



UiT Norges arktiske universitet

Det helsevitenskapelige fakultet

Undersøkelse av gentamicinspeil blant barn på UNN

En retrospektiv kvalitetssikringsstudie

Anders Tønnessen

Masteroppgave i medisin (MED-3950), juni 2021

Forord

Mange barn ankommer sykehus med uspesifikke symptomer. Ved klinisk mistanke om uspesifisert sepsis er empirisk regime å starte med penicillin og gentamicin. Dosen gentamicin må gis med forsiktighet da gentamicin kan være toksisk, blant annet vil hørsel og nyre kunne ta skade ved for høye verdier av gentamicin i serum. Det er derfor vanlig praksis å ta et serumspeil av gentamicin.

Hensikten med oppgaven var å undersøke om blodprøven som undersøker gentamicinkonsentrasjonen er unødvendig, og det er samlet data både fra nyfødt intensiv og barne- og ungdomsavdelingen.

Arbeidet begynte i 2019 med etablering av prosjektbeskrivelse og arbeidsplan. Innsamlingen av data begynte i februar 2021. Datasettet ble ferdigstilt i april 2021. I løpet av perioden har det vært dialog med veileder.

Jeg ønsker å rette en stor takk til Claus Andreas Klingenberg som har bidratt med gode råd og forslag til bedring av oppgave. Jeg vil også rette en stor takk til min bror, Torstein Rogne Tønnessen for hjelp med statistikk, samt min far Tor Tønnessen for korrekturlesing. I tillegg vil jeg rette en stor takk til min samboer og sønn som har holdt ut med meg og mitt vekslende humør gjennom skriveprosessen.

Anders Tønnessen

Tromsø, juni, 2021.

Innholdsfortegnelse

	Nomenklatur og forkortelser	IV
1	Sammendrag	V
2	Innledning	1
2.1	Alvorlige infeksjoner og sepsis	1
2.1.1	Etiologi og patogenese	1
2.1.2	Tegn og symptomer	2
2.1.3	Behandling	2
2.2	Teori antibiotika	3
2.2.1	Aminoglykosider	3
3	Materiale og metode	6
3.1	Studiedesign og deltakere	6
3.2	Kriterier og variabler	6
3.3	Formalia	7
3.4	Statistisk analyse	7
4	Resultater	8
4.1	Nyfødt	8
4.2	Barn etter nyfødtperioden	11
5	Diskusjon	13
5.1	Karakteristika	13
5.2	Infeksjon	14
5.3	Gentamicinspeil	14
5.4	Gentamicinbehandling	14
5.5	Mikrobiologi	15
5.6	Styrker og svakheter	15

6	Konklusjon	16
	Referanseliste	17

Nomenklatur og forkortelser

CNS – Sentralnervesystemet

DIPS – Distribuert Informasjons- og Pasientdatasystem i Sykehus

eGFR – Estimert glomerulær filtrasjonsrate

EOS – Early Onset Sepsis

CRP – C-reaktivt protein

GAS – Gruppe A-streptokokker

GBS – Gruppe B-streptokokker

IQR – Interquartile Range

KNS – Koagulase negative stafylokokker

LOS – Late Onset Sepsis

MIC – Minimum inhibitory concentration

NPR-id – Norsk pasientregister identifikasjon

PMA – Postmenstruell alder

pSOFA – Pediatric Sequential Organ Failure Assessment

UNN – Universitetssykehuset Nord-Norge

1 Sammendrag

Bakgrunn: Pasienter som kommer inn med mistanke om infeksjon behandles empirisk med gentamicin, ofte sammen med et beta-laktam antibiotikum. Det er lav terskel å behandle barn med antibiotika ved mistanke om infeksjon, og gentamicin brukes mye. I for høye doser kan gentamicin være toksisk for nyrer og hørsel. UNN Tromsø har egne retningslinjer for gentamicin dosering av nyfødte. For barn etter nyfødtp perioden følges nasjonale retningslinjer for gentamicin dosering. Målet med oppgaven er å vurdere rutinemessig analyserte gentamicinspeil hos nyfødte og barn etter nyfødtp perioden for å se om det med de aktuelle doseringsregimer er medisinsk nyttig eller nødvendig å måle slike speil.

Materiale og metode: Oppgaven er en retrospektiv studie som har analysert gentamicinspeil blant barn og nyfødte på UNN Tromsø i perioden 01.01.2014 – 31.12.2019. Innsamlet data inkluderer kjønn, verdi på gentamicinspeil, alder i dager/måneder når gentamicinspeil tatt, fødselsvekt (hos nyfødte), gestasjonsuke (hos nyfødte), maks CRP, maks kreatinin, blodkultur (species hvis oppgitt), hvis oppgitt species - følsomhet for gentamicin, dosering ved for høy verdi, diagnose fra epikrise – både infeksjon og hoveddiagnose, samt antall doser gentamicin mottatt. Dataene er analysert i SPSS.

Resultater: Totalt ble 175 nyfødte og 131 barn etter nyfødtp perioden inkludert i studien. Gentamicinspeil blant nyfødte var 0,90 (25p -75 p) mg/l. Gentamicinspeil blant barn etter nyfødtp perioden var 0,50 (25p -75 p) mg/l. Blant de 175 nyfødte var det 129 som fikk diagnosen «klinisk sepsis» og 21 fikk diagnosen sepsis, verifisert ved positiv blodkultur. Blant 131 barn etter nyfødtp perioden var det 15 som fikk diagnosen sepsis, verifisert ved positiv blodkultur. Forhøyet gentamicinspeil hos nyfødte (definert som $\geq 2,0$ mg/l) ble påvist hos 11/175 (5,7%). Blant disse 11 fant vi at 6 av barn ikke hadde fått rett dose eller rett doseringsintervall. Det ble ikke påvist forhøyet speil blant barn etter nyfødtp perioden (definert som $\geq 1,0$ mg/l) hos noen av de 131 barna inkludert i studien.

Konklusjon: Ingen av barn etter nyfødtp perioden som ble behandlet med gentamicin i studieperioden hadde forhøyet gentamicinspeil. Det kan tyde på at måling av gentamicinspeil er overflødig for denne pasientgruppen, forutsatt riktig dosering. Kun 11/175 pasienter på nyfødtafdelingen hadde forhøyet speil og over halvparten av disse hadde fått for høy dose eller feil intervall. Også i denne gruppen barn er det behov for å vurdere om man fortsatt rutinemessig skal ta gentamicin speil.

2 Innledning

2.1 Alvorlige infeksjoner og sepsis

Bakterielle infeksjoner er en av de hyppigste årsakene som fører til død hos barn. Etiologien til infeksjonsepisoden varierer fra forskjellige land, samt barnets alder (1). Sepsis er en viktig årsak til alvorlig sykdom og død hos nyfødte, og spesielt hos premature barn med umodent immunforsvar. Sepsis hos premature er også forbundet med dårligere psykomotorisk utvikling. Sepsis hos fullbårne er sjelden årsak til død. Det skilles mellom tidlig sepsis (early onset sepsis-EOS) og sen sepsis (late onset sepsis-LOS). Tidlig sepsis regnes som infeksjon innen 72 levetimer, mens sen sepsis regnes som infeksjon >72 timer (2). På verdensbasis er det varierende tall knyttet til mortalitet av barn under 5 år. En studie hevder at 60% av barn som dør under 5 år, dør grunnet infeksjon, hvor de ledende tilstandene er neonatale utviklingsforstyrrelser, nedre luftveisinfeksjon og diaré (3, 4). Sykdomsbildet kan variere mellom voksne og barn, og det er utviklet forslag til egne kriterier for diagnostikk av sepsis hos barn, pSOFA. Man vil ved hjelp av dette kunne predikere risiko for alvorlig forløp og død (5).

2.1.1 Etiologi og patogenese

Sepsis har en kompleks patofysiologi, der bakterielle antigener og inflammatoriske mediatorer utløser kapillærlekasje, vasodilatasjon og nedsatt myokardfunksjon. Dette fører til nedsatt perfusjon av organer, iskemi og toksisk effekt av inflammatoriske mediatorer som igjen kan føre til organskade (6).

De vanligste mikrobene ved EOS er gruppe B streptokokker (GBS), gram-negative bakterier, *Staphylococcus aureus* og evt. listeria. LOS skyldes vanligvis nosokomial infeksjon hos premature, og hyppigste mikrober er koagulase-negative stafylokokker (KNS), *S. aureus*, GBS og gram-negative bakterier (2). Hos barn etter nyfødtp perioden vil *Escherichia coli*, *Streptococcus pneumoniae*, samt *S. aureus* og gruppe A streptokokker (GAS) være vanlig (3, 7).

En multiundersøkelse fra Sveits undersøkte 30 dagers mortalitet blant 1096 barn med bakteriell sepsis og positive blodkulturer. Gruppen fordelte seg likt mellom tidligere friske, neonatale og barn med komorbiditet. Hyppigste bakteriefunn var *E. coli* 20%, *S. aureus* 15%,

koagulase negative stafylokokker (KNS) 11% og *S. pneumoniae* 10%. Totalmortaliteten var 7% med fordeling neonatale 11%, komorbide 7% og tidligere friske 3%. Blant de med organsvikt var mortaliteten 17%, mens de organfriske hadde en mortalitet på 1% (7).

2.1.2 Tegn og symptomer

Hos nyfødte er symptomer på sepsis ofte uspesifikke, men rask respirasjon, slapphet, temperaturinstabilitet (ikke nødvendigvis feber) og fordøyelseplager er vanlig. Hos barn etter nyfødtp perioden skal alvorlig infeksjon mistenkes ved følgende symptomer; høy feber, frostanfall, hypotermi, uttalt slapphet, mentale endringer, forlenget kapillærfylling >3 sekunder, uforklarlig takykardi og tegn på perifer vasodilatasjon, tegn på perifer vasokonstriksjon som kald og klam hud, hypotensjon, uforklarlig takypné, utforklarlige smerter i mageregionen eller i benene, gulping/aspirat, dårlig sugeevne, uforklarlig diaré og hudblødninger (2, 6).

2.1.3 Behandling

Ved mistanke om sepsis bør kliniske manifestasjoner, risikofaktorer og infeksjonsprøver vurderes. Blant annet bør CRP og leukocytter analyseres. Høy CRP og høye hvite med venstreforskyvning taler for sepsis. (6). Ved EOS hos nyfødte vil man ha dekning mot GBS (penicillin) og gram-negative bakterier (gentamicin). Ved LOS hos nyfødte ønsker man dekning mot stafylokokker og GBS (cefalotin/cefazolin) og gram-negative bakterier (gentamicin) (2). Før mikrobiologiske svar foreligger gis barn >1 måneders alder ampicillin og gentamicin. Ved EOS hos nyfødte anvendes ofte empirisk behandling med penicillin eller ampicillin med gentamicin.(1, 6).

For å kontrollere gentamicin-doseringen tas ofte serumspeil (8). Serumspeilet tas grunnet gentamicin smale terapeutiske vindu (9). For å behandle sepsis er det viktig med hemodynamisk støtte der en fokuserer på adekvat ventilasjon, sirkulasjon og glykemisk kontroll. I tillegg til hemodynamisk støtte er antibiotika svært avgjørende, særlig i løpet av de første timene etter klinisk presentasjon. Det er vesentlig lavere mortalitet blant barn med sepsis sammenlignet med voksne. Tidlig behandlingsstart er viktig for å redusere mortaliteten. (10).

2.2 Teori antibiotika

2.2.1 Aminoglykosider

Aminoglykosider, som f.eks gentamicin, har en rask og bredspektret baktericid effekt på aerobe bakterier, spesielt gram-negative. Aminoglykosidene hemmer bakteriens proteinsyntese, samtidig som de har en destabiliserende effekt på yttermembranen hos gram-negative bakterier. Aminoglykosider er polare med dårlig gastrointestinal absorpsjon, og bør derfor gis enten intravenøst eller intramuskulært (11). Bakteriedrapet er konsentrasjonsavhengig, noe som gjør at høy konsentrasjon gir økt effekt.

Aminoglykosider kan også gi toksisitet. Høye konsentrasjoner av aminoglykosider finnes i renale cortex og i det indre øret, og kan forklare hvorfor aminoglykosider medfører risiko for nefro- og ototoksisitet (12). Aminoglykosider elimineres via nyrene med liten effekt på tarmfloraen, og dette fører til at midlene har en relativt liten økoskygge. Resistens mot aminoglykosider er svært vanlig i mange land, men i Skandinavia er det foreløpig lite utbredt, bortsett fra hos enterokokker (9).

2.2.1.1 Gentamicin

Gentamicin er en type aminoglykosid som virker på mange enterobakterier, *Pseudomonas aeruginosa* og *S. aureus*. Gentamicin diffunderer i hovedsak til ekstracellulære væsker med unntak av cerebrospinalvæsken. Gentamicin har også dårlig penetrasjon gjennom betente meninger. Gentamicin metaboliseres ikke i kroppen, og utskilles via nyrene. Halveringstiden er på 2-3 timer avhengig av modenheten av nyrene. Hos nyfødte kan halveringstiden være opp mot 8 timer, og hos premature barn enda lenger. Indikasjon for bruk er alvorlige infeksjoner forårsaket av aminoglykosidfølsomme mikrober. Gentamicin inngår i standardregime sammen med beta-laktamer ved empirisk sepsisbehandling i sykehus (8, 13).

2.2.1.2 Toksisitet

De mest kjente bivirkningene av gentamicin er nyre- og hørselsskader. En studie har antatt at rundt 20-33% av barn med akutt nyreskade kan skyldes eksponering for aminoglykosider. Ved å øke doseringsintervallet har en sett at antallet tilfeller av nyretoksisitet reduseres (14). Selv om gentamicin kan virke toksisk, er det svært liten sannsynlighet for å få bivirkninger, særlig ved engangsdoser med høy konsentrasjon (15-17).

En undersøkelse fra Tromsø av 219 barn som hadde fått høydose gentamicin (6 mg/kg) fra 2004-2012 i neonatalperioden, var det ingen med hørselsskade i skolealder (18).

I en undersøkelse av 77 barn, hovedsakelig benmarg- og levertransplanterte, med akutt nyreskade i forbindelse med eksponering av nefrotoksisk medikasjon, hadde 70% tegn på kronisk nyreskade vurdert ut fra eGFR, hyperfiltrasjon, proteinuri eller hypertensjon etter 6 måneder (19).

2.2.1.3 Bakteriologi

Det er ulik gentamicinfølsomhet for de ulike bakteriene. Enterokokker har naturlig nedsatt følsomhet for, eller resistens mot, en rekke antibiotika, deriblant aminoglykosider.

Enterococcus faecalis er høygradig gentamicinresistent hos 15,5%, mens *Enterococcus faecium* er 40,6% høygradig gentamicinresistente.

Gentamicinfølsomheten for *S. aureus* er rundt 99,2%. Aminoglykosider spiller en sentral rolle ved empirisk behandling av *E. coli*. I NORM 2017 var 7,1% av *E. coli*-isolatene intermediært følsomme eller resistente mot gentamicin (mot 5,2% i 2010) (20, 21).

En undersøkelse av gentamicin-følsomheten for gram-negative bakterier viste effekt av gentamicin 5-6 mg/kg ved MIC < 1 µg/ml. Ved MIC 1 µg/ml var gentamicin 7-8 mg/kg effektiv, men ved MIC 2 µg/ml var selv gentamicin 10 mg/kg kun effektiv hos 52% (22).

2.2.1.4 Interaksjoner

Furosemid og cefalosporiner kan øke toksisk effekt, og kombinasjonen bør unngås.

Kombinasjon med muskelrelakserende midler kan forsterke muskelrelakserende effekt.

Additiv nyretoksisk effekt er sett ved samtidig bruk av ciklosporin og aminoglykosider ved nyretransplantasjon. Samtidig bruk av nefro- og ototoksiske legemidler bør unngås (13).

2.2.1.5 Gentamicinspeil

Serumspeil måles med tanke på tre forhold i) effekt, ii) toksisitet og iii) unngå resistensutvikling. Høy dose av gentamicin gir optimal bactericid effekt, mens lav dose gir resistensutvikling. Ved dosering en gang i døgnet vil det være tilstrekkelig å måle rett før 2. eller 3. dose, og målingen skal helst være < 2,0mg/L. Målingen kalles bunnverdi og brukes for å monitorere videre dosering. Ved verdier $\geq 2,0$ mg/L økes doseringsintervallet med 12

timer, og man må vurdere å skifte antibiotika ved nyresvikt. Ved forhøyet bunnverdi bør kreatinin kontrolleres (21, 23, 24). For å analysere gentamicinnivået er prøvematerialet fra serum. Prøven tas oftest som bunnkonsentrasjonen (like før neste planlagte dose). Hemolyse og ikterus vil påvirke prøvesvar i liten grad, lipemi påvirker i moderat grad. Indikasjoner for gentamicinspeil er terapikontroll, og det har vært anbefalt at serumkonsentrasjonen bør monitoreres for å sikre terapeutisk nivå og for å unngå toksiske konsentrasjoner over lang tid.

Tabell 1: Dosering av gentamicin til nyfødte på UNN

Gentamicin (gis over 30 min)	Doseres etter kronologisk alder og PMA (postmenstruell alder)	
	0-7 dager og PMA <29 uker	6mg/kg hver 48. time
	0-7 dager og PMA <29-36 uker	6mg/kg hver 36. time
	0-7 dager og PMA ≥37 uker	6mg/kg hver 24. time
	>7 dager og PMA <29 uker	6mg/kg hver 36. time
	>7 dager og PMA ≥29 uker	6mg/kg hver 24. time

Retningslinjer for gentamicindosering blant barn etter nyfødtperioden på UNN er 7 mg/kg, i henhold til Norsk Barnelegeforening sine veiledere. Man angis i denne aldersgruppen at serumspeil er forhøyet ved verdier ≥ 1 mg/l.

3 Materiale og metode

3.1 Studiedesign og deltakere

Studien er en retrospektiv kvalitetssikringsstudie med gjennomgang av pasientjournaler. Jeg har sett på gentamicinspeil hos barn som har vært innlagt på UNN. Gentamicin speil ble innhentet fra avdeling fra Avdeling for medisinsk biokjemi på UNN.

Det ble først identifisert 193 nyfødte og 142 barn etter nyfødtperioden som var aktuelle for inklusjon i studien. Disse gruppene er behandlet separat, og oppgaven blir dermed todelt: Den ene delen fokuserer på gentamicinspeil hos nyfødte og den andre på gentamicinspeil hos barn etter nyfødtperioden.

3.2 Kriterier og variabler

Inklusjonskriterier: Alle barn som fikk tatt gentamicinspeil på UNN i perioden 01.01.2014 – 31.12.2019. Hver pasient ble lagt inn i en database, hvor hverken navn, fødselsdato eller adresse blir lagret. Statistiske analyser ble utført i IBM SPSS.

Eksklusjonskriterier: Gentamicinspeil hvor prøven ble blitt seponert eller der hvor det er tatt flere gentamicinspeil under samme innleggelse. Vi inkluderte kun første gentamicinspeil fra hver pasient.

Følgende variabler ble registrert:

Nyfødte barn: NPR-ID, kjønn, gentamicinspeil, fødselsvekt i gram, antall dager ved første gentamicinspeil tatt, gestasjonsuke, maks CRP, maks kreatinin, blodkultur, blodkultur species, mikrobefølsom for gentamicin, hvis gentamicin høy verdi skal dosering undersøkes, diagnose infeksjon, hoveddiagnose, samt antall doser gentamicin

Barn etter nyfødtperioden: NPR-ID, kjønn, gentamicinspeil, alder i mnd ved første gentamicinspeil under innleggelse, maks CRP, maks kreatinin, blodkultur, blodkultur species, mikrobefølsom for gentamicin, hvis gentamicin høy verdi skal dosering undersøkes, diagnose infeksjon, hoveddiagnose, samt antall doser gentamicin.

3.3 Formalia

Datasettet er basert på oversendt materiale fra Avdeling for medisinsk biokjemi på UNN UNN der NPR-id og gentamicinverdi er blitt videresendt. Alle andre verdier til datasettet er lagt inn manuelt etter gjennomgang av pasientjournal (DIPS). Prosjektet er ikke samtykkebasert da det er en retrospektiv studie som er gjennomført som et kvalitetssikringsprosjekt. Studien er godkjent av personvernombudet.

3.4 Statistisk analyse

Variablene ble hentet fra DIPS og lagt inn manuelt i SPSS. Det ble brukt ulike metoder i SPSS for å analysere data, blant annet deskriptiv statistikk for å lage oversikt over pasientgruppene. Siden sammenligningen av gentamicinspeil hos de nyfødte ikke var normalfordelt, samt at det var et lite utvalg ble Mann-Whitney U test valgt som test. Barn etter nyfødteperioden hadde normalfordelt gentamicinspeil, og det ble derfor valgt å gjøre en uavhengig t-test som analysemetode.

4 Resultater

4.1 Nyfødt

Blant 175 nyfødte som mottok gentamicin i denne studien fikk 72,6% gentamicin i første leveuke og flere gutter enn jenter (tabell 2). Av de nyfødte som fikk gentamicin var 29,7% premature. Av epikrisediagnosene var klinisk sepsis den vanligste, etterfulgt av kultur positiv sepsis og UVI (tabell 2).

Tabell 2 Karakteristika nyfødte inkludert i studien

		n = 175, (%)
Leveuke	Gentamicin mottatt første leveuke	127 (72,6)
	Gentamicin mottatt etter første leveuke	48 (27,4)
Kjønn	Gutt	104 (59,4)
	Jente	71 (40,6)
Gestasjonsalder	Preterm <37 uker	52 (29,7)
	Termin ≥37 uker	121 (69,1)
Infeksjonsdiagnose	Ikke sepsis	10 (5,7)
	Klinisk sepsis	129 (73,7)
	Kultur positiv, sepsis	21 (12,0)
	UVI	13 (7,4)
	Sårinfeksjon, lokalinfeksjon	2 (1,1)
Blodkultur	Negativ	136 (77,7)
	Sikker positiv	20 (11,4)
	Positiv, men kontaminasjon	14 (8,0)
Fødselsvekt	Høy >4500g	14 (8,0)
	Normal 2500-4500g	112 (64,0)
	Lav 2499-1500g	10 (5,7)
	Svært lav 1499- 1000g	6 (3,4)
	Ekstremt lav <999g	32 (18,3)
CRP (maks)	Median: 39	
Kreatinin (maks)	Median: 71	

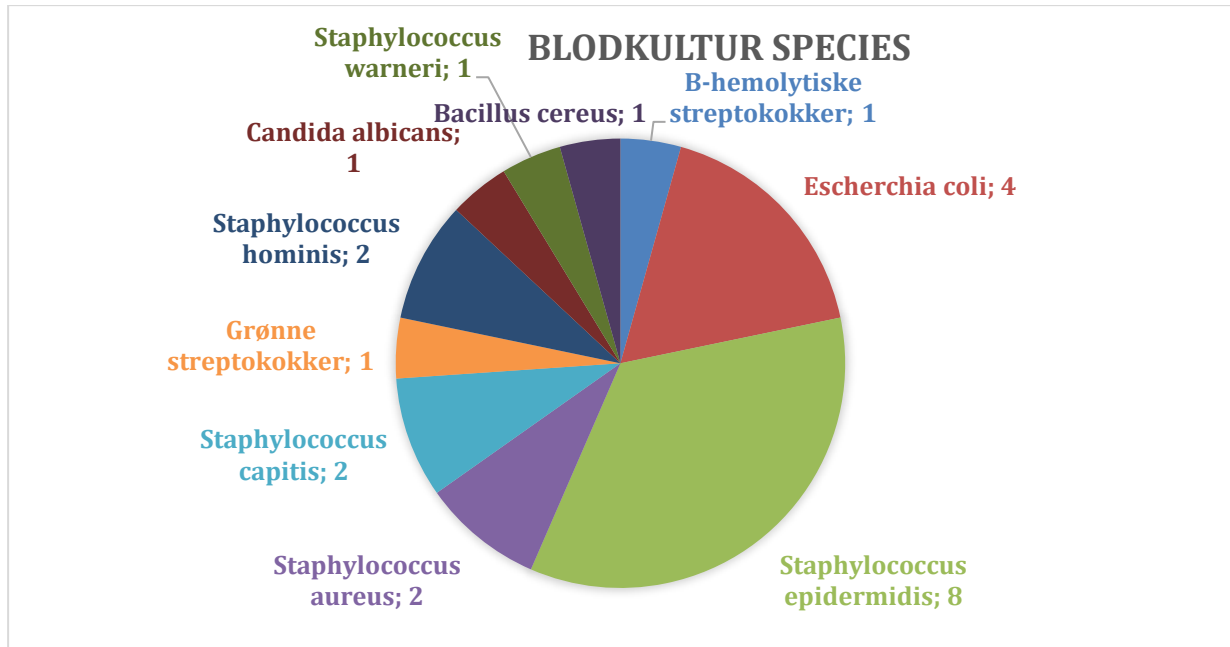
Tabell 3 viser fordeling av dosering og gentamicin speil hos nyfødte. Medianverdien av gentamicindosering var 4 doser. Elleve nyfødte (6,3%) som mottok gentamicin hadde et for høyt registrert speil (gentamicinspeil $\geq 2,0$). Av de 11 som hadde målt for høyt speil, lå det kun medikamentdokumentasjon på 10 pasienter. Av disse viste det seg at 4 hadde fått rett dosering og rett intervall. De 6 resterende hadde enten for høy dosering, for kort intervall eller kombinasjon av de to nevnte.

Tabell 3. Gentamicin dosering og gentamicin speil - Nyfødte

		n = 175, (%)
Antall doser	2	9 (5,1)
gentamicin	3	63 (36)
	4	31 (17,7)
	5	49 (28,0)
	>5	21 (12)
Gentamicinverdi	<2,0 mg/l	164 (93,7)
	$\geq 2,0$ mg/l	11 (6,3)
Ved høy verdi	Rett dose og rett intervall	4 (2,3)
gentamicin	For høy dose, men rett intervall	1 (0,6)
	Rett dose, men for kort intervall	4 (2,3)
	For høy dose og for kort intervall	1 (0,6)
	Mangler data	1 (0,6)

Figur 1 viser fordeling av species påvist ved sikker positiv blodkultur. Koagulase negative stafylokokker (KNS – *S. epidermidis*, *S. warneri* og *S. capitis*) (n=13) og *E. coli* (n=4) var de vanligste.

Figur 1. Fordeling av påviste bakteriespecies i blodkultur hos nyfødte



Tabell 4. Følsomhet for gentamicin ved blodkultur isolat hos nyfødte

Bakterie påvist i blodkultur	Følsom for gentamicin
<i>E. coli</i>	4/4
<i>S. aureus</i>	2/2
Koagulase negative stafylokokker	7*/13

* 6 positiv for blodkultur, enten ikke resistensbestemt eller ikke følsom for gentamicin

Av de 11 nyfødte som hadde for høyt gentamicinspeil ($\geq 2,0$ mg/l) var det én pasient som var eldre enn en uke gammel. De resterende 10 var i alder 0-7 dager. Det var signifikant lavere gentamicinspeil etter første leveuke sammenlignet med i første leveuke ($p < 0,001$), med henholdsvis medianverdi på 2,70 hos nyfødte i første leveuke mot medianverdi på 2,00 hos nyfødt eldre enn en uke.

4.2 Barn etter nyfødtp perioden

Blant 131 observasjoner av barn etter nyfødtp perioden i denne studien var omtrent halvparten 5 år eller yngre. Totalt var det 131 innleggelser, fordelt på 96 forskjellige pasienter. Det var en svak overvekt av gutter (tabell 4). Av epikrisediagnosene var «Sepsis uten fokus» den vanligste, etterfulgt av «Febril nøytropeni». Av de som tok blodkultur var det 13,0% med påvist vekst av patogen mikrobe, og 5,3% med sterk mistanke om kontaminasjon (tabell 5).

Tabell 5. Karakteristika barn etter nyfødtp perioden

		n = 131,
		(%)
Alder mottatt	0-5 år	67 (51,1)
gentamicin	>5 år	64 (48,9)
Kjønn	Gutt	77 (58,8)
	Jente	54 (41,2)
Infeksjonsdiagnose	UVI	22 (16,8)
	Febril nøytropeni – ikke vekst i blodkultur	34 (26,0)
	Febril nøytropeni – vekst i blodkultur	3 (2,3)
	Sepsis – ikke vekst i blodkultur	41 (31,3)
	Sepsis – vekst i blodkultur	15 (11,5)
	Annet	16 (12,2)
Blodkultur	Negativ	99 (75,6)
	Sikker positiv	17 (13,0)
	Positiv, men kontaminasjon	7 (5,3)
CRP (maks)	Median: 108	
Kreatinin (maks)	Median: 32	

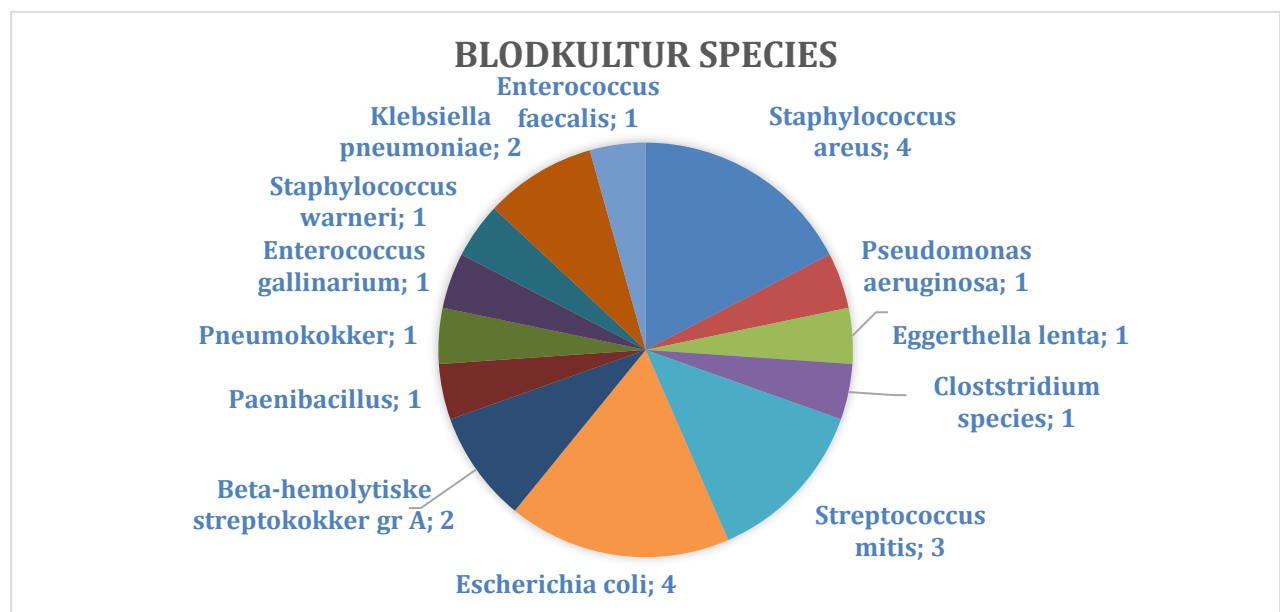
Tabell 6 viser fordeling av dosering, gentamicin speil og følsomhet blant mikrober hos barn etter nyfødtp perioden. Ingen som mottok gentamicin hadde et for høyt registrert speil (gentamicinspeil $\geq 1,0$). Ved positiv blodkultur, var det 15 barn etter nyfødtp perioden som var følsom for gentamicin, hvor av disse var 10 av klinisk betydning (tabell 5)

Tabell 6. Gentamicin dosering og gentamicin speil – barn etter nyfødtp perioden.

		n = 131, (%)
Antall doser gentamicin	1	2 (1,5)
	2	4 (3,1)
	3	38 (29,0)
	4	37 (28,2)
	5 eller flere	50 (38,2)
Gentamicinverdi	<1,0 mg/l	131 (100,0)

Figur 2 viser fordeling av species påvist ved sikker positiv blodkultur. *E.coli* (n=4) og *S. aureus* (n=4) var de vanligste

Figur 2. Fordeling av påviste bakteriespecies i blodkultur hos barn etter nyfødtp perioden.



Tabell 7. Følsomhet for gentamicin ved blodkultur isolat hos barn etter nyfødtp perioden.

Bakterie påvist i blodkultur	Følsom for gentamicin
<i>E. coli</i>	4/4
<i>K. pneumoniae</i>	2/2
<i>S. aureus</i>	4/4
<i>S. mitis</i>	2*/3
Enterokokker (alle)	2/2

* 1 positiv for blodkultur, ikke følsom for gentamicin

Av species som var påvist, kommer det frem i figur 4 hvilke species som var registrert som følsomme for gentamicin.

Det var ingen barn født etter nyfødtp perioden som hadde for høyt gentamicinspeil. Kun én pasient hadde noe høyere gentamicinspeil med en verdi på 0,7. Resterende 130 pasienter hadde gentamicinspeil $\leq 0,5$ mg/l.

5 Diskusjon

Studien har brukt gentamicinspeil fra barneavdelingen på UNN Tromsø for nærmere analyse. Oppgaven har sett nærmere på faktorer som kan være relevant å se på i forbindelse med behandlingen med gentamicin. Samtlige data i datasettet for utenom gentamicinspeil, er registrert ved journalgjennomgang.

5.1 Karakteristika

I studien ble samtlige barn som har tatt gentamicinspeil i perioden 01.01.2014 – 31.12.2019 analysert. De som ble ekskludert fra studien skyldes enten at gentamicinspeil ble seponert som følge av feilrekvirering eller at gentamicinspeilet ble tatt flere ganger under samme innleggelse. Dersom dette var tilfelle, var det kun første gentamicinspeil tatt som ble inkludert i studien. I gruppen barn etter nyfødtp perioden har enkelte pasienter hatt flere sykehusinnleggelser. Studien har totalt 131 observasjoner i denne pasientgruppen, men det totale antallet pasienter er lavere da flere pasienter har flere observasjoner i datasettet.

5.2 Infeksjon

Nyfødtgruppen ble delt inn i to. En gruppe som fikk oppstart av gentamicin i første leveuke, og en gruppe fikk oppstart av gentamicin etter første leveuke. Det var signifikant forskjell i CRP mellom disse gruppene (p -verdi = 0,007), der barn eldre enn 8 dager hadde høyere CRP. Diagnostikk av sepsis hos nyfødte er en spesiell utfordring da symptomene kan være vage, og konsekvensen av for sent innsatt behandling kan være fatal. Resultatet av dette vil kunne være at terskelen for å starte behandling er lavere enn for de eldre. Man vil derfor behandle flere enn det som strengt tatt er nødvendig, og det er derfor naturlig at CRP i denne gruppen vil være lavere. En multisenterundersøkelse av J. Brown og medarbeidere beskriver manglene ved CRP i diagnostikken av alvorlig infeksjon hos nyfødte. CRP fanget kun opp 60% av alvorlige infeksjoner, mens 25% av de med forhøyet CRP hadde andre årsaker enn alvorlig infeksjon som årsak til CRP forhøyelsen (25).

5.3 Gentamicinspeil

Gentamicinspeil hos nyfødte er det nødvendig å individualisere dosen basert på målinger av legemiddelkonsentrasjoner i blodet og farmakokinetiske beregninger (26). Det er vist at nyfødte med GA på ≥ 30 uker hadde større sannsynlighet for å ha et høyt nivå av gentamicin (27). Funnene fra studien er i tråd med nevnte resultater.

Gentamicinspeil hos barn etter nyfødtperioden er unødvendig hos barn med normal nyrefunksjon (28). Denne studien har ingen avvikende kreatininmålinger, og kan derfor understøttes i tidligere studier.

5.4 Gentamicinbehandling

Oppgaven går ut ifra UNNs retningslinjer for gentamicinbehandling av barn. Dosering for nyfødte fremgår i tabell 1, kap. 2.5.1.5. For barn etter nyfødtperioden er standard dosering for gentamicin 7mg/kg. Grensen for høy dosering blant barn etter nyfødtperioden er $\geq 1,0$ mg/L, mens grensen for høy dosering for nyfødte er $\geq 2,0$ mg/L. Blant de nyfødte viste det seg at 11 pasienter hadde for høyt gentamicinspeil. Blant 10 av disse forelå det dokumentasjon på medisinerings., av de 10 hadde 40% riktig dosering med rett intervall. En studie fra Wales har studert sykepleiernes kunnskaper om gentamicindosering. 22% av sykepleierne svarte korrekt

på samtlige spørsmål (29). En kan derfor ikke avskrive at selv om gentamicindoseringen er ført rett på kurven, at det har skjedd administrative feil ved medisinerings.

Blant de nyfødte var den hyppigste årsaken til oppstart av gentamicin klinisk sepsis n=129 (73,7). Av observasjonene med for høyt gentamicinspeil n= 11, var infeksjonsdiagnose klinisk sepsis hos n=9, kultur positiv sepsis n=1 og sårinfeksjon lokalinfeksjon n=1. Blant barna etter nyfødtpperioden var den vanligste diagnosen sepsis uten fokus (ikke vekst) n=41 (31,3). Studier har vist at de hyppigste diagnosene hos barn er pneumoni, sepsis, meningitt, pyelonefritt og bakteriell gastroenteritt (30-32).

Effekten av gentamicin ved gram negativ sepsis er blant annet avhengig av bakterienes MIC verdi, og dette kan ha klinisk relevans i doseringen, men ettersom andelen av positive blodkulturer er lav, vil den behandlingmessige konsekvens være begrenset (22).

5.5 Mikrobiologi

Blodkultur funn både hos nyfødte og hos barn etter nyfødtpperioden var i tråd med det man ser i andre norske og internasjonale studier hos nyfødte (1, 2, 7) og eldre barn (6, 7).

5.6 Styrker og svakheter

Styrken med studien er den totale datainnsamlingen hvor avgjørende variabler blir satt i sammenheng og analysert. Det gir en bredere forståelse av pasientpopulasjonen. En annen styrke er at mye av datagrunnlaget har vist seg å stemme med andre studier.

En klar svakhet med studien er at samtlige data for utenom gentamicinspeil er retrospektivt innhentet. Selv om det er et relativt lite datasett er det mange variabler, og det må derfor tas forbehold om feil. Ved mangelfulle opplysningen i journalen ble det gjort delvis skjønnsmessige vurderinger. Det er også vanskelig å ettergå om de faktiske dosene som står på kurven ble gitt. Det er også en svakhet med studien at det ikke foreligger data på mulig toksisitet.

6 Konklusjon

Studien viser at måling av gentamicinspeil hos nyrefriske barn, både i nyfødtp perioden og etter denne, hadde liten behandlingmessig konsekvens ved gjeldende behandlingsregime ved kortvarig behandling (< 5 døgn).

Referanseliste

1. Thaulow CM, Lindemann PC, Klingenberg C, Berild D, Salvesen Blix H, Myklebust T, et al. Epidemiology and Antimicrobial Susceptibility of Invasive Bacterial Infections in Children-A Population-Based Study From Norway. *Pediatr Infect Dis J*. 2021;40(5):403-10.
2. Helsebiblioteket. Neonatal sepsis 2021 [Available from: <https://www.helsebiblioteket.no/pediatriveiledere?menuitemkeylev1=11574&menuitemkeylev2=12788&key=271194>].
3. Plunkett A, Tong J. Sepsis in children. *Bmj*. 2015;350:h3017.
4. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan DR, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 2020;395(10219):200-11.
5. Matics TJ, Sanchez-Pinto LN. Adaptation and Validation of a Pediatric Sequential Organ Failure Assessment Score and Evaluation of the Sepsis-3 Definitions in Critically Ill Children. *JAMA Pediatr*. 2017;171(10):e172352.
6. Helsebiblioteket. Sepsis med ukjent utgangspunkt 2013 [Available from: <https://www.helsebiblioteket.no/pediatriveiledere?key=151002&menuitemkeylev1=6747&menuitemkeylev2=6513>].
7. Agyeman PKA, Schlapbach LJ, Giannoni E, Stocker M, Posfay-Barbe KM, Heininger U, et al. Epidemiology of blood culture-proven bacterial sepsis in children in Switzerland: a population-based cohort study. *The Lancet Child & Adolescent Health*. 2017;1(2):124-33.
8. Legemiddelhåndboka. L1.2.9.1 Gentamicin 2018 [Available from: <https://www.legemiddelhandboka.no/L1.2.9.1/Gentamicin>].
9. Legemiddelhåndboka. L1.2.9 Aminoglykosider 2016 [Available from: <https://www.legemiddelhandboka.no/L1.2.9/Aminoglykosider>].
10. Emr BM, Alcamo AM, Carcillo JA, Aneja RK, Mollen KP. Pediatric Sepsis Update: How Are Children Different? *Surg Infect (Larchmt)*. 2018;19(2):176-83.
11. Germovsek E, Barker CI, Sharland M. What do I need to know about aminoglycoside antibiotics? *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2017;102(2):89-93.
12. Fjalstad JW, Laukli E, van den Anker JN, Klingenberg C. High-dose gentamicin in newborn infants: is it safe? *Eur J Pediatr*. 2013.
13. Felleskatalogen. Gensumycin 2020 [Available from: <https://www.felleskatalogen.no/medisin/gensumycin-sanofi-aventis-559595>].
14. McWilliam SJ, Antoine DJ, Smyth RL, Pirmohamed M. Aminoglycoside-induced nephrotoxicity in children. *Pediatr Nephrol*. 2017;32(11):2015-25.
15. Blaabjerg AS, Kofoed PE, Dalegaard MC, Fenger-Gron J. A simple high-dose gentamicin regimen showed no side effects among neonates. *Dan Med J*. 2017;64(6).
16. Bass KD, Larkin SE, Paap C, Haase GM. Pharmacokinetics of once-daily gentamicin dosing in pediatric patients. *J Pediatr Surg*. 1998;33(7):1104-7.
17. Fisman DN, Kaye KM. Once-daily dosing of aminoglycoside antibiotics. *Infect Dis Clin North Am*. 2000;14(2):475-87.
18. Hemmingsen D, Mikalsen C, Hansen AR, Fjalstad JW, Stenklev NC, Klingenberg C. Hearing in Schoolchildren After Neonatal Exposure to a High-Dose Gentamicin Regimen. *Pediatrics*. 2020;145(2):e20192373.
19. Menon S, Kirkendall ES, Nguyen H, Goldstein SL. Acute Kidney Injury Associated with High Nephrotoxic Medication Exposure Leads to Chronic Kidney Disease after 6 Months. *The Journal of Pediatrics*. 2014;165(3):522-7.e2.

20. Helsedirektoratet. Antibiotikaresistens 2019 [Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/antibiotika-i-sykehus/antibiotikaresistens>].
21. Folkehelseinstituttet. NORM NORM-VET Usage of Antimicrobial Agents and Occurrence of Antimicrobial Resistance in Norway 2017 [Available from: <https://www.fhi.no/hn/helseregistre-og-registre/norm/om-norm/>].
22. Alsultan A, Abouelkheir M, Elsharawy Y, Alkoraishi A, Osman R, Neely MN, et al. Optimizing Gentamicin Dosing in Pediatrics Using Monte Carlo Simulations. *Pediatr Infect Dis J*. 2019;38(4):390-5.
23. Helsebiblioteket. Dosering og serumspeilmåling av aminoglykosider og vancomycin 2012 [Available from: <https://www.helsebiblioteket.no/pediatriveiledere?key=149173&menuitemkeylev1=6747&menuitemkeylev2=6513>].
24. Nord-Norge U. Metodebok i nyfødtdmedisin 2019 [Available from: <https://unn.no/fag-og-forskning/metodeboker/metodebok-i-nyfodtmedisin>].
25. Brown JVE, Meader N, Cleminson J, McGuire W. C - reactive protein for diagnosing late - onset infection in newborn infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2019(1).
26. Hurkacz M, Nowakowska JM, Paluszyńska D, Królak-Olejnik B. Individualization of treatment with gentamicin in neonates based on drug concentration in the blood serum. *Dev Period Med*. 2019;23(1):21-7.
27. Antolik TL, Cunningham KJ, Alabsi S, Reimer RA. Empirical gentamicin dosing based on serum creatinine levels in premature and term neonates. *Am J Health Syst Pharm*. 2017;74(7):466-72.
28. Logsdon BA, Phelps SJ. Routine monitoring of gentamicin serum concentrations in pediatric patients with normal renal function is unnecessary. *Ann Pharmacother*. 1997;31(12):1514-8.
29. Wong E, Taylor Z, Thompson J, Tuthill D. A simplified gentamicin dosing chart is quicker and more accurate for nurse verification than the BNFC. *Arch Dis Child*. 2009;94(7):542-5.
30. Baker MD, Bell LM. Unpredictability of serious bacterial illness in febrile infants from birth to 1 month of age. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1999;153(5):508-11.
31. Bonadio WA. The history and physical assessments of the febrile infant. *Pediatr Clin North Am*. 1998;45(1):65-77.
32. Bleeker SE, Moons KG, Derksen-Lubsen G, Grobbee DE, Moll HA. Predicting serious bacterial infection in young children with fever without apparent source. *Acta Paediatr*. 2001;90(11):1226-32.

