

SEPSIS HOS NYFØDTE

En retrospektiv studie av nyfødte med mistenkt sepsis på nyfødtavdelingen ved Sentralsjukehuset i Rogaland (SiR) fra og med mai 1999 til og med april 2002.

5. ÅRS OPPGAVE STADIUM IV Medisinstudiet ved Universitetet i Tromsø

Kjersti Ødegaard, student kull 98

Knut Øymar, veileder.
Førsteamanuensis dr. med. Universitetet i Bergen,
Seksjonsoverlege, Barneklubben, Sentralsjukehuset i Rogaland

Leif Gjessing.
Overlege Kvinneklubben, Sentralsjukehuset i Rogaland

Gro Flatabø Zanussi.
Seksjonsoverlege nyfødtavdelingen, Sentralsjukehuset i Rogaland

Sentralsjukehuset i Rogaland, Barneklubben.
Juni 2002-August 2003

INNHALDSFORTEGNELSE

1	<u>Resymé</u>	3
2	<u>Introduksjon</u>	4
3	<u>Målsetting og problemstilling</u>	5
4	<u>Materiale og metode</u>	5
	4.1 <u>Innsamling av data</u>	5
	4.2 <u>Definisjoner</u>	6
	4.3 <u>Registrering av kriterier og valg av diagnose</u>	9
	4.4 <u>Statistikk</u>	9
5	<u>Resultater</u>	11
	5.1 <u>Antibiotikabehandling og sepsis</u>	11
	5.2 <u>Sannsynlighet for sepsis</u>	15
	5.3 <u>Prediktive verdier for risikofaktorer, symptomer og funn</u>	16
	5.4 <u>Sammenheng mellom risikofaktor og sykdom</u>	17
6	<u>Diskusjon</u>	19
	6.1 <u>Fastsettelse av diagnose</u>	19
	6.2 <u>Forekomst og behandling</u>	20
	6.3 <u>Sannsynlighet for sepsis</u>	21
	6.4 <u>Prediktive verdier</u>	22
	6.5 <u>Sammenheng mellom risikofaktor og sykdom</u>	24
	6.6 <u>Konklusjon</u>	24
7	<u>Takk</u>	25
8	<u>Referanser</u>	25
9	<u>Appendix</u>	27

1 RESYMÉ

Sepsis hos nyfødte er en alvorlig tilstand med vanskelig diagnostikk. Bruk av antibiotika blir dermed liberal. Tilgjengelige tester har lav sensitivitet og dårlig prediktiv verdi.

Ved å se på forekomst av sepsis i sammenheng med prenatale og postnatale risikofaktorer og laboratorieprøver, kan risikoen for om faktorer er assosiert med sepsis og den diagnostiske verdien av laboratorieprøver kartlegges.

Vi har gjort en retrospektiv studie basert på gjennomgang av journalene til nyfødte med mistenkt eller sikker sepsis. Journalene til alle barn behandlet med antibiotika i løpet av 3 år er gjennomgått for å finne de med sepsis og for å registrere testverdier, tilstedeværelse av risikofaktorer og behandlingsprofil hos alle. Diagnosen sepsis er fastsatt på bakgrunn av bestemte kliniske kriterier, opplysninger fra journalene og eventuell oppvekst i blodkultur. Data fra gjennomgangen er tillagt database med mors data for deretter å hente ut ønskelig informasjon.

Totalt antall fødsler i perioden var 12300. 637 (51,8/1000) ble antibiotikabehandlet. 68 (5,5/1000) hadde sepsis og 30 (2,4/1000) hadde oppvekst av bakterie i blodkultur. Vanligste kliniske symptom ved sepsis var generelle og pulmonale symptomer. Hyppigste behandlingsårsak var symptomer. GBS skriv ut (53,3%) og Staph. Aureus (36,7%) var hyppigst påvist i blodkultur. Median behandlingstid var 7 døgn i hele gruppen og 10 døgn for de med sepsis. Sensitivitet og positiv prediktiv verdi for testverdier og risikofaktorer er lave, mens spesifisitet og negativ prediktiv verdi er høye. OR for flere ?? risikofaktorer er <1. PROM, lav fødelssvekt og prematuritet viste sammenheng med utvikling av sykdom.

Forekomst av sepsis, oppvekst i blodkultur og lengde på behandling funnet i denne studien tilsvarer det en finner i andre sammenlignbare studier. Innføring av strukturerte kliniske kriterier for fastsetting av diagnose og oppstart av behandling kan muligens redusere antall barn som får behandling og korte ned behandlingsperioden. Generelle og pulmonale symptomer i tillegg til CRP-stigning avslører barna med sepsis i størst grad. Laboratorieprøver og risikofaktorer utover dette kan i liten grad brukes diagnostisk.

2 INTRODUKSJON

Sepsis hos nyfødte er en alvorlig og fryktet tilstand. Klinisk presentasjon er ofte snikende og mortaliteten varierer fra 9% ved tidlig innsettende sepsis til 15% ved seint innsettende sepsis (1). Insidensen for tilstanden avhenger av hvordan man definerer den, men i større studier ser den ut til å være omkring 7/1000 (1).

På grunn av tilstandens alvorlighet og vanskelig diagnostikk er behandlingen preget av liberal bruk av antibiotika. Et hovedprinsipp er å behandle med antibiotika der symptomer og funn kan gi mistanke om sepsis, men avslutte behandlingen tidlig dersom videre forløp og undersøkelser ikke tyder på at sepsis har foreligget (2, 3). Denne strategien fører til lavere mortalitet men også økt antibiotikabruk og økt antall liggedøgn for barna som ikke hadde sepsis (4), noe som i seg selv kan være risikofaktorer for utvikling av infeksjon (5) og som bidrar til den generelle økningen av antibiotikabruk og resistensutvikling (6,9).

Diagnostikken av sepsis hos nyfødte preges av mangel på gode tester. Bortsett fra oppvekst av bakterier i blodkultur, er det ingen diagnostisk test som definitivt kan si at det har foreligget sepsis (2, 3, 4). De fleste testene som er tilgjengelige har lav sensitivitet og spesifisitet, og de prediktive verdiene til testene gjør at de nærmest er verdiløse med hensyn til om behandling skal startes eller ikke (7). Positiv blodkultur har hos nyfødte en lav sensitivitet. Det forskes mye på hvilke laboratorieprøver som best kan diagnostisere tilstanden, blant annet flere inflammatoriske mediatorer, men foreløpig er ingen av disse i rutinemessig bruk. Det er derfor ofte bruk som grunnlag for diagnose og behandling er klinisk presentasjon og tilstedeværelse av anerkjente risikofaktorer.

Kjente risikofaktorer hos mor som er forbundet med økt risiko for sepsis hos barnet er tidlig vannavgang, perinatal/intrauterin infeksjon og fødselskomplikasjoner. Faktorer hos barnet som øker risikoen er blant annet prematuritet og lav fødselsvekt (4). Klinisk presentasjon hos barnet kan variere, men ofte dreier det seg om endret respirasjonsmønster, sirkulasjon, temperatur og irritabilitet. Dette er nærmere spesifisert i tabell 4.1.

I tillegg gjennomføres en del rutinemessige laboratorieprøver av barnet; syre-base status, Apgar score, trombocytter, hemoglobin og C-reaktivt protein (CRP). Ved mistanke om sepsis skal det alltid taes blodkultur (3). Etter en samlet vurdering av risikofaktorer, klinikk og laboratorieprøver startes og eventuelt avsluttes behandling med antibiotika.

De fleste barneavdelinger har egne rutiner for hvilke kriterier som skal føre til oppstart av antibiotika ved mistanke om sepsis, men ofte må det benyttes skjønn i den kliniske vurderingen. Forekomst av sepsis, risikofaktorer, bruk og varighet av antibiotikabehandling kan variere fra sted til sted. Hensikten med denne studien var å kartlegge hyppigheten av antibiotikabehandling og forekomst av sepsis ved Barneklubben, Sentralsjukehuset i Rogaland (SiR). Ved å se denne forekomsten i sammenheng med prenatale og postnatale faktorer og laboratorieprøver kan risikoen for at de enkelte faktorene er assosiert med sepsis, og den diagnostiske verdien av laboratorieprøver kartlegges.

3 MÅLSETNING OG PROBLEMSTILLING

- Kartlegge forhold omkring diagnostikk, forekomst og behandling av sepsis ved nyfødtavdelingen, Sentralsjukehuset i Rogaland (SiR): hvor mange nyfødte blir antibiotikabehandlet pga. mistanke om sepsis og hvor mange av disse har eller har ikke sepsis. I tillegg kartlegge varigheten av antibiotikabehandlingen hos de som har eller ikke har sepsis.
- Kartlegge forekomsten av sepsis ved ulike risikofaktorer hos mor eller barn som tidlig vannavgang, prematuritet og lav fødselsvekt. Kartlegge sensitivitet og spesifisitet for ulike laboratorieprøver i diagnostikken av sepsis.
- Hvilken prediktiv verdi har de risikofaktorene man i klubben regner med at bidrar til sepsis, dvs. materielle og perinatale risikofaktorer samt symptomer og funn hos barna selv. Kan man til en viss grad forutse sepsisutvikling utfra om disse faktorene er tilstede?

4 MATERIALE OG METODE

4.1 Innsamling av data

Studien er en retrospektiv studie basert på gjennomgang av journaler til nyfødte med mistenkt eller sikker sepsis. Alle barna som fikk antibiotikabehandling ved nyfødtavdelingen ved SiR i en gitt periode ble i utgangspunktet inkludert i studien. Disse ble identifisert ved å gjennomgå et registreringsskjema (neonatalskjemaet) for alle barn som var innlagt ved nyfødtavdelingen i denne perioden, der det framkommer om barnet fikk antibiotika under oppholdet. Vi forutsetter da at alle barna som hadde mistenkt eller sikker sepsis vil bli inkludert, fordi det er rutine ved denne avdelingen å starte med antibiotikabehandling i alle de tilfellene det

mistenkes sepsis (3). Etter inklusjon ble journalene til de enkelte barn gjennomgått. Det ble registrert symptomer og resultat av laboratorieprøver hos barna. I tillegg ble det registrert hva som var viktigste årsak til at antibiotikabehandling ble startet og resultat av blodkulturer. Årsak til behandling er registrert med uspesifikt enn den andre informasjonen fordi det ikke foreligger noen spesifikke kriterier. Årsak registrert er tatt ut fra behandlende leges vurdering og nedtegnelse i journal. Alle parametrene ble registrert i et registreringsskjema (appendix 1) og lagt inn i en elektronisk database. På bakgrunn av de registrerte kliniske parametre og resultat av blodkultur ble det fastsatt om det hadde foreligget sepsis eller ikke (se definisjoner under). Opplysningene for hvert enkelt barn ble i tillegg koblet sammen med en eksisterende obstetriske database ved SiR, der det er registrert data om mors helsetilstand, mors eventuelle tidligere fødsler, det aktuelle svangerskap, den aktuelle fødsel og det nyfødte barnet. De samlede data for hvert enkelt barn ble til slutt overført til statistikkprogrammet SPSS (versjon 11.0) for analysing.

Studien tok utgangspunkt i alle fødsler ved SiR fra 1. mai 1999 til 31. april 2002.

Tidspunktene ble valgt for å få tre sammenhengende år, og på bakgrunn av tidspunkt for opprettelse av en ny versjon av den obstetriske databasen.

4.2 Definisjoner

Sepsisdefinisjoner

Sepsis: Vanligvis brukt om bakteriemi som gir kliniske symptomer. Kan også brukes om viremi som gir kliniske symptomer. Hos nyfødte er bakterielle infeksjoner klart vanligst.

Tidlig innsettende sepsis: Definisjonene av dette varierer fra å omfatte sepsis som starter innenfor de første 24 timene til de første 7 dagene. Den vanligste definisjonen som benyttes er sepsis som oppstår innen 48 timer etter fødselen (7). Mikroorganismene som forårsaker tidlig innsettende sepsis kommer vanligvis fra mor før fødselen (transplacentalt) eller under fødselen (intrapartum) (8).

Seint innsettende sepsis: Urfra ovenfornevnte definisjon blir dette de som oppstår etter 48 timer. Mikroorganismene som forårsaker denne formen for sepsis kommer vanligvis fra miljøet rundt barnet (nosocomialt eller horisontalt) (8).

Neonatal sepsis: Innbefatter både tidlig innsettende sepsis og seint innsettende sepsis. Det er denne definisjonen som er benyttet i denne oppgaven fordi vi ikke har skilt mellom tidlig og seint innsettende sepsis. Skillet er i hovedsak nyttig som grunnlag for valg av type antibiotika (ut fra type mikroorganisme) og prognose (1), mens denne oppgaven i hovedsak fokuserer på risikofaktorer for utvikling av sepsis. Vi har likevel registrert antall levetimer ved oppstart av antibiotika.

Innenfor alle tre definisjoner overfor foreligger det sepsis etter to hoveddefinisjoner (4):

- 1) Sepsis med oppvekst i blodkultur.
- 2) Sepsis uten oppvekst i blodkultur, men der bestemte kliniske kriterier oppfylles.

De kliniske kriteriene innenfor den andre definisjonen kan variere. Vi valgte å benytte anerkjente kriterier som også er benyttet i en nylig norsk doktorgradsavhandling ved NTNU: "Inflammatory mediators in perinatal infections" av H. Døllner. Disse kriteriene er satt opp i tabell 4.1 og spesifisert i tabell 4.2. For at det skal kunne kalles klinisk sepsis må minst et av kriteriene i minst tre av kategoriene være oppfylt.

Sepsis i denne oppgaven defineres dermed som tilstedeværelse av kliniske kriterier *eller* oppvekst av bakterier i blodkultur.

TABELL 4.1	KLINISKE KRITERIER FOR NEONATAL SEPSIS
	Minst et av kriteriene fra minst tre av følgende kategorier:
1) Symptomer fra huden	Blekhhet eller icterus
2) Generelle symptomer	Letargi, apnoe, bradycardi, irritabilitet, kramper.
3) Pulmonale symptomer	Tachypnoe, inndragninger, respiratorisk distress.
4) Symptomer fra sirkulasjonen	Nedsatt perifer sirkulasjon, tachycardi, hypotensjon.
5) Abdominale symptomer	Abdominal distensjon, oppkast.
6) Endret temperatur	Feber eller temperaturinstabilitet.

Tabell 4.1: Kliniske kriterier for neonatal sepsis. Symptomene deles i seks hovedkategorier der det innenfor hver kategori er to eller flere kriterier.

TABELL 4.2	SPESIFISERING AV KLINISKE KRITERIER I TABELL 4.1
Blekkhet	Subjektivt (ja/nei)
Icterus	Subjektivt (ja/nei) evt over et visst bilirubinnivå (6). Klinisk blir icterus synlig ved et serum bilirubinnivå på 70-80 $\mu\text{mol/l}$ (7), grensen kan dermed settes til 80 $\mu\text{mol/l}$.
Letargi	Subjektivt (ja/nei)
Apnoe	Pause i pusting som varer over 20 sekund, ofte periodisk pusting (6).
Bradycardi	Hjertefrekvens under 80 slag pr. minutt
Irritabilitet	Subjektivt (ja/nei)
Kramper	Subjektivt (ja/nei)
Tachypnoe	Respirasjonsfrekvens over 60 pr. minutt (8).
Inndragninger	Subjektivt (ja/nei)
Resp. distress	Tachypnoe, inndragninger, cyanose og ekspiratoriske stridor (6)
Nedsatt perifer sirkulasjon	Lenger enn 3 sekunder før kapillærfylling etter avklemming (6).
Tachycardi	Hjertefrekvens over 160 slag pr. minutt (8).
Hypotensjon	Under 48 mmHg systolisk eller under 24 mmHg diastolisk (8). Dette tilvarer et MAP (Mean Arterial Pressure) på 33 mmHg.
Abdominal distensjon	Subjektivt (ja/nei)
Oppkast	Subjektivt (ja/nei)
Feber eller temperaturinstabilitet	Under 36°C eller over 37,8°C i over en time (8)

Tabell 4.2: Spesifisering av de kliniske kriteriene slik de er brukt ved gjennomgangen av journalene.

Andre definisjoner:

PROM: Prematur ruptur av membraner: vannavgang mer enn 24 timer før fødsel

Maternell infeksjon: CRP stigning, feber, frysninger, oppstart av antibiotika behandling hos mor under fødsel. Denne definisjonen er noe uspesifikk. Ved gjennomgang av journaler har det ikke vært tilgang til nøyaktig informasjon om mors helsetilstand. Maternell infeksjon har derfor blitt registrert der det var nevnt i barnets journal

Profylakse: Forebyggende tiltak. Her brukes det når behandlig er startet utfra tilstedeværelse av risikofaktorer som gjør at en kan anta utvikling av sykdom. Kriteriet er uspesifikt, da det er tatt utfra journalteksten uten å ha krav til spesifikke kriterier

Prematuritet: fødsel før fullgatte 37 uker

Lav fødselsvekt: Fødselsvekt under 2500 gr.

De tre første definisjonene blir samlet kalt maternelle og perinatale risikofaktorer, de to siste blir kalt barnets risikofaktorer.

4.3 Registrering av kriterier og valg av diagnose

Opplysninger om symptomer og funn var ikke alltid registrert i journalene neonatalskjemaene på en slik måte at de svarte til kriteriene angitt i tabell 4.1 og 4.2. Det måtte derfor i en del tilfeller benyttes skjønn for å fastsette om de enkelte kriteriene forelå. Imidlertid ble dette gjort konsistent for alle journalene ved at bare en person gjennomgikk journalopplysningene (KØ).

Flere av symptomene som foreligger ved sepsis kan også foreligge ved andre tilstander i nyfødtp perioden og uten at det foreligger sepsis samtidig. Dette gjelder spesielt respirasjonsproblemer på grunn av umodne lunger, og pulmonal adaptasjon. I de tilfellene der det var påbegynt antibiotikabehandling, men symptomene som forårsaket behandlingen var forbigående og hadde en sikker annen forklaring enn sepsis ble disse barna ikke registrert med sepsis. Det vil si at dersom barnet oppfylte kriteriene for klinisk sepsis, men det var en annen åpenbar årsak til symptomene, ble barnet ikke registrert som å ha klinisk sepsis.

I de tilfellene det forelå tvil om registrering av symptomer i forhold til kriteriene for definisjons av sepsis, eller når det var tvil om symptomene hadde foreligget på grunn av sepsis eller annen årsak ble dette registrert. Disse tilfellene ble senere gjennomgått med en erfaren neonatolog (GZ) før endelig registrering i databasen.

I de tilfellene det forelå positiv blodkultur kun med oppvekst av *Staphylococcus epidermidis* ble dette oppfattet som forurensing og barna ble ikke registrert med sepsis dersom de ikke oppfylte tilstrekkelig med kliniske kriterier i tillegg.

4.4 Statistikk

For hver enkelt variabel av risikofaktor, symptomer og laboratorieprøver ble det satt opp 2x2 tabeller for å deretter regne ut sensitivitet og spesifisitet for laboratorieprøver, positiv prediktiv verdi (PPV) og negativ prediktiv verdi (NPV) for laboratorieprøver, risikofaktorer og symptomer og Odds ratio (OR) for risikofaktorer. Sensitivitet angir hvor stor andel av de syke som har positiv test, mens spesifisitet forteller hvor stor andel av de friske som har negativ test. Sensitivitet og spesifisitet sier noe om testens evne til å plukke ut syke og friske og kan dermed kalles en tests testegenskaper. PPV angir hvor stor sannsynlighet det er for sykdom gitt at prøven er positiv. NPV angir hvor stor sannsynlighet det er for at pasienten er

frisk dersom prøven er negativ. PPV og NPV sier dermed noe om hvor god en test er i forhold til å stille en diagnose og kan dermed kalles en tests diagnostiske egenskaper.

Odds ratio angir hvor stor sannsynlighet det er for tilstanden ved tilstedeværelse av en definert risikofaktor.

Vi analyserte også om det var sammenheng mellom risikofaktorer og sykdom. Dette ble gjort ved å bruke χ^2 -test. Vi benyttet et signifikansnivå på 95 % som tilsvarer p-verdi på 0,05.

Beregninger presenteres i appendix 2 under de enkelte hoveddelen.

5 RESULTATER

5.1 Antibiotikabehandling og sepsis

Forekomst

Totalt antall fødsler i den aktuelle perioden var 12300. Av disse ble totalt 637 behandlet med antibiotika pga. mistanke om sepsis eller som profylakse mot mulig sepsis (tilstedeværelse av risikofaktorer, klinikk el testresultater), dette gir et gjennomsnitt på 318,5 barn pr år. Antall antibiotikabehandlede barn pr 1000 fødte er 51,8.

Av de 637 barna som ble behandlet med antibiotika hadde 68 (10,7%) barn en sepsis ut fra definisjonen på tilstanden brukt i denne oppgaven. Dette gir et gjennomsnitt på 22,7 barn pr år, og 5,5 pr 1000 fødte.

Av de 68 som hadde sepsis, var det 38 (59,4%) som fikk diagnosen basert på kliniske symptomer og funn, og 30 (40,6%) som hadde oppvekst av bakterier i blodkultur. Dermed hadde 2,4 pr 1000 fødte oppvekst i blodkultur.

Av de 30 barna som hadde oppvekst av bakterier i blodkultur, hadde de fleste oppvekst av β -hemolytiske streptokokker gruppe B (53,3%) og gule stafylokokker (36,7%). De resterende kulturene viste oppvekst av E.coli (6,7%), Serratia Marcescens (3,3%) og andre (3,3%). I noen blodkulturer var det oppvekst av hudbakterier, men dette ble regnet som forurensing av prøven og er ikke tatt med i studien.

569 av barna hadde ikke sepsis. Av disse oppfylte 84 (14,8 %) de kliniske kriteriene, men det fantes en annen og mer sannsynlig årsak som kunne forklare barnets symptomer. Hos 27,4% av de 84 var prematuritet den mest sannsynlige forklaringen til klinikken. Hos 20,2% var det pulmonal patologi, mens det hos 52,4 % var andre årsaker

Klinisk presentasjon

Den kliniske presentasjonen hos de 68 barna med sepsis er presentert i tabell 5.1. De fleste barna hadde generelle symptomer og/eller pulmonale symptomer som en del av sykdomsbildet.

Tabell 5.1: Klinisk presentasjon hos de 68 barna som hadde sepsis, rangert etter hyppighet

Tabell 5.1		
Klinikk	Antall barn med symptom	% av barna med symptomer (av de 68)
Generelle symptomer	58	85,3
Pulmonale symptomer	50	73,5
Symptomer fra hud	29	42,6
Endret temperatur	23	33,8
Symptomer fra sirkulasjonen	16	23,5
Symptomer fra abdomen	7	10,3

Det ble også registrert klinisk presentasjon av antatt sykdom hos alle de 637 barna som ble behandlet med antibiotika. Resultatene er presentert i tabell 5.2. Over halvparten av barna som det ble startet sepsisbehandling på hadde pulmonale og/eller generelle symptomer. Dette samsvarer til en viss grad med klinisk presentasjon hos de barna som faktisk hadde sepsis.

Tabell 5.2: Klinisk presentasjon hos de 637 barna som ble antibiotikabehandlet, rangert etter hyppighet.

Tabell 5.2		
Klinikk	Antall barn med symptom	% av barna som ble behandlet
Pulmonale symptomer	390	61,2
Generelle symptomer	379	59,5
Symptomer fra hud	225	35,3
Endret temperatur	80	12,6
Symptomer fra sirkulasjon	57	8,9
Symptomer fra abdomen	17	2,7

Årsak til behandlingsoppstart

Årsakene til oppstart av sepsisbehandling og forekomst av sepsis ved de ulike behandlingsindikasjonene er presentert i tabell 5.3. Symptomer er hovedårsak til at det blir startet antibiotikabehandling (47,4%). Prematuritet, profylakse, PROM og CRP-stigning er andre hyppige årsaker. Det var få premature og barn fra fødsler med PROM som fikk sepsis. Flere av barna som hadde CRP-stigning og symptomer som kunne tyde på sepsis, fikk faktisk sepsis.

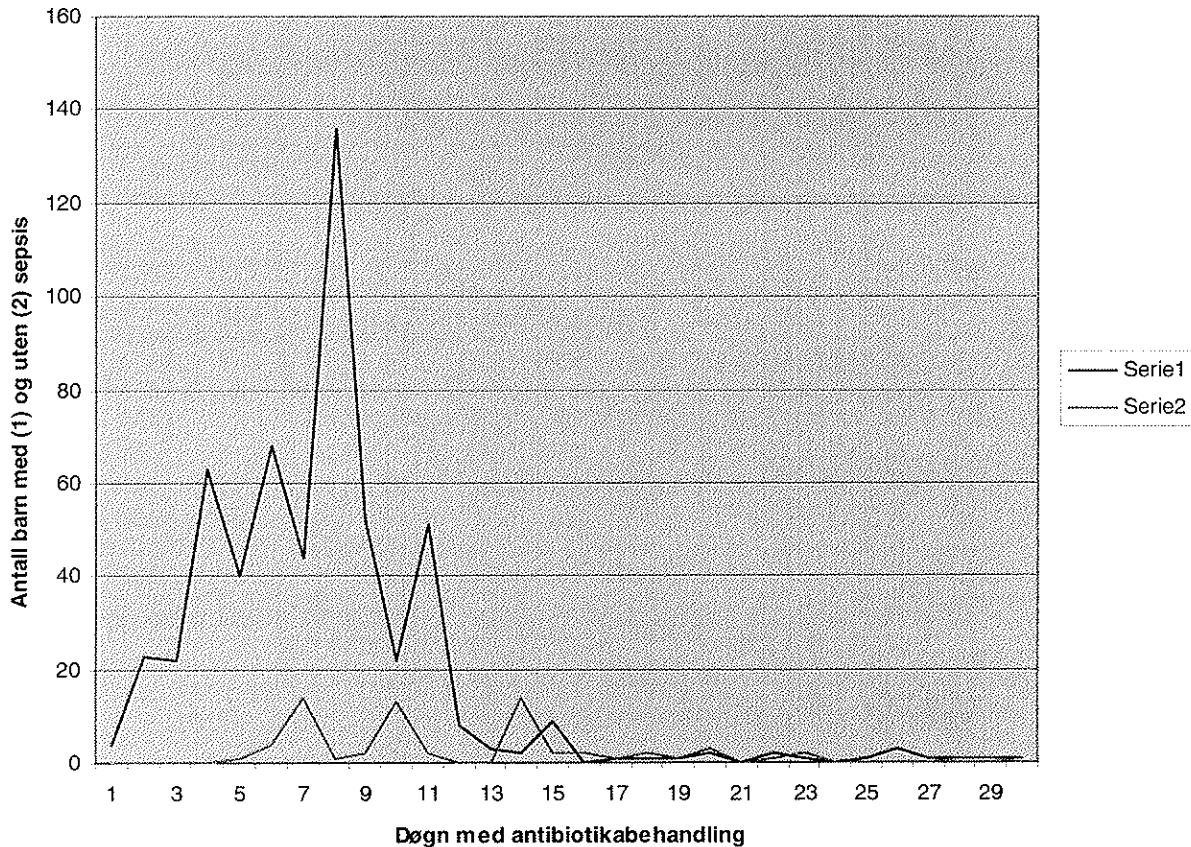
Tabell 5.3: Årsak til behandlingsoppstart hos de 637 som ble behandlet med antibiotika, rangert etter hyppighet.

Årsak til behandlingsoppstart	Antall barn der denne årsaken er angitt som grunn til beh. oppstart	Antall barn med aktuell årsak som hadde sepsis	% av totalt antall med sepsis
Symptomer	302	47	47,4
Prematuritet	178	7	29,2
Profylakse	166	6	27
PROM	145	6	22,7
CRP stigning	133	33	20,9
Annet	100	4	15,7
Maternell infeksjon	88	5	13,8
Invasiv behandling	81	7	12,7
Misfarget fostervann	68	7	10,7
Aspirasjon	19	1	3
Asfyksi	5	0	0,8

Behandlingslengde

Varigheten av behandlingen med antibiotika er presentert i tabell 5.4. Median for antall døgn med behandling hos alle de 637 barna er 7. Nedre kvartil er 5 døgn, mens øvre kvartil er 9 døgn. Median behandlingstid for barna som ikke hadde sepsis var også 7 døgn. Nedre kvartil er 4 døgn, mens øvre kvartil er 8 døgn. Median behandlingstid for barna som hadde sepsis var 10 døgn. Nedre kvartil her er 7 døgn, mens øvre kvartil er 14 døgn. Median for barna som hadde klinisk sepsis 9 døgn, mens den for barn som hadde oppvekst i kultur er 14 døgn.

Døgn med antibiotikabruk i forhold til sepsisdiagnose



Figur 5.1: Døgn med antibiotikabehandling i forhold til sepsisdiagnose.

Annent diagnostikk

Det ble tatt røntgenbilde av thorax av 449 barn (70,5%). Av disse hadde 51 (11,4%) sepsis.

Det ble ikke tatt bilder av 188 av barna (39,5%). Av disse hadde 17 (9,0%) sepsis.

Spinalpunksjon ble utført hos bare 35 barn (5,5%). Av disse hadde 16 (45,7%) sepsis.

Hos noen barn ble det ikke tatt blodkultur, trolig oftest fordi det var vanskelig å få tilstrekkelig blod fra barnet. Vi registrerte ikke i hvor mange tilfeller det totalt ble tatt blodprøve til blodkultur, det er kun registret om svar på blodkultur var positiv eller negativ. Totalt døde 21 av barna. Av disse hadde bare et barn sepsis. Dette gir en svært lav mortalitet og en 3 års letalitet (case fatality rate) på 2,6.

5.2 Sannsynlighet for sepsis

5.2.1 Testegenskaper

Sensitivitet og spesifisitet for ulike laboratorieprøvene i forhold til diagnosen sepsis presenteres nedenfor og er oppsummert i 2x2 tabeller i appendix 2 del 1. Vi analyserte sensitivitet og spesifisitet for CRP, hemoglobin, trombocytter, pH, Base-excess og Apgar score.

CRP

Vi beregnet testegenskapene av både den første målte og maksimale verdien av CRP, og med to forskjellige grenseverdier på henholdsvis 10 mg/L og 50mg/L. Ved grenseverdi på 10 mg/l hadde den første målingen en sensitivitet på 34% og en spesifisitet på 78%. Dermed plukket testen ut 34% av de syke og 78% av de friske. Ved maksimum CRP > 10 mg/l var sensitiviteten 92% og spesifisiteten 40%. Testen plukker altså ut 92% av de syke, men bare 40% av de friske. Av dette ser en at mindre enn halvparten av de syke hadde positiv test ved første måling, mens nesten alle de syke hadde positiv test når verdien var på sitt høyeste. Videre ser en at av barna som ikke utviklet sepsis hadde 78% negativ test ved første prøvetaking, mens 40 % av barna som ikke utviklet sepsis hadde negativ test ved max verdi.

Ved grenseverdi for CRP på 50 mg/L, er sensitiviteten ved første måling på 16% og spesifisiteten 97%. Ved maksimumsverdien av CRP har denne grenseverdien en sensitivitet på 69% og spesifisitet på 81%.

Andre tester

De andre testene det er beregnet testegenskaper for er Hemoglobin (Hb), trombocytter, pH, Base Excess (BE) og Apgar etter 5 og 10 minutt. Verdiene for sensitivitet og spesifisitet er presentert i appendix 2 del 1. Trombocyttverdier utgår pga datafeil.

pH har høyeste sensitivitet, den er 0,52 ved førstegangsmåling og 0,57 ved andregangsmåling. Apgar har laveste sensitivitet, den er under 0,05 ved begge målinger. Hb og BE ligger fra 0,41 til 0,49, dette er fremdeles lave verdier, spesielt når en tar med i betraktningen at disse parametrene påvirkes av flere tilstander.

Spesifisitetene er høye, 0,78-0,97 for de fleste verdier, mens pH og BE har de laveste spesifisitetene, fra 0,3 –0,6.

Disse testene påvirkes av flere andre ting enn sepsis og regnes i utgangspunktet som lite egnet til å kunne si noe om sepsis, men utgjør en del av helhetsbildet i den kliniske vurdering.

5.2.2 Risikofaktorer

Det er regnet ut verdier for OR, de er presentert i appendix 2, del 2.

OR<1 for alle risikofaktorene i denne oppgaven. Det er ikke sammenheng mellom eksponering for risikofaktoren og utvikling av sykdom. Det er flere av de ueksponerte som får sykdommen. Verdiene for OR ligger mellom 0,41 og 0,46. Bare i ett tilfelle, for misfarget fostervann, er OR 0,96, det vil si at nesten like mange av de eksponerte og ueksponerte får sykdommen.

5.3 Prediktive verdier for risikofaktorer, symptomer og funn.

PPV of NPV for maternelle og perinatale risikofaktorer, risikofaktorer hos barnet og for symptomer og funn hos barnet er samlet presentert i appendix 2, del 1-3.

5.3.1 Maternelle / perinatale risikofaktorer

PPV for maternelle og perinatale risikofaktorer ligger mellom 0,5 og 0,10 . Det betyr at sannsynlighet for sykdom gitt at risikofaktoren er tilstede er mellom 5 og 10%. Det er dermed få av barna som har tilstedeværelse av risikofaktor som blir syke.

NPV er derimot mellom 0,88 og 0,89. Det er dermed ca 90 % sjanse for at pasienten er frisk dersom risikofaktoren ikke er tilstede.

5.3.2 Barnas risikofaktorer

De prediktive verdiene for barnas risikofaktorer er lavere enn for maternelle og perinatale risikofaktorer. PPV ligger mellom 0,058 og 0,064. Det er dermed få av barna som har tilstedeværelse av risikofaktor som blir syke.

Også her er NPV høy, mellom 0,86 og 0,87%. Det er dermed ca 90 % sjanse for at pasienten er frisk dersom risikofaktoren ikke er tilstede.

5.3.3 Testverdier hos barna

PPV er mellom 0,027 og 0,16 for de fleste verdiene. Det er dermed få av barna som har tilstedeværelse av avvikende testverdi som blir syke.

PPV for CRP med grenseverdi 50 er den eneste verdien som skiller seg ut. Ved førstegangsmåling er PPV 0,38, og ved andregangsmåling er den 0,31. Det er dermed 38% sannsynlighet for sykdom gitt at den første CRP prøven er positiv (dvs over 50).

NPV er mellom 0,85 og 0,98, det er dermed stor sannsynlighet for at pasienten er frisk gitt at barnet ikke har testverdi utenfor det definerte området.

5.3.4 Symptomer hos barna

PPV er mellom 0,13 og 0,29 for alle symptomene. Tilstedeværelse av symptomer gir dermed max 29 % sannsynlighet for sepsis. Det er bare 13-15% sannsynlighet for å være syk hvis du har hhv pulmonale eller generelle symptomer, som er det hyppigste symptomene. Tilstedeværelse av abdominale symptomer har for øvrig 41% sannsynlighet for sykdom, men det er kun 17 barn (2,5%) i hele studien som har dette..

Som for de andre NPV, er NPV for symptomer høy, den ligger mellom 0,9 og 0,96. Det er dermed stor sannsynlighet for å være frisk gitt at testen er negativ.

5.4 Sammenheng mellom risikofaktor og sykdom

Hypoteseoppsettet ble i hvert tilfelle som følger:

- H_0 : Ingen forskjell (på utvikling av sykdom ved tilstedeværelse eller ikke tilstedeværelse av risikofaktor)
- H_1 : Forskjell (tilstedeværelse av risikofaktor har innvirkning på utvikling av sykdom, en får lettere sykdom hvis en har tilstedeværelse av risikofaktor)

Verdiene for testobservator og forkastningsområde er presentert i appendix 2, del 2.

Følgende risikofaktorer har testverdier som gjør at nullhypotesen forkastes:

PROM, fødselsvekt og prematuritet. Barn som er premature, har lav fødselsvekt eller der fødselen var komplisert av PROM, får mer sepsis enn andre barn.

Følgende risikofaktorer har testverdier som gjør at nullhypotesen beholdes:

Maternell infeksjon og misfarget fostervann. Barn som er utsatt for maternell infeksjon eller der fostervannet er misfarget, får ikke mer sepsis enn andre barn.

6 DISKUSJON

6.1 Fastsettelse av diagnose

Utgangspunktet for beregningene gjort i denne oppgaven, og dermed også utgangspunktet for resultatene, er de kliniske kriteriene som er benyttet for å definere hvilke barn som hadde sepsis og hvilke som ikke hadde sepsis. Fordi resultater og konklusjoner baseres fullstendig på dette, er det viktig å vurdere om utvelgelsen er gjort riktig, altså om kvaliteten på utvalgsriteriene er gode nok.

Barna som har fått diagnosen sepsis i denne studien kommer fra to grupper, de med eller uten oppvekst i blodkultur. For de barna der det var mistanke om sepsis og oppvekst av patogene bakterier i blodkultur må vi regne diagnosen som sikker. Større usikkerhet gjelder for de som ikke hadde oppvekst og der diagnosen baseres kun på kliniske kriterier. Hovedproblemet er at symptomene som bidrar til diagnosen sepsis i stor grad kan være forårsaket av andre og vanligere neonatale problemer enn sepsis. Kriteriene for klinisk sepsis som er benyttet i oppgaven er likevel anerkjente kriterier som er benyttet i en rekke studier (4). En systematisk registrering av symptomer og funn i en validert og anerkjent samling av kriterier vil derfor være den metoden som gir færrest falske positive og falske negative diagnoser. Ved å benytte samme kriterier som i andre studier gir det mulighet for sammenligning av forekomst selv om kriteriene i seg selv er usikre. Et helt sikkert tall for forekomst av sepsis vil likevel denne metoden ikke kunne gi.

En annen mulig svakhet ved fastsettelsen av sepsisdiagnosen i denne studien er at studien er retrospektiv, og at beskrivelsen av symptomer og funn kan være ufullstendige og variabelt beskrevet i journalene. En prospektiv registrering av symptomer og funn ville derfor gitt en sikrere fastsettelse av diagnosen basert på kliniske kriterier. For å gjøre fastsettelsen av diagnosen sepsis så konsistent som mulig er alle journalene gjennomgått av en person og over et kort tidsrom. Tolkningen av kliniske funn og symptomer fra journalen vil også i en del tilfeller kreve erfaring og skjønn. For å bedre kvaliteten på denne registreringen ble det i de tilfellene der tolkningen av journalene var usikker konferert med en erfaren neonatolog..

I fravær av tester med god prediktiv verdi ved diagnostisering av sepsis, er klinisk vurdering alt man har å gå etter. I en studie må man derfor også kunne benytte de samme kriteriene.

6.2 Forekomst og behandling

Vi har i denne studien vist at ved Barneklubben SiR blir 52 av 1000 barn behandlet med antibiotika på grunn av mistanke om sepsis eller for å forebygge utvikling av sepsis. Det viste seg så at bare 5,5 per 1000 eller ca 1 av 10 av disse barna hadde sepsis. Av de med sepsis var det noe under halvparten som hadde positiv vekst i blodkultur.

Tallene fra denne undersøkelsen stemmer i store trekk overens med flere nylig utgitte artikler. I en artikkel som beskriver hyppigheten av antibiotikabruk (14), er det beskrevet at det ble startet behandling hos 51,2 av 1000 fødte barn. Dette stemmer overens med tallene fra vår undersøkelse. Her ble imidlertid de fleste behandlet i 3-5 dager, noe som er mindre enn i vårt materiale. I de fleste artiklene som omhandler forekomst av sepsis er det fokusert på tidlig onset sepsis med b-hemolytiske streptokokker gruppe B (GBS). I disse artiklene angis insidensen til 1,0 - 5,7/1000 (10,11,12). De fleste med GBS sepsis har tidlig innsettende sepsis, og i vår studie var det 1,3 per 1000 som hadde sepsis med oppvekst av GBS. Det er rimelig å anta at en noenlunde lik prosent av de med sepsis uten oppvekst kan ha hatt GBS, og at forekomsten av GBS sepsis hos oss kan være rundt 2,5 per 1000, noe som samsvarer med andre studier. Flere studier viser at ved sepsis er GBS den vanligste årsaken (1,10), som også samsvarer med våre resultater. Den totale insidensen av neonatal sepsis uansett årsak i vår studie samsvarer også med andres funn der forekomsten på ca 5- 7 per 1000 (1). Videre viser en studie at 48,3% av de som fikk diagnosen sepsis hadde positiv oppvekst i blodkultur (13). Dette samsvarer med de 40,6% som hadde oppvekst i vår studie.

Det er altså et stort antall barn som blir behandlet med antibiotika for hvert barn som har sepsis. Dette synes nødvendig fordi symptomene ved sepsis i stor grad er de samme som ved andre tilstander, mens det ved sepsis er nødvendig å starte behandling tidlig og før diagnosen er klar. Selv om mange behandles, ser det ut som dette antallet er like stort som i andre studier

I vårt materiale var median behandlingstid med antibiotika for barn som ikke hadde sepsis 7 døgn. Dette er lenge ettersom prinsippet ved liberal oppstart av behandling med antibiotika er å stoppe behandlingen når symptomer og funn likevel ikke talte for at det var sepsis. Resultatet kan tyde på at det i den kliniske hverdag er usikkerhet vedrørende om det har foreligget sepsis eller ikke. En kan regne med at det i noen tilfeller var vedvarende symptomer av annen årsak som førte til at behandlingen ble så langvarig, men at det også i enkelte

tilfeller var for langvarig behandling av egentlig friske barn. Andre har vist at det etter oppstart av antibiotikabehandling ofte blir behandlet i 7-10 dager uavhengig av om det foreligger sepsis eller ikke, spesielt når barna har symptomer som også finnes ved sepsis (11). I andre studier er vanligst behandlingstid hvis det ikke foreligger sepsis 3-5 døgn. Det er mulig at systematisk registrering av kliniske kriterier for om det har foreligget sepsis eller ikke i større grad kan bidra til at behandlingen blir stoppet raskere der det er riktig. For lang behandlingstid kan føre til økt resistensproblematikk og lengre opphold på nyfødtavdelingen enn nødvendig. Det siste vil være en unødvendig belastning både for avdelingen, barn og foreldre.

Hos barna som hadde klinisk sepsis var median behandlingstid 9 døgn. I avdelingens metode for sepsis er det angitt behov for behandling i 14 dager. Dette ble også fulgt for barna som hadde oppvekst i blodkultur. Forskjellen kan tyde på at for barna som ikke hadde oppvekst har avdelingen ikke i like stor grad lagt vekt på symptomer som grunnlag for en sikker diagnose. Systematisk bruk av kliniske kriterier for diagnosen sepsis kan kunne endre også på dette.

Resultatene viser at symptomer var den klart hyppigste årsaken til oppstart med antibiotika. Prematuritet, profylakse og PROM er også hyppige årsaker til oppstart med behandling, men det er få barn med sepsis i disse gruppene. CRP er også hyppig årsak til oppstart av behandling, og spesielt CRP > 50 mg/l har en god PPV for sepsis. En maksimal CRP >50 mg/l har også en god prediktiv verdi for om det har foreligget sepsis, og denne verdien kan derfor taes med i beslutningsgrunnlaget ved beslutning om behandlingen skal avsluttes tidlig.

70 % av barna med mistenkt sepsis ble undersøkt med røntgen av lungene. Dette synes rimelig ettersom 61% av barna i starten hadde symptomer fra lungene. Imidlertid ble bare 3,5% av barna spinalpunktert. Lærebøker angir at alle barn bør spinalpunkteres ved utredning av sepsis, men avdelingen har begrenset dette til å gjelde alle med antatt eller sikker sepsis.

6.3 Sannsynlighet for sepsis

6.3.1 Sensitivitet og spesifisitet

Få syke har positiv verdi av de ulike testene ved første måling. Forhøyet CRP ved første måling er derfor en dårlig indikator for videre sepsisutvikling både ved 10 og 50 mg/L som

grenseverdi. Når CRP er forhøyet ved registrering av max-verdi, har testen en høyere sensitivitet, som betyr at testen da er bedre egnet til å plukke ut de syke. Det er imidlertid ser, er at det er stor sannsynlighet for at barnet er friskt når det har negativ verdi ved første måling, da de fleste friske har negativ test. Ved maximumsmåling av CRP med grenseverdi 50, er sensitivitet 0,69. Dette kan dermed til en viss grad benyttes til å fastslå om det har foreligget sepsis eller ikke.

CRP som test på infeksjon har velkjente begrensninger. Verdien stiger lite ved virusinfeksjon, det er 8-12 timer forsinkelse mellom oppstart av sykdom og stigning i CRP nivå, og en høy CRP kan være uttrykk for andre tilstander enn infeksjon.

Førstegangsmåling av CRP som har blitt registrert, er relativt uspesifikt da tidspunkt for prøvetakingen kan variere. Dersom en skulle bruke CRP verdier til å sikkert kunne slå fast noe om sepsis utvikling, måtte en ha hatt standardiserte oppsett for når prøvene skulle tas. En kunne heller ikke sett på max-verdier, en måtte tatt prøver ved visse intervaller.

De andre testvediene som ble undersøkt i denne studien er parametre som i liten grad benyttes til å bestemme diagnose og behandlig. Det bekreftes i denne undersøkelsen at diagnostiske egenskaper og testenes evne til å plukke ut syke er lav. Generelt kan det sies at sensitivitetene som ble regnet ut for testverdiene var svært lave, mens spesifisitetene var gjennomgående høye. Det betyr at andel syke med positiv test er lav, mens andel friske med negativ test er høy og det er altså liten sannsynlighet for at syk person blir plukket ut som syk. Det er altså stor sannsynlighet for friskt barn ved normalverdi.

6.3.2 Risikofaktorer

OR for alle risikofaktorene var mindre enn 1. 95% konfidensintervall omslutter heller ikke verdier over 1, hvilket betyr at tilstedeværelse av risikofaktor ikke gir større sannsynlighet for sepsis. Faktisk er det større sannsynlighet for sepsis i gruppen av pasienter som er ueksponeerte for risikofaktoren

6.4 Prediktive verdier

PPV og NPV defineres som en tests diagnostiske egenskaper, det kan derfor diskuteres om det er riktig å bruke parametrene for å beskrive risikofaktorer. I denne oppgaven betraktes

risikofaktorer som enten tilstedeværende eller fraværende, det kan sammenlignes med en test som enten er positiv eller negativ. Dermed kan en bruke PPV og NPV også om risikofaktorer.

Generelt er de positive prediktive verdiene til både risikofaktorer, symptomer og funn svært lave, mens de negative prediktive verdiene er høye. Dette betyr at generelt er det liten sannsynlighet for sykdom gitt at testene er positive og stor sannsynlighet for at pasienten er frisk gitt at testen er negativ. Få av barna med tilstedeværelse av risikofaktor, positivt testresultat eller kliniske symptomer blir altså syke.

Den eneste testen som skiller seg ut er CRP med grense 50 mg/L som har PPV mellom 0,31 og 0,38, men også denne er for lav til at det kan sies at testens diagnostiske egenskaper er gode.

Det finnes dermed ingen tester, risikofaktorer eller symptom-tilstedeværelse med gode diagnostiske egenskaper. Sannsynlighet for frisk pasient gitt at testen er negativ er imidlertid høy. Generelt er det liten sannsynlighet for en så sjelden tilstand.

Sensitivitet hadde vært høyere dersom prevalensen var endret, hvis en for eksempel så på kun de innlagte på nyfødtavdelingen.

Ved analysing av den diagnostiske verdien av ulike laboratorieprøver, symptomer og risikofaktorer er bare barna som fikk behandling med antibiotika inkludert. Dette gir begrensinger i tolkningen av resultatene. Dersom vi skulle fått helt korrekte resultater for disse parametrene måtte alle barn som hadde aktuelle parameter vært inkludert. For barn med symptomer vil våre resultater ligge tett opptil de riktige, fordi en stor del av barn med de aktuelle symptomer blir behandlet på grunn av mistanke om sepsis. For barn med risikofaktorer som PROM vil det imidlertid være mange som ikke får behandling, men kun blir observert. Det vil derfor være ytterligere en del barn med disse risikofaktorene som ikke fikk sepsis. Dette betyr at den positive prediktive verdien blir enda lavere enn det vi har funnet, og den negative prediktive verdien høyere

6.5 Sammenheng mellom risikofaktor og sykdom

Barn med PROM, prematuritet og lav fødselvekt (uavhengig av hverandre) får oftere sepsis enn de andre barna, det er påvist en sammenheng mellom tilstedeværelse av risikofaktor og utvikling av sykdom. Barn med maternell infeksjon og misfarget forstervann får ikke mer sepsis/oftere sepsis enn andre barn.

Selv om det er påvist en sammenheng for de tre første faktorene, kan det ikke sies at behandling skal startes på bakgrunn av tilstedeværelse av disse risikofaktorene alene. Faktorene i seg selv er ikke risikofaktorer uten symptomer tilstede. Symptomer og CRP-stigning har vist seg å i praksis være den beste måten å plukke ut barna med sepsis på.

6.6 Konklusjon

Studien viser at forekomsten av sepsis hos nyfødte ved SiR tilsvarer det en finner i andre sammenlignbare studier. Det kan likevel synes som et noe høyt antall barn blir behandlet for å unngå at noen med sepsis ikke får behandling tidsnok, men dette er tilsvarende i andre studier. Det som derimot kan sies er at de som ikke har sepsis behandles unødvendig lenge før avslutning av behandlingen. Innføring av strukturerte kliniske kriterier for oppstart av behandling og for å fastsette diagnosen sepsis kan muligens redusere antall barn som får behandling, og korte behandlingstiden for de som ikke har sepsis.

Vi finner at symptomer, spesielt generelle symptomer og symptomer fra luftveiene, og CRP-stigning er de faktorene som i størst grad kan tyde på en mulig sepsis. Liberal oppstart av behandling på bakgrunn av slike symptomer og høye CRP-verdier synes derfor riktig. Studien viser også at de fleste laboratorieprøver har liten diagnostisk verdi både ved beslutning om oppstart av og avslutning av behandling. Bruk av CRP har likevel en viss diagnostisk verdi, spesielt ved beslutningen om det har foreligget sepsis eller om behandlingen bør avsluttes tidlig.

Videre tyder våre resultater på at risikofaktorer hos mor og barn og som er forbundet med sepsis i liten grad gir økt risiko for at sepsis foreligger, dersom barnet ikke samtidig har symptomer. Disse funnene kan bidra til å redusere antall barn som får behandling men som ikke har sepsis.

Det er svært lav mortalitet på grunn av sepsis i dette materialet. Det kan tyde på at en liberal antibiotikabruk gir stor grad av sikkerhet for barna. Likevel kan vår resultater tyde på at både antall barn som får behandling, og varighet av behandlingen der slik gis, kan reduseres for enkelte grupper uten at dette vil gi økt morbiditet eller mortalitet på grunn av sepsis.

Verdiene for testenens sensitivitet og spesifisitet er gjennomgående hhv lave og høye. Testene det er undersøkt på plukker dermed ut få av de virkelig syke, mens de plukker ut de fleste av de egentlig friske.

Ingen av faktorene det ble undersøkt for har vist en stor sammenheng. Men det har blitt sett på enkeltfaktorer. I en klinisk vurdering må man selvfølgelig se på det totale sykdomsbildet.

I fravær av tester med god prediktiv verdi ved diagnostisering av sepsis, er klinisk vurdering alt man har å gå etter. Ved å benytte anerkjente kriterier i den kliniske hverdag kan den daglige diagnostiseringen og beslutninger rundt behandling av sepsis kunne bedres.

7 TAKK

Tusen takk til veileder Knut Øymar for mange gode råd og innsill, hjelpsomhet og alltid rask tilbakemelding. Takk til Leif Gjessing for all hjelp, bruk av databasen ved kvinneklinikken og for registreringskjemaet som databasen ble utvidet med. Takk til Gro Flatabø Zanussi for spesialisthjelp i tvilstilfeller. Takk til Rune Valen for SPSS-hjelp og Mette Sagsveen for generell rådgiving.

8 REFERANSER

- 1: Isaacs D, Barfield C P, Grimwood K, McPhee A J, Minutillo C, Tudehope D I (1995): Systemic bacterial and fungal infections in infants in Australian neonatal units. Australian Study Group for Neonatal Infections. Medical Journal of Australia 162: 198-201
- 2: Gerdes J S (1991): Clinicopathologic approach to the diagnosis of neonatal sepsis. Clinics in Perinatology 18: 361-381
- 3: Seip M. / Finne P.H.(1997): Propedeutisk Pediatri, Vekst-Utvikling-Ernæring. TANO.

- 4: Døllner H. (2002): Inflammatory mediators in perinatal infections. NTNU Institutt for kreftforskning og molekylær biologi.
- 5: Kalenic S, Francetic I, Polak J, Zele Starcevic L, Bencic Z (1993): Impact of ampicillin and cefuroxime on bacterial colonization and infection on patients in a neonatal intensive care unit. *Journal of Hospital Infections* 23: 35-41.
- 6: Barnhart H X, Caldwell M B, Thomas P et al (1996): Natural history of human immunodeficiency virus disease in perinatally infected children: an analysis from The Pediatric Spectrum of Disease Project. *Pediatrics* 97: 710-716
- 7: Rennie J.M. , Robertson N.R.C. (1999): *Textbook of Neonatology*. Churchill Livingstone.
- 8: Rudolf M.C.J. , Levene M.I(1999): *Paediatrics and Child Health*. Blackwell Science. Bakgrunns litteratur.
- 9: Dent A. , Toltzis P. (2003): Descriptive and molecular epidemiology of Gram-negative bacilli infections in the neonatal intensive care unit. *Current Opinion on Infectious Disease* 2003;16(3):279-83.
- 10: Oddie S. , Embleton N.D. (2002): Risk factors for early onset neonatal group B streptococcal sepsis: case-control study. *British Medical Journal* 2002; 325:308
- 11: Polin R.A. (2003): The “Ins and Outs” of neonatal sepsis. *The Journal Of Pediatrics* 143(1):3-4
- 12: Luck S, Torny M, d’Agapeyeff K, Pitt A, Heath P, Breathnack A, Ru A.B (2003): Estimated early-onset group B streptococcal neonatal disease. *Lancet* 361(9373):1953-4.
- 13: Das P.K, Basu K, Chakraborty P, Bhowmik P.K (1999): Clinical and bacteriological profile of neonatal infections in metropolitan city based medical college nursery. *Journal Of Indian Medical Association* 97(1):3-5.
- 14: Philip A.G, Mills P.C (2000): Use of C-reactive protein in minimizing antibiotic exposure: experience with infants initially admitted to a well-baby nursery. *Pediatrics* 106(1):E4.

9 APPENDIX

APPENDIX 1

Registreringsskjema for journalgjennomgang

APPENDIX 2

Statistiske beregninger og analyser

APPENDIX 1

Registreringsskjemaet som ble brukt ved journalgjennomgang



ID nr.: _____

Løpenr.: _____

Årsak til behandling:

- høy / stigende CRP
- PROM
- prematuritet < 34 u 37v
- profylakse
- maternell infeksjon
- asfyksi
- symptomer / klinikk
- invasiv behandling
- misfarget fostervann
- aspirasjon
- annet

Antibiotikabehandling:

Antall påbegynte døgn med behandling: _____

Kultur oppvekst:

- Bakterie:
- 1 Staphylokokker
 - 2 Streptokokker
 - 3 E. coli
 - 4 Pseudomonas
 - 5 Serratia
 - 6 Hudbakterier (staph.epiderm / a-hemolyt.streptok.)
 - 7 Annet

Klinikk:

Hud	Blekkhet Icterus		
Generelt	Letargi Apnoe Bradycardi Irritabilitet Seizures		
Lunge	Tachypnoe Inndragninger Resp. Distress		
Sirkulasjon	Nedsatt perifer sirkulasjon Tachycardi Hypotensjon		
Abdomen	Abdominal distensjon Oppkast		
Temperatur	Feber Temperaturinstabilitet		
Sum	Sum klinikk		



Diagnose: 0 ikke sepsis
 1 sepsis uten oppvekst i kultur
 2 sepsis med oppvekst i kultur
 3 annen mer sannsynlig årsak til klinikk/symptomer
 3a prematuritet (IRDS, icterus)
 3b annen lungelidelse (pneumothorax, pneumoni)
 3c annet

Spinalpunksjon:
 Hvis utført, antall celler: _____

Rtg. Thorax: 0 ikke utført
 1 utført med negativt resultat
 2 utført med positivt resultat / infiltrat

CRP: 1.gang: _____
 Max: _____

Trombocytter: 1. gang: _____
 minimum: _____

Hemoglobin: 1.gang: _____
 minimum: _____

Astrup: 1. gang: pH: _____
 BE: _____
 Laveste pH: _____
 Laveste BE: _____

O₂-behov > 12 t.:

CPAP alene:

Respirator:

Død under oppholdet:

APPENDIX 2

Tabeller

Del 1: Testverdier

Del 2: Risikofaktorer

Del 3: Symptomer

1. TESTVERDIER

Tabell 1.1

CRP, grenseverdi 10 Førstegangsmåling			
	sepsis	ikke sepsis	
CRP>10	23	121	144
CRP<10	45	435	480
	68	556	624

sensitivitet 0,34
spesifisitet 0,78
PPV 0,16
NPV 0,91

Tabell 1.2

CRP, grenseverdi 10 Maximum konsentrasjon			
	sepsis	ikke sepsis	
CRP>10	63	331	394
CRP<10	5	225	230
	68	556	624

sensitivitet 0,92
spesifisitet 0,4
PPV 0,16
NPV 0,98

Tabell 1.3

CRP, grenseverdi 50 Førstegangsmåling			
	sepsis	ikke sepsis	
CRP>50	11	18	29
CRP<50	57	538	595
	68	556	624

sensitivitet 0,16
spesifisitet 0,97
PPV 0,38
NPV 0,9

Tabell 1.4

CRP, grenseverdi 50 Maximum konsentrasjon			
	sepsis	ikke sepsis	
CRP>50	47	405	452
CRP<50	21	451	472
	68	856	924

sensitivitet 0,69
spesifisitet 0,81
PPV 0,31
NPV 0,96

Tabell 1.5

Hemoglobin Førstegangsmåling			
	sepsis	ikke sepsis	
Lav Hb (>14,5)	7	40	47
Normal el. høy Hb	61	519	580
	68	559	627

sensitivitet 0,1
spesifisitet 0,93
PPV 0,15
NPV 0,89

Tabell 1.6

Hemoglobin Minimum konsentrasjon			
	sepsis	ikke sepsis	
Lav Hb (>14,5)	24	219	243
Normal el. høy Hb	44	341	385
	68	560	628

sensitivitet 0,35
spesifisitet 0,61
PPV 0,099
NPV 0,89

Tabell 1.7

Trombocytter Førstegangsmåling			
	sepsis	ikke sepsis	
<100 (syk)	7	42	49
>100	57	473	530
	64	515	579

Tabell 1.8

Verdier for minimum trombocyt konsentrasjon er ikke tilgjengelige pga. feil i registreringen

sensitivitet 0,11
 spesifisitet 0,92
 PPV 0,14
 NPV 0,89

Tabell 1.9

Apgar score etter 5 minutter			
	sepsis	ikke sepsis	
<6	2	71	73
>6	66	498	564
	68	569	637

sensitivitet 0,029
 spesifisitet 0,88
 PPV 0,027
 NPV 0,88

Tabell 1.10

Apgar score etter 10 minutter			
	sepsis	ikke sepsis	
<6	1	33	34
>6	67	536	603
	68	569	637

sensitivitet 0,015
 spesifisitet 0,94
 PPV 0,029
 NPV 0,89

Tabell 1.11

pH Førstegangsmåling			
	sepsis	ikke sepsis	
Lav pH (<7,35)	34	336	370
Normal el. høy pH	32	189	221
	66	525	591

sensitivitet 0,52
 spesifisitet 0,36
 PPV 0,092
 NPV 0,86

Tabell 1.12

pH Minimum konsentrasjon			
	sepsis	ikke sepsis	
Lav pH (<7,35)	37	371	408
Normal el. høy pH	28	153	181
	65	524	589

sensitivitet 0,57
 spesifisitet 0,3
 PPV 0,091
 NPV 0,85

Tabell 1.13

Base Excess Førstegangsmåling			
	sepsis	ikke sepsis	
Lav BE (<-3)	26	205	231
Normal el. høy BE	37	291	328
	63	496	559

sensitivitet 0,41
 spesifisitet 0,59
 PPV 0,11
 NPV 0,89

Tabell 1.14

Base Excess Minimum konsentrasjon			
	sepsis	ikke sepsis	
Lav BE (<-3)	31	246	277
Normal el. høy BE	32	250	282
	63	496	559

sensitivitet 0,49
 spesifisitet 0,5
 PPV 0,11
 NPV 0,89

2. RISIKOFAKTORER

FØDSELSVEKT

Tabell 2.1

Fordeling av fødselsvekt i gruppene med/uten sepsis			
	sepsis	ikke sepsis	
Lav fødselsvekt (<2500 gr.)	12	196	208
Normal el. Høy fødselsvekt	56	373	429
	68	569	637

PPV	0,058
NPV	0,87
OR	0,41

Tabell 2.2

Forventa verdier hvis fødselsvekt var likt fordelt i gruppene med/uten sepsis			
	sepsis	ikke sepsis	
Lav fødselsvekt (<2500 gr.)	22,2	185,8	208
Normal el. Høy fødselsvekt	45,8	383,2	429
	68	569	637

chi kvadrat testobservator	7,79
forkastningsområde	3,81

PREMATURITET

Tabell 2.3

Fordeling av fødselsvekt i gruppene med/uten sepsis			
	sepsis	ikke sepsis	
Prematur, født før fullgåtte 37 u.	18	264	282
Matur	50	305	355
	68	569	637

PPV	0,064
NPV	0,86
OR	0,42

Tabell 2.4

Forventa verdier hvis prematuritet var likt fordelt i gruppene med/uten sepsis			
	sepsis	ikke sepsis	
Lav fødselsvekt (<2500 gr.)	19,7	165,3	185
Normal el. Høy fødselsvekt	48,3	403,7	452
	68	569	637

chi kvadrat testobservator	12,95
forkastningsområde	3,81

PREMATUR RUPTUR AV MENMBRANER (PROM)

Tabell 2.5

Andel barn med prematur ruptur av membraner			
	sepsis	ikke sepsis	
>24 timer fra ruptur til fødsel	8	129	137
<24 timer fra ruptur til fødsel	48	357	405
	56	486	542

PPV 0,058
 NPV 0,88
 OR 0,46

Tabell 2.6

Forventa verdier hvis PROM var likt fordelt i gruppene med/uten sepsis			
	sepsis	ikke sepsis	
>24 timer fra ruptur til fødsel	14,2	122,8	137
<24 timer fra ruptur til fødsel	41,8	363,2	405
	56	486	542

chi kvadrat testobservator 4,05
 forkastningsområde 3,81

MATERNELL INFEKSJON

Tabell 2.7

Andel barn som hadde mor med infeksjon			
	sepsis	ikke sepsis	
>24 timer fra ruptur til fødsel	5	83	88
<24 timer fra ruptur til fødsel	63	486	549
	68	569	637

PPV 0,057
 NPV 0,89
 OR 0,46

Tabell 2.8

Forventa verdier hvis maternell infeksjon var likt fordelt i gruppene med/uten sepsis			
	sepsis	ikke sepsis	
>24 timer fra ruptur til fødsel	9,4	78,6	88
<24 timer fra ruptur til fødsel	58,6	490,4	549
	68	569	637

chi kvadrat testobservator 2,68
 forkastningsområde 3,81

MISFARGET FOSTERVANN

Tabell 2.9

Andel barn der fostervann var misfarget under fødsel			
	sepsis	ikke sepsis	
Misfarget fostervann	7	61	68
Normalt fostervann	61	508	569
	68	569	637

PPV 0,1
 NPV 0,89
 OR 0,96

Tabell 2.10

Forventa verdier hvis misfarget fostervann var likt fordelt hos pas med/uten sepsis			
	sepsis	ikke sepsis	
Misfarget fostervann	7,3	60,7	68
Normalt fostervann	60,7	508,3	569
	68	569	637

chi kvadrat testobservator 0,015
 forkastningsområde 3,81

3. SYMPTOMER

KLINIKK HOS ALLE DE ANTIBIOTIKABEHANDLEDE BARNA

Tabell 3.1

Hud-symptomer			
	sepsis	ikke sepsis	
Tilstede	29	196	225
Ikke tilstede	39	373	412
	68	569	637

PPV 0,13
NPV 0,91

Tabell 3.2

Generelle symptomer			
	sepsis	ikke sepsis	
Tilstede	58	321	379
Ikke tilstede	10	248	258
	68	569	637

PPV 0,15
NPV 0,96

Tabell 3.3

Pulmonale symptomer			
	sepsis	ikke sepsis	
Tilstede	50	340	390
Ikke tilstede	18	229	247
	68	569	637

PPV 0,13
NPV 0,93

Tabell 3.4

Sirkulatoriske symptomer			
	sepsis	ikke sepsis	
Tilstede	16	41	57
Ikke tilstede	52	528	580
	68	569	637

PPV 0,28
NPV 0,91

Tabell 3.5

Abdominale symptomer			
	sepsis	ikke sepsis	
Tilstede	7	10	17
Ikke tilstede	61	559	620
	68	569	637

PPV 0,41
NPV 0,9

Tabell 3.6

Temperatur symptomer			
	sepsis	ikke sepsis	
Tilstede	23	57	80
Ikke tilstede	45	512	557
	68	569	637

PPV 0,29
NPV 0,92