underscores the importance of implementing preventive strategies aimed at reducing the incidence of such infections through comprehensive risk factor analysis. Identifying women eligible for prophylactic interventions, as well as determining clinical scenarios in which broad-spectrum antibiotic therapy should be administered to both mothers and neonates, may play a pivotal role in mitigating the impact of *E. coli*-related neonatal sepsis [1]. Moreover, the higher incidence of *E. coli* EOS in preterm infants (<34 weeks) may be related to reduced transplacental transfer of maternal IgG, which limits neonatal immune protection. A similar pattern has been shown for GBS, where higher levels of specific IgG (>1 µg/mL) markedly reduced the risk of EOS [18].

The primary objective of our study was to analyze the antimicrobial susceptibility of strains responsible for early-onset sepsis (EOS).

All GBS (100%) isolates demonstrated susceptibility to benzylpenicillin, which allowed inference of their sensitivity to other beta-lactam antibiotics, including ampicillin, cefotaxime, ceftriaxone, and meropenem [19]. Additionally, all GBS strains (100%) were

susceptible to vancomycin. Several studies, including those by Miselli et al., Mariani et al., confirm the high susceptibility rate of GBS to ampicillin, further supporting its effectiveness in the treatment of bloodstream infections caused by this pathogen [14,17].

Our study revealed a high percentage of *E. coli* strains—one of the most common etiological factors in early-onset sepsis (EOS)—that are resistant to ampicillin (90%), which is the first-line antibiotic in empirical therapy. This trend has been confirmed by multiple studies, such as Dustin D. Flannery et al., Puopolo et al. and many more [7,19].

Other Gram-negative bacteria, particularly *Enterobacterales* rods, also exhibited resistance to ampicillin or were naturally resistant to it. The high prevalence of ampicillin resistance may partly reflect the widespread use of intrapartum antibiotic prophylaxis (IAP) to prevent vertical GBS transmission. According to Stoll et al., prolonged intrapartum exposure to beta-lactams increases the risk of resistant Gram-negative pathogens emerging in neonates [1].

Most Gram-negative bacterial strains, including *E. coli*, demonstrated approximately 95% susceptibility to beta-lactam antibiotics, such as third-generation cephalosporins (cefotaxime and ceftriaxone) and piperacillin/tazobactam. Third-generation cephalosporins serve as an alternative to ampicillin in the treatment of EOS caused by Gram-negative bacteria, including *E. coli*. Both cefotaxime and ceftriaxone share similar therapeutic indications in the management of severe neonatal infections, such as sepsis and meningitis [20]. However, antibiotic selection should be guided by individual clinical contraindications. Cefotaxime is preferred in neonates due to more robust clinical documentation and a lower risk of adverse effects. In contrast, ceftriaxone may cause serious complications, including hyperbilirubinemia and interactions with calcium-containing solutions, which limit its use during the first weeks of life, particularly in premature and high-risk infants [21].

In our ten-year observational study, only two strains producing extended-spectrum beta-lactamases (ESBL) were identified. No carbapenemase-producing strains were detected during this period, and all isolates from the *Enterobacterales* demonstrated full susceptibility to carbapenems. These findings are consistent with data reported by Dustin et al., indicating that ESBL rates in neonates remain low and carbapenem-resistant *Enterobacterales* (CRE) are rare [13].

Carbapenems, particularly meropenem, are considered the treatment of choice for infections caused by ESBL-producing organisms [13]. The efficacy of this approach has been confirmed in studies by Hariss et al., which demonstrated significantly higher mortality rates in patients treated with piperacillin/tazobactam compared to those receiving meropenem [22]. EUCAST guidelines also emphasize that piperacillin/tazobactam is not recommended in cases of bloodstream infections caused by ESBL-producing strains and suggest meropenem as the preferred alternative [15]. Due to the rarity of carbapenemase-producing strains in this patient population, as confirmed by our data, there is a lack of robust studies addressing the treatment of such infections in neonates. Existing data primarily concern adult populations [13]. The use of broad-spectrum antibiotic therapy is associated with the development of invasive fungal infections and may also serve as an independent factor contributing to the emergence of resistance mechanisms such as ESBL production or carbapenem resistance [23,24].

Most *Enterobacterales* strains, including *E. coli*, in our analysis demonstrated susceptibility to aminoglycosides—both amikacin and gentamicin. The toxicity of these agents in neonates has been confirmed in numerous studies, and their use requires therapeutic drug monitoring as well as regular assessment of auditory function and renal performance [25]. Amikacin is more frequently associated with vestibular toxicity compared to gentamicin [26], whereas gentamicin tends to exhibit slightly higher nephrotoxicity than amikacin [27]. Nevertheless, amikacin should be reserved for the treatment of late-

<https://doi.org/10.3390/jcm15062103>

onset infections caused by hospital-acquired Gram-negative pathogens, which are typically susceptible to this agent [28]. It must be remembered that aminoglycosides exhibit bacteriostatic activity and therefore should not be used as monotherapy in bloodstream infections, but only as part of combination therapy [15].

A statistical analysis conducted as part of a ten-year monitoring of microbial resistance to selected antibiotics did not reveal any significant upward trends in resistance, even during the COVID-19 pandemic period from 2020 to 2023. During this time, hospitals around the world—including our own—implemented stricter infection prevention and control measures, such as hand hygiene, disinfection, universal mask-wearing, and restrictions on visitors [29]. These factors played a key role in limiting the spread of resistant strains and may have contributed to the stable resistance trends observed in our neonatal unit [13].

Most studies on the impact of the pandemic on infections focus on adult intensive care units, where enhanced hygiene procedures did not lead to a reduction, but rather an increase in the number of infections. This was driven by various factors such as stress, haste, fatigue, and distraction [30]. As a result, infection control and antibiotic stewardship programs collapsed, leading to the spread of multidrug-resistant strains [29]. Newborns represent a patient group that was less exposed to SARS-CoV-2 infection and did not experience the same complications as adults. Most infected infants at the time of diagnosis were asymptomatic or had a mild course, with only 10% experiencing severe symptoms. This situation may have supported a more stable approach to empirical antibiotic therapy in neonatal units. However, it should be noted that the amount of available data from these units was limited, which hinders a comprehensive assessment of the pandemic's impact on microbial resistance [31,32].

Our analysis revealed borderline statistically significant mortality differences between *E. coli* cases and other pathogens ($p = 0.0547$; RR 1.55, 95% CI 0.54–4.41). The wide confidence interval reflects limited statistical power due to small sample size (39 confirmed early-onset sepsis cases, 13 deaths total), typical for single-center neonatal studies. Although the small sample size ($n = 39$) limits statistical power, the observed difference remains clinically notable and is consistent with the findings of Stoll et al., who similarly reported higher mortality in Gram-negative infections among preterm infants, albeit without reaching statistical significance [1]. Importantly, our study did not demonstrate an association between ampicillin resistance and increased mortality in sepsis caused by *E. coli* strains resistant to ampicillin, aligning with the findings of Dustinn et al. This suggests that ampicillin resistance does not directly lead to poorer clinical outcomes when alternative active agents, such as aminoglycosides and third-generation cephalosporins, are available [19].

Based on our analysis, we can conclude that the recommended empirical combination therapy with ampicillin and an aminoglycoside may be effective in treating neonatal bloodstream infections until the etiological agent is identified. However, the high rate of ampicillin resistance among strains causing early-onset sepsis, particularly *E. coli*, must be taken into account, as in situations requiring the rapid bactericidal effect characteristic of beta-lactams, this regimen may be less effective than a cephalosporin–aminoglycoside combination or meropenem monotherapy. In such cases, the aminoglycoside's activity alone may be insufficient to achieve an adequate therapeutic response. Stoll et al. suggest considering the empirical use of a broad-spectrum antibiotic, such as a cephalosporin or a carbapenem, in preterm very-low-birth-weight (VLBW) infants when there has been prolonged intrapartum exposure to ampicillin or in cases of prolonged preterm rupture of membranes (PPROM) [1].

This study has several limitations. Its single-center design and small number of EOS cases limit generalizability. The association between *E. coli* infection and mortality was

<https://doi.org/10.3390/jcm15062103>

only borderline significant, likely due to limited statistical power. Adjustment was limited to gestational age, preventing evaluation of other confounders. Finally, the retrospective design introduces some selection bias despite strict inclusion criteria.

5. Conclusions

The obtained results highlight the need for continued analysis of the etiology, antimicrobial susceptibility, and resistance patterns of pathogens causing neonatal sepsis. Systematic microbiological surveillance supports the development of a local pathogen profile, which forms the basis for assessing the adequacy of empirical therapy in a given center and enables timely responses to the evolving epidemiological situation. These findings also indicate the necessity of further improving diagnostic methods that can accelerate the detection of sepsis, allow rapid identification of the etiological agent of bloodstream infections, and facilitate the recognition of antimicrobial resistance mechanisms. As a consequence, clinicians will be able to modify antibiotic therapy earlier, ensuring that treatment is more targeted and effective. Moreover, such analyses provide a foundation for enhancing screening strategies in both pregnant women and newborns, contributing to better identification of risk factors for early-onset infections.

Author Contributions: Conceptualization, K.M.-R. and I.S.-K.; methodology, K.M.-R. and J.K.-P.; software, K.M.-R.; validation, K.M.-R. formal analysis, K.M.-R.; investigation, K.M.-R.; resources, K.M.-R.; data curation, K.M.-R. and J.K.-P.; writing—original draft preparation, K.M.-R.; writing—review and editing, K.M.-R.; visualization, K.M.-R.; supervision, I.S.-K.; project administration, K.M.-R. and I.S.-K.; funding acquisition, I.S.-K. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: The research was carried out from January 2014 to December 2023 following approval from the local Bioethics Committee at the Nicolaus Copernicus University in Toruń, Collegium Medicum in Bydgoszcz (identifier: KB 56/2024 approved on 30 January 2024). It complied with the ethical guidelines set forth in the Declaration of Helsinki.

Informed Consent Statement: Patient consent was waived as it could not practicably be obtained, and the waiver did not adversely affect the rights and welfare of the subjects.

Data Availability Statement: The data presented in this study are available on request from the corresponding author.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflicts of interest.

References

1. Stoll, B.J.; Hansen, N.I.; Sánchez, P.J.; Faix, R.G.; Poindexter, B.B.; Van Meurs, K.P.; Bizzarro, M.J.; Goldberg, R.N.; Frantz, I.D., III; Hale, E.C.; et al. Early onset neonatal sepsis: The burden of group B Streptococcal and E. coli disease continues. *Pediatrics* **2011**, *127*, 817–826. [CrossRef]
2. Wynn, J.L. Defining neonatal sepsis. *Curr. Opin. Pediatr.* **2016**, *28*, 135–140. [CrossRef]
3. Puopolo, K.M.; Benitz, W.E.; Zaoutis, T.E. Committee on Fetus and Newborn, Committee on Infectious Diseases. Management of neonates born at ≥ 35 0/7 weeks' gestation with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. *Pediatrics* **2018**, *142*, e20182894. [CrossRef]
4. Flannery, D.D.; Edwards, E.M.; Puopolo, K.M.; Horbar, J.D. Early-onset sepsis among very preterm infants. *Pediatrics* **2021**, *148*, e2021052456. [CrossRef]
5. Klingenberg, C.; Kornelisse, R.F.; Buonocore, G.; Maier, R.F.; Stocker, M. Culture-negative early-onset neonatal sepsis: At the crossroad between efficient sepsis care and antimicrobial stewardship. *Front. Pediatr.* **2018**, *6*, 285. [CrossRef]
6. Peri, A.M.; Stewart, A.; Hume, A.; Irwin, A.; Harris, P.N.A. New microbiological techniques for the diagnosis of bacterial infections and sepsis in ICU including point of care. *Curr. Infect. Dis. Rep.* **2021**, *23*, 12. [CrossRef]

<https://doi.org/10.3390/jcm15062103>

7. Puopolo, K.M.; Benitz, W.E.; Zaoutis, T.E. Committee on Fetus and Newborn, Committee on Infectious Diseases. Management of neonates born at ≤ 34 6/7 weeks' gestation with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. *Pediatrics* **2018**, *142*, e20182896. [CrossRef]
8. Caffrey Osvald, E.; Prentice, P. NICE clinical guideline: Antibiotics for the prevention and treatment of early-onset neonatal infection. *Arch. Dis. Child. Educ. Pract. Ed.* **2014**, *99*, 98–100. [CrossRef] [PubMed]
9. Flannery, D.D.; Green, M.B. Antibiotics for culture-negative neonatal early-onset sepsis: Measuring the unmeasurable. *Pediatr. Res.* **2025**, *97*, 1443–1445. [CrossRef] [PubMed]
10. Cantey, J.B.; Prusakov, P. A proposed framework for the clinical management of neonatal “culture-negative” sepsis. *J. Pediatr.* **2022**, *244*, 203–211. [CrossRef] [PubMed]
11. Cotten, C.M.; Taylor, S.; Stoll, B.; Goldberg, R.N.; Hansen, N.I.; Sánchez, P.J.; Ambalavanan, N.; Benjamin, D.K., Jr.; NICHD Neonatal Research Network. Prolonged initial empirical antibiotic therapy and increased risk of necrotizing enterocolitis and death in extremely low-birth-weight infants. *Pediatrics* **2009**, *123*, 58–66. [CrossRef]
12. Cotten, C.M. Adverse consequences of neonatal antibiotic exposure. *Curr. Opin. Pediatr.* **2016**, *28*, 141–149. [CrossRef] [PubMed]
13. Flannery, D.D.; Chiotos, K.; Gerber, J.S.; Puopolo, K.M. Neonatal multidrug-resistant Gram-negative infection: Epidemiology, resistance mechanisms and management. *Pediatr. Res.* **2022**, *91*, 380–391. [CrossRef]
14. Mariani, M.; Parodi, A.; Minghetti, D.; Ramenghi, L.A.; Palmero, C.; Ugolotti, E.; Medici, C.; Saffioti, C.; Castagnola, E. Early and late onset neonatal sepsis: Epidemiology and effectiveness of empirical antibacterial therapy in a III level neonatal intensive care unit. *Antibiotics* **2022**, *11*, 284. [CrossRef]
15. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Breakpoint Tables for Interpretation of MICs and Zone Diameters. Version 14.0. 2024. Available online: <https://www.eucast.org> (accessed on 6 March 2026).
16. Liu, J.; Fang, Z.; Yu, Y.; Ding, Y.; Liu, Z.; Zhang, C.; He, H.; Geng, H.; Chen, W.; Zhao, G.; et al. Pathogens distribution and antimicrobial resistance in bloodstream infections in twenty-five neonatal intensive care units in China, 2017–2019. *Antimicrob. Resist. Infect. Control* **2021**, *10*, 121. [CrossRef]
17. Miselli, F.; Costantini, R.C.; Creti, R.; Sforza, F.; Fanaro, S.; Ciccio, M.; Piccinini, G.; Rizzo, V.; Pasini, L.; Biasucci, G.; et al. *Escherichia coli* is overtaking Group B Streptococcus in early-onset neonatal sepsis. *Microorganisms* **2022**, *10*, 1878. [CrossRef]
18. Baker, C.J.; Carey, V.J.; Rench, M.A.; Edwards, M.S.; Hillier, S.L.; Kasper, D.L.; Platt, R. Maternal antibody at delivery protects neonates from early-onset group B streptococcal disease. *J. Infect. Dis.* **2014**, *209*, 781–788. [CrossRef]
19. Flannery, D.D.; Akinboyo, I.C.; Mukhopadhyay, S.; Tribble, A.C.; Song, L.; Chen, F.; Li, Y.; Gerber, J.S.; Puopolo, K.M. Antibiotic susceptibility of *Escherichia coli* among infants admitted to neonatal intensive care units across the US from 2009 to 2017. *JAMA Pediatr.* **2021**, *175*, 168–175. [CrossRef] [PubMed]
20. Shane, A.L.; Sánchez, P.J.; Stoll, B.J. Neonatal sepsis. *Lancet* **2017**, *390*, 1770–1780. [CrossRef] [PubMed]
21. Hile, G.B.; Musick, K.L.; Dugan, A.J.; Bailey, A.M.; Howington, G.T. Occurrence of hyperbilirubinemia in neonates given a short-term course of ceftriaxone versus cefotaxime for sepsis. *J. Pediatr. Pharmacol. Ther.* **2021**, *26*, 99–103. [CrossRef]
22. Harris, P.N.A.; Tambyah, P.A.; Lye, D.C.; Mo, Y.; Lee, T.H.; Yilmaz, M.; Alenazi, T.H.; Arabi, Y.; Falcone, M.; Bassetti, M.; et al. Effect of piperacillin tazobactam versus meropenem on 30 day mortality for patients with *Escherichia coli* or *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection and ceftriaxone resistance: A randomized clinical trial. *JAMA* **2018**, *320*, 984–994. [CrossRef]
23. Rettedal, S.; Høyland Löhr, I.; Natås, O.; Sundsfjord, A.; Øymar, K. Risk factors for acquisition of CTX-M-15 extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* during an outbreak in a neonatal intensive care unit in Norway. *Scand. J. Infect. Dis.* **2013**, *45*, 54–58. [CrossRef] [PubMed]
24. Manzoni, P.; Farina, D.; Leonessa, M.; D'OULx, E.A.; Galletto, P.; Mostert, M.; Miniero, R.; Gomirato, G. Risk factors for progression to invasive fungal infection in preterm neonates with fungal colonization. *Pediatrics* **2006**, *118*, 2359–2364. [CrossRef] [PubMed]
25. Kent, A.; Turner, M.A.; Sharland, M.; Heath, P.T. Aminoglycoside toxicity in neonates: Something to worry about? *Expert. Rev. Anti Infect. Ther.* **2014**, *12*, 319–331. [CrossRef]
26. Rameshsankar, S.; Seethapathy, J.; Balakrishnan, U. Ototoxic drug exposure and hearing loss in neonates: A scoping review. *Am. J. Audiol.* **2024**, *33*, 1356–1377. [CrossRef]
27. Kahlmeter, G.; Dahlager, J.I. Aminoglycoside toxicity: A review of clinical studies published between 1975 and 1982. *J. Antimicrob. Chemother.* **1984**, *13*, 9–22. [CrossRef] [PubMed]
28. Baron, A.; Madhi, F.; Bidet, P.; Levy, C.; Cohen, R.; Benhadid-Brahmi, Y.; Jung, C.; Sobral, E.; La, K.; Bonacorsi, S.; et al. Epidemiology of aminoglycosides resistance and phenotypic detection of *aac(6')-Ib-cr* gene in ESBL-producing Enterobacterales in febrile urinary tract infection in children. *J. Glob. Antimicrob. Resist.* **2025**, *44*, 135–138.
29. Ruiz-Garbajosa, P.; Cantón, R. COVID-19: Impact on prescribing and antimicrobial resistance. *Rev. Esp. Quimioter.* **2021**, *34*, 63–68. [CrossRef]
30. Baccolini, V.; Migliara, G.; Isonne, C.; Dorelli, B.; Barone, L.C.; Giannini, D.; Marotta, D.; Marte, M.; Mazzalai, E.; Alessandri, F.; et al. The impact of the COVID-19 pandemic on healthcare-associated infections in intensive care unit patients: A retrospective cohort study. *Antimicrob. Resist. Infect. Control* **2021**, *10*, 87. [CrossRef]

<https://doi.org/10.3390/jcm15062103>

31. Ceparano, M.; Sciurti, A.; Isonne, C.; Baccolini, V.; Migliara, G.; Marzuillo, C.; Natale, E.; Terrin, G.; Villari, P.; The Collaborating Group. Incidence of healthcare-associated infections in a neonatal intensive care unit before and during the COVID-19 pandemic: A four-year retrospective cohort study. *J. Clin. Med.* **2023**, *12*, 2621. [[CrossRef](#)]
32. Cena, L.; Biban, P.; Janos, J.; Lavelli, M.; Langfus, J.; Tsai, A.; Youngstrom, E.A.; Stefana, A. The collateral impact of COVID-19 emergency on neonatal intensive care units and family-centered care: Challenges and opportunities. *Front. Psychol.* **2021**, *12*, 630594. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

Disclaimer/Publisher's Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

11. OŚWIADCZENIE WSPÓŁAUTORÓW PUBLIKACJI

Załącznik nr 5 do uchwały Nr 38 Senatu UMK z dnia 26 września 2023 r.

w sprawie postępowania o nadanie stopnia doktora

na Uniwersytecie Mikołaja Kopernika w Toruniu

Bydgoszcz, dnia 24.04.2026

Dr hab. Iwona Sadowska-Krawczenko, prof. UMK

Katedra Neonatologii

Collegium Medicum im. Ludwika Rydgiera w Bydgoszczy,

Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

Rada Dyscypliny Nauki Medyczne

Uniwersytetu Mikołaja Kopernika

w Toruniu

Oświadczenie o współautorstwie

Niniejszym oświadczam, że:

1. W pracy „Distribution of Pathogens in Early- and Late-Onset Sepsis Among Preterm Infants: A Decade-Long Study in a Tertiary Referral Neonatal Intensive Care Unit” ; Muszyńska-Radska K, Szwed K, Falkowski A, Sadowska-Krawczenko I; *Journal of Clinical Medicine* 2024; 14(1): 5 mój udział polegał na sprawowaniu nadzoru merytorycznego nad projektem badawczym, ocenie poprawność koncepcji badania oraz interpretacji wyników, a także udział w końcowej akceptacji treści manuskryptu.
2. W pracy „Antimicrobial Susceptibility Patterns and Outcomes of Neonatal Early-Onset Sepsis over a Decade: Implications for Empirical Therapy in a Tertiary NICU”; Muszyńska-Radska, K., Kwiecińska-Piróg, J., Sadowska-Krawczenko, I.; *Journal of Clinical Medicine* 2026; 15(6):2103 mój udział polegał na sprawowaniu nadzoru merytorycznego nad projektem badawczym, ocenie poprawność koncepcji badania oraz interpretacji wyników, a także udział w końcowej akceptacji treści manuskryptu.

Iwona Sadowska - Krawczenko
.....

(podpis)

Załącznik nr 5 do uchwały Nr 38 Senatu UMK z dnia 26 września 2023 r.

w sprawie postępowania o nadanie stopnia doktora

na Uniwersytecie Mikołaja Kopernika w Toruniu

Bydgoszcz, dnia 15.04.2026

Dr hab. Krzysztof Szwed, prof. PBŚ

Katedra Badań Podstawowych

Politechnika Bydgoska im. Jana i Jędrzeja Śniadeckich

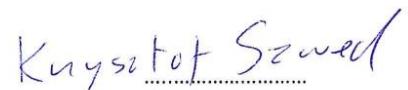
Rada Dyscypliny Nauki Medyczne

Uniwersytetu Mikołaja Kopernika

w Toruniu

Oświadczenie o współautorstwie

Niniejszym oświadczam, że w pracy „Distribution of Pathogens in Early- and Late-Onset Sepsis Among Preterm Infants: A Decade-Long Study in a Tertiary Referral Neonatal Intensive Care Unit” ; Muszyńska-Radska K, Szwed K, Falkowski A, Sadowska-Krawczenko I; Journal of Clinical Medicine 2024; 14(1): 5 mój udział polegał na przygotowaniu analizy statystycznej, nanoszeniu poprawek na pierwotną wersję tekstu artykułu, zaakceptowaniu ostatecznej wersji pracy oraz przyjęciu odpowiedzialności za wszystkie jej aspekty.



(podpis)

Załącznik nr 5 do uchwały Nr 38 Senatu UMK z dnia 26 września 2023 r.

w sprawie postępowania o nadanie stopnia doktora

na Uniwersytecie Mikołaja Kopernika w Toruniu

Bydgoszcz, dnia 15.04.2026

Dr Adrian Falkowski

Katedra Teorii Prawdopodobieństwa i Analizy Stochastycznej

Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

Rada Dyscypliny Nauki Medyczne

Uniwersytetu Mikołaja Kopernika

w Toruniu

Oświadczenie o współautorstwie

Niniejszym oświadczam, że w pracy „Distribution of Pathogens in Early- and Late-Onset Sepsis Among Preterm Infants: A Decade-Long Study in a Tertiary Referral Neonatal Intensive Care Unit” ; Muszyńska-Radska K, Szwed K, Falkowski A, Sadowska-Krawczyńska I; Journal of Clinical Medicine 2024; 14(1): 5 mój udział polegał na przygotowaniu analizy statystycznej oraz implementacji obliczeń.



(podpis)

Załącznik nr 5 do uchwały Nr 38 Senatu UMK z dnia 26 września 2023 r.
w sprawie postępowania o nadanie stopnia doktora
na Uniwersytecie Mikołaja Kopernika w Toruniu

Bydgoszcz, dnia 16.04.2026

Dr hab. Joanna Kwiecińska-Piróg, prof. UMK
Katedra Mikrobiologii
Collegium Medicum im. Ludwika Rydgiera w Bydgoszczy,
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

Rada Dyscypliny Nauki medyczne
Uniwersytetu Mikołaja Kopernika
w Toruniu

Oświadczenie o współautorstwie

Niniejszym oświadczam, że w pracy „Antimicrobial Susceptibility Patterns and Outcomes of Neonatal Early-Onset Sepsis over a Decade: Implications for Empirical Therapy in a Tertiary NICU”; Muszyńska-Radska, K., Kwiecińska-Piróg, J., Sadowska-Krawczyńska, I.; *Journal of Clinical Medicine* 2026; 15(6):2103 mój udział polegał na pomocy w interpretacji danych.



Podpis

12. ZGODA KOMISJI BIOETYCZNEJ NA PRZEPROWADZENIE BADANIA

Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu
Collegium Medicum im L. Rydygiera w Bydgoszczy

KOMISJA BIOETYCZNA

Ul. M. Skłodowskiej-Curie 9, 85-094 Bydgoszcz, tel. (052) 585-35-63

KB 56/2024

Bydgoszcz, 30.01.2024 r.

Działając na podstawie art.29 ustawy z dnia 5.12.1996 r. o zawodzie lekarza (Dz.U. z 1997 r. Nr 28 poz. 152, wraz z późniejszymi zmianami), rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 26.01.2023r. w sprawie komisji bioetycznej oraz Odwoławczej Komisji Bioetycznej (Dz. U. 2023 poz. 218) oraz Zarządzenia nr 108 Rektora Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu z dnia 31 maja 2023 r. w sprawie powołania komisji bioetycznej oraz zgodnie z zasadami zawartymi w DH i GCP.

Komisja Bioetyczna przy UMK w Toruniu, Collegium Medicum w Bydgoszczy

na posiedzeniu w dniu **30.01.2024 r.** przeanalizowała wniosek, który złożyła kierownik badania:

dr hab. n. med. Iwona Sadowska-Krawczenko, prof. UMK
Klinika Neonatologii
Szpital Uniwersytecki nr 2 im. dr. J. Biziela w Bydgoszczy

z zespołem w składzie:

dr hab. n. med. Iwona Sadowska-Krawczenko, prof. UMK, mgr Katarzyna Muszyńska-Radska

w sprawie badania:

„Zakażenia krwi u noworodków urodzonych w latach 2014-2023 hospitalizowanych w Klinice Neonatologii Szpitala Uniwersyteckiego nr 2 w Bydgoszczy.”

Po zapoznaniu się ze złożonym wnioskiem i w wyniku przeprowadzonej dyskusji oraz głosowania Komisja podjęła:

Uchwałę o pozytywnym zaopiniowaniu wniosku

w sprawie przeprowadzenia badań w zakresie określonym we wniosku pod warunkiem uzyskania zgody osób badanych na przetwarzanie danych osobowych w celach naukowych, a w przypadku braku takiej zgody, analizowania jedynie danych zanonimizowanych, pozbawionych danych personalnych (zgodnie z RODO). Zgoda obejmuje tylko dane z dokumentacji uczestników badania z okresu od 01.01.2014 r. do 31.12.2023 r.

Zgoda obowiązuje od daty podjęcia uchwały (30.01.2024 r.) do końca 2024 r.

Wydana opinia dotyczy tylko rozpatrywanego wniosku z uwzględnieniem przedstawionego projektu; każda zmiana i modyfikacja wymaga uzyskania odrębnej opinii

Prof. dr hab. med. Mariusz Dubiel
Z-ca Przewodniczącego
Komisji Bioetycznej

mgr Jacek Swobodziński
Przewodniczący Komisji Bioetycznej

Otrzymuje:

dr hab. n. med. Iwona Sadowska-Krawczenko, prof. UMK
Klinika Neonatologii
Szpital Uniwersytecki nr 2 im. dr. J. Biziela w Bydgoszczy