

**Profesjonsstudiet i medisin ved
Universitetet i Tromsø
(MED-3950)**

5.-årsoppgave

**Neonatal sepsis – en sammenlikning av klinisk
praksis ved to skandinaviske sykehus**

av

Martin Drageset Larsen MK09

29.05.14

Tromsø

Veileder:

**Claus Klingenberg, overlege/professor,
UNN/UiT**

Innholdsfortegnelse

Forord.....	3
Resymé.....	4
Forkortelser.....	5
Introduksjon.....	6
Epidemiologi.....	7
Symptomer og tegn.....	8
Laborrietester/blodkultur.....	8
Immunologi.....	10
Mikrobiologi.....	11
Risikofaktorer.....	12
Resistens.....	13
Behandling.....	14
Mål med oppgaven.....	16
Materiale og metode.....	17
Arbeidsprosessen.....	17
Studiepopulasjon.....	18
Sykehusene.....	19
Etikk.....	20
Statistisk metode og analyse.....	20
Resultat.....	21
Bakgrunnsdata.....	21
Diagnostikk.....	21
Behandling.....	22
Diskusjon.....	23
Styrker og svakheter ved studien.....	25
Konklusjon.....	26
Litteraturliste.....	27
Tabeller og figurer.....	33

Forord

Først en stor takk til min veileder Claus Klingenberg. Jeg har flere ganger i forløpet av denne oppgaven brukt metaforen «følt meg som Bambi på glattisen», for å videreføre denne metaforen så er du som et meget solid par med isbrodder! En stor takk til min samboer Caroline og vår kjære sønn Henrik, dere er en evig kilde til inspirasjon og glede. Takk til medstudent Jon Fjalstad, du har vært en viktig faglig sparringspartner og er (heldigvis) overbærende overfor utbrudd av faglig frustrasjon. Takk til svært hjelpsomme danske kollegaer Sven Mortensen og Jørn Kroner som gjorde det fornøylig, lett og raskt å samle data i Odense. Til slutt stor takk til mine foreldre Ingrid og Lars-Henrik som fortsetter å gi svært god støtte, både innefor akademika og andre deler av livet!

Resymé

Målsetting: Sammenlikne data rundt diagnostikk og behandling, samt bakgrunnsdata, rundt pasienter med diagnosen neonatal sepsis i perioden 01.04.2010-31.03.2013 ved H. C.

Andersen børnesykehus i Odense og universitetssykehuset i Nord-Norge i Tromsø.

Metode: Retrospektiv journalstudie av data vedrørende pasientenes helberedtilstand og fødsel og karakteristika samlet i forbindelse med pasientenes fødselsjournal og innleggelse.

Resultater: Vi identifiserte henholdsvis 119 og 184 pasienter i Tromsø og Odense som fylte våre inklusjonskriterier. 2 barn fra Tromsø og 18 barn fra Odense hadde ikke fått antibiotika, og ble ekskludert fra datasettet. Pasientene hadde lavere fødselsvekt og gestasjonsalder i Odense enn i Tromsø. Det var ingen forskjell i laboratoriedata eller for kjente risikofaktorer for neonatal sepsis. Odense hadde flere pasienter med sen-sepsistype enn Tromsø, og høyere dødelighet uansett årsak. I Tromsø ble penicillin og gentamicin oftest brukt som behandling og i Odense ble ampicillin og gentamicin oftest anvendt. Antall dager med antibiotikabehandling var likt mellom sykehusene. Ved å dele materialet etter om pasientene hadde positiv blodkultur eller om de ikke hadde positiv blodkultur (inkludert ikke tatt) fant vi ingen forskjell i CRP – nivåer ved eller før oppstart av antibiotika. I nevnte grupper var det signifikant forskjell i CRP – nivåer mellom 0 og 48 timer, og etter 48 timer.

Konklusjon: Det forelå få forskjeller i klinisk praksis ved sykehusene i Tromsø og Odense vedrørende pasienter med neonatal sepsis i perioden 01.04.2010-31.03.2013. Ulikhetene vi fant kan i stor grad forklares gjennom forskjeller i populasjonene ved sykehusene. CRP-nivåer og andel pasienter med positive blodkulturer var like mellom sykehusene og med funn fra andre studier. Ved neonatal sepsis er CRP-nivåer en dårlig tidlig biomarkør for å forutsi resultatet av en pasients blodkultur.

Forkortelser

CRP: C – reaktivt protein

EOS: Early- onset sepsis (tidlig sepsis-type)

GBS: Gruppe B streptokokker

Hb- Hemoglobin

ICD – 10: International classification of diseases, 10th revision (internasjonal klassifisering av sykdommer, tiende revisjon)

IKB: Interkvartilbredde

IL: Interleukin

I/T – ratio: immature nøytofile/totale nøytofile - ratio

LOS: Late onset sepsis

NEC: Necrotizing enterocolitis (nekrotiserende enterokolitt)

NICE: national institute for health care and clinical excellence

NIH: National Institute of Health

PVL: Periventrikulær leukomalaci

SD: Standarddeviasjon (standardavvik)

SIRS: Systemic inflammatory response syndrome

TNF: Tumor necrosis factor

REK: Regional Etisk komité

VLBW: Very low birth weight (veldig lav fødselsvekt)

WHO: World Health Organization (Verdens Helseorganisasjon)

Introduksjon

Det er beregnet at $> 1/3$ av 4 millioner årlige neonatale dødsfall skyldes infeksjoner. Globalt skyldes den høye dødeligheten ofte mangel på helsepersonell, forsinkelser i når man oppsøker helsehjelp og mange steder høye kostnader for behandling, sekundært til fattigdom. Verdens Helseorganisasjon (WHO) betegner økt fokus på neonatal sepsis og neonatal mortalitet som helt nødvendig om man skal nå milleniumsmålet om en reduksjon i barnedødelighet på $2/3$ (1).

Neonatal sepsis er et klinisk syndrom hos barn yngre enn 28 dager, manifestert ved systemiske tegn på infeksjon og/eller isolering av bakterielt patogen fra blodbanen (2). Neonatal sepsis kan videre deles inn i tidlig sepsis (early-onset sepsis- EOS) og sen sepsis (late-onset sepsis- LOS). Skillet mellom EOS og LOS angis oftest før og etter 72 timers alder, men enkelte fagpersoner deler EOS og LOS med skille på i) 48 timers alder eller ii) 7 dagers alder (3). I vår studie har vi valgt 72 timer som grense mellom EOS og LOS. En inndeling i EOS og LOS er hensiktsmessig av flere årsaker. Ved EOS smittes barna oftest vertikalt fra mor før eller under fødselen, mens de ved LOS som regel smittes horisontalt via helsearbeidere, katetre o.l. Pasientkarakteristika er ofte forskjellige, der spesielt LOS domineres av premature og barn med lav fødselsvekt. I tillegg foreligger ofte forskjell i forårsakende mikrober, dermed brukes ofte noe forskjellige typer antibiotika i behandlingen (2, 3).

Meningitt er en fryktet tilstand hos nyfødte, og ses ofte samtidig med sepsis. Ved neonatal meningitt angis omtrent 30 % mortalitet, og senskader hos omtrent 50 % av de som overlever. Symptomene på meningitt er som ved sepsis, vanskelige å tolke og diffuse. Ofte presenterer pasientene med slapphet, irritabilitet, vansker med å spise, temperaturinstabilitet samt respiratoriske symptomer. Omtrent 70 % av tilfellene av neonatal meningitt skyldes *Escherichia coli* (*E. coli*) og gruppe B streptokokker (GBS). Det er viktig å identifisere pasientene med meningitt i tillegg til sepsis, da disse vil behøve enda tettere monitorering, lengre behandlingstid og av og til andre typer antibiotika enn ved «kun» sepsis (4). For å sikkert kunne diagnostisere meningitt er det nødvendig å gjøre en spinalpunksjon. Det er imidlertid uenighet hvorvidt en slik punksjon bør være standard ved en sepsisutredning,

eller kun utføres i selekterte tilfeller. Noen eksperter mener at alle nyfødte med mistenkt EOS og LOS bør spinalpunkteres (5). I en stor studie med 341 barn som fikk antibiotikabehandling for LOS så man på forskjeller i utfall i en gruppe der spinalpunksjon var standard i sepsisutredningen, sammenliknet med en gruppe der spinalpunksjon kun ble gjort på spesiell indikasjon. Man fant ingen forskjell mellom gruppene i forhold til mortalitet eller morbiditet, og konkluderte med at en risikobasert tilnærming der kliniske tegn og risikofaktorer styrer avgjørelsen om å spinalpunktere, er forsvarlig (6).

Epidemiologi

I historisk perspektiv har det vært variasjoner både i insidensen av sepsis og de mikrobenes som forårsaker neonatal sepsis. I tillegg har man sett betydelig variasjon etter geografisk lokalisasjon. Insidensen av neonatal sepsis er per i dag et sted mellom 1-5 per 1000 fødsler. I USA har man sett en reduksjon i insidensen av EOS etter introduksjon av screening for GBS hos mor under svangerskapet (4). Samtidig har man i studier sett en økning i insidensen av LOS forårsaket av mikrober som opptrer naturlig i huden, herunder koagulase-negative stafylokokker (KNS) og candida. Årsaken til dette antas å være en kombinasjon av at mer premature barn overlever samt en økende bruk av invasive prosedyrer i et mer og mer teknisk avansert helsevesen (7). I en studie fra Holland fant man at insidensen av LOS hadde steget fra 7,9 % av alle neonatale intensivinnleggelses til 13,9 % da de undersøkte langtidstrender i neonatal sepsis over 29 år (8). I en engelsk studie fant man at insidensen av LOS i dag var høyere enn EOS (9).

Med fallende gestasjonsalder og fødselsvekt ser man en økende insidens av både EOS og LOS. I en oversiktsartikkel var det angitt at opptil 50% av nyfødte med svært lav fødselsvekt (very low birth weight, VLBW) behandles for sepsis minst en gang i løpet av en innleggelse, og at 20% har en episode med sepsis med positiv blodkultur (10). I tillegg har små premature som utvikler sepsis økt risiko for komplikasjoner som periventrikulær leukomalaci (PVL), forsinket utvikling og død (10). Dødeligheten av neonatal sepsis varierer fra 2 - til 50% (7). I en studie av 55 sepsispasienter med positiv blodkultur sammenliknet med 55 kontroller, anga man en tilskrivbar dødelighet på 25 % for LOS. De fant også at casene hadde gjennomsnittlig 25,1 dager lenger liggetid enn kontrollene (11). Dette illustrerer at sepsis gir økt sykkelighet og dødelighet for enkeltpasienter, og samfunnsmessige konsekvenser i form

av økt liggetid og økonomiske kostnader.

Symptomer og tegn

Symptomene på neonatal sepsis er som nevnt mange og diffuse. Hos voksne er det lettere å definere sepsis, og det foreligger faste definerte kriterier (SIRS) basert på hvordan kroppen reagerer på infeksjon og sepsis (12). Hos nyfødte har man ikke nødvendigvis de samme reaksjonene på infeksjon som hos voksne, og svært ofte foreligger generelle og diffuse tegn/symptomer (2). Dette gjør at man i større grad er nødt til å vurdere hele det kliniske bildet for å kunne avgjøre sannsynlighet for at barnet har en infeksjon. Man må blant annet vurdere generelt aktivitetsnivå, respirasjon, magetarmsystemet, spisemønster, kroppstemperatur etc.

EOS presenterer seg ofte med respiratoriske symptomer. I en studie ble det undersøkt tegn og symptomer hos 300 barn som ble utskrevet med EOS-diagnose. De fant at nesten alle hadde mer enn ett symptom, og 77% hadde mer enn tre tegn/symptomer. De vanligste tegnene/symptomene var økt respirasjonsfrekvens, cyanose og slapphet (13).

Symptomene ved LOS er også svært variable. I en prospektiv kohortestudie av 187 case med mistenkt LOS hos premature, undersøkte man 14 forskjellige kliniske tegn/symptomer. Man så blant annet på respiratoriske tegn (for eksempel apneer eller økt behov for respirator), sirkulatoriske (for eksempel taky-bradykardi), og generelle tegn som blekhet. Hvert enkeltstående symptom hadde imidlertid lav prediktiv verdi for sepsis, men de viktigste tegn og symptomer var økt behov for respiratorisk støtte, forlenget kapillærfyllningstid, samt blekhet (14).

Laborrietester/blodkultur

Gullstandard for diagnostikk av neonatal sepsis er en positiv blodkultur, men det tar ofte tar 36-72 timer før man kan få oppvekst av bakterier (15). Grunnet de alvorlige konsekvensene av å begynne behandling for sent, starter man ofte opp med antibiotikabehandling før svar på blodkultur foreligger (2, 4). En utfordring ved å ta blodkultur hos nyfødte er å få nok blod for

å oppnå adekvate testresultater, samtidig som man ikke tar for mye blod. En studie så på hvor mye blod som er nødvendig for adekvate resultater. Det ble konkludert med at 1-2 ml blod bør gi gode resultater av kulturene, men at denne mengden faktisk kan utgjøre så mye som 5% av sirkulerende blodvolum hos små premature barn (16). Et annet problem er at på tross av at pasienten har symptomer og tegn som gir mistanke om sepsis, er det langt fra alltid man kan isolere en mikrobe. Dette kan skyldes inadekvat/for lite volum av blodkulturen, at barnet har vært forbehandlet med antibiotika, at de uspesifikke symptomene som barnet frembyr skyldes noe annet eller at barnet ikke har en infeksjon (17).

National Institute of Health (NIH) definerte i 1999 en biomarkør som en karakteristikk som kan objektivt måles og evalueres som en indikator på en biologisk, patologisk eller farmakologisk effekt (18). For biomarkører generelt ønsker man at de skal være egnet til både å bekrefte sykdom (spesifisitet) og til å avkrefte sykdom (sensitivitet). Innenfor neonatal sepsis har man flere spesifikke biomarkører, men dessverre ingen biomarkører som anses som tilstrekkelig sensitive. Dette, i kombinasjon med diffuse symptomer og alvorlige konsekvenser av å starte opp behandling for sent, gjør at mange nyfødte som ikke har sepsis behandles i noen dager til man har kunnet avkrefte infeksjon (19).

De mest brukte biomarkørene for diagnostikk av neonatal sepsis i dag er C-reaktivt protein (CRP) og procalcitonin (PCT). Førstnevnte brukes ikke bare for diagnostikk av sepsis, men også som veiledning for lengde av antibiotisk behandling (19). CRP produseres i leveren og fungerer ved å aktivere flere deler av immunresponsen, blant annet komplementsystemet. Stigning i CRP skjer på bakgrunn av proinflammatoriske cytokiner som skilles ut av immunceller (20). PCT er et prehormon for hormonet kalsitonin, som normalt produseres i C-celler i tyroidea. Stigningen av PCT skjer raskere enn CRP. Dette oppfattes som en fordel imed tanke på tidlig diagnostikk av neonatal sepsis, men PCT er fortsatt ikke etablert i klinisk praksis de fleste steder (4). Andre biomarkører for neonatal sepsis, som for eksempel IL-6, IL – 8, serum amyloid A og TNF alfa er heller ikke etablert i rutinediagnostikk de fleste steder (4, 19).

Ved en infeksjon kan man se endringer i antallet immunceller og blodplater i plasma. I en stor prospektiv kohortestudie fant man at lav mengde hvite blodceller, lavt antall nøytrofile granulocytter, og lavt antall blodplater var assosiert med EOS hos nyfødte. I tillegg så man en assosiasjon mellom økning i forholdet mellom umodne på modne nøytrofile granulocytter

(I/T ratio) og risiko for EOS (21). Samme gruppe publiserte at tilsvarende hematologiske markører, nå også inkludert høyt antall hvite blodlegemer, var assosiert med LOS (22). Hematologiske markører inkludert I/T-ratio har imidlertid ikke tilstrekkelig høy sensitivitet eller spesifisitet ved mistanke om sepsis. De kan derfor verken brukes til å la være å starte behandling, eller å bekrefte at det var en sepsis. Lave mengder blodplater er også en uspesifikk markør, men kan medføre alvorlige blødninger som igjen kan komplisere et sykdomsforløp (23).

Immunologi

Immunforsvaret til fosteret og det nyfødte barnet representerer en tilpasning til flere utfordringer. Fosteret representerer et relativt fremmedlegeme for mor, og burde kunne utløse en immunologisk reaksjon og frastøtning. Årsaken til at det ikke skjer, skyldes en kombinasjon av flere mekanismer, der alle ennå ikke er kjent (24). Fosteret skal også utvikle et eget immunforsvar, som må kunne sameksistere med morens immunforsvar.

Immunforsvaret er ikke fullstendig utviklet eller ”modent” ved fødselen. Naturlige dreperceller (NK- celler) har lavere cytolytisk aktivitet. Makrofager har muligens andre funksjoner som for eksempel å produsere vekstfaktorer for fosteret og å rydde bort apoptotiske celler. Det er også lavere mengde av nøytrofile granulocytter i plasma hos nyfødte med infeksjoner. Dette har ledet til forsøksvis behandling med granulocyttransfusjoner som behandling for infeksjonen, uten overbevisende resultater. En form for kompensatorisk tilpasning til disse relative manglene i det nyfødte barnets immunforsvar, finnes for eksempel i vernix caseosa. Det er et gult voksaktig sekret som det nyfødte barnet er dekket av ved fødselen, og som inneholder antimikrobielle peptider som kan beskytte mot invasive bakterier (24).

Immunoglobuliner er en viktig del av immunforsvaret. De fungerer blant annet ved å aktivere andre deler av immunforsvaret, kan nøytralisere toksiner direkte og kan hjelpe celler til å fortære mikrober. Premature har mindre immunoglobuliner enn barn født til termin. Barnets egen produksjon er ikke kommet helt i gang, og overføringen av IgG fra mor skjer hovedsaklig i tredje trimester. Dette har ledet til forsøk med erstatningsbehandling med IgG, uten overbevisende effekt (25). Hos noen barn med GBS-infeksjoner har man observert lave

nivåer spesifikke IgG mot GBS, dette kan forklare økt risiko for denne typen infeksjoner (26, 24).

Det finnes store mengder immunoglobuliner i morsmelk, som er til hjelp for den nyfødtes immunforsvar. I tillegg inneholder morsmelk faktorer som er med på å modne spedbarnets eget immunforsvar. Blant annet er dette faktorer som hjelper enterocytter til å modnes, faktorer som hjelper normalflorabakterier til å kolonisere tarmen, samt immunomodulerende faktorer som hjelper til med å begrense immunresponsen for å kunne gi en adekvat immunrespons mot potensielt farlige agens (27). I Norge anbefales det av disse og flere grunner, å fullamme til barnet er 6 måneder og delamme til det er minst 1 år. For premature anbefales det enda sterkere å amme. Morsmelk produsert av mødre med premature barn, inneholder flere viktige stoffer, og premature har muligens enda større nytte av de gunstige effektene av morsmelken (28).

Mikrobiologi

Mikrobene som forårsaker neonatal sepsis, har variert gjennom tidene hvor man har kunnet gjennomføre mikrobielle artsbestemmelser. De viktigste agens er GBS, E. coli og KNS (29).

GBS ble først mot slutten av 60-tallet anerkjent som sykdomsfremkallende patogen og viktig årsak til neonatal sepsis (4). Bakteriene stammer fra mødrenes gastrointestinaltraktus og 10-40 % av gravide kvinner er kolonisert med GBS i vagina og/eller rektum. Selv om kun 1/100 barn med GBS positive mødre utvikler sykdom, ser man at en større andel GBS positive mødre får barn med invasiv GBS-sykdom enn de som er GBS-negativ. I hovedsak er det tettheten av bakterier som definerer risiko for invasiv sykdom hos den nyfødte (17).

Forebygging og behandling av GBS-sykdom/bærertilstand hos mor er et viktig moment i forebyggingen av neonatal sepsis. I Norge er det utarbeidet nasjonale retningslinjer for håndtering av GBS hos gravide kvinner (30). Det er det blitt valgt en riskobasert strategi, hvor kun kvinner med ekstra riskofaktorer testes og får antibiotika (30). Dette er et ledd i en bevisst strategi om lavt antibiotikabruk. Det anbefales kun å teste alle kvinner med vannavgang før uke 37, samt de som får tidlige rier (før uke 34). Likeledes anbefales det antibiotikaprofylakse med benzylpenicillin til kvinner med positiv GBS-prøve som føder før uke 37, ved tidligere født barn med alvorlig GBS sykdom, til de med påvist GBS i urin

og til alle med positiv GBS som har langvarig vannavgang (over 18 timer) og føder prematurt barn (før 37 uker gestasjonsalder) (30). I USA anbefales generell screening av alle kvinner, og alle som tester positivt for GBS i uke 35-37 blir anbefalt intravenøs antibiotika. Som følge av denne screening-baserte strategien, har man i USA sett en reduksjon i insidensen av tidlig GBS-sepsis fra 1,5/1000 levende fødsler i 1993 til 0,3-0,5/1000 levende fødsler i 2002 (17).

E. coli regnes som det nest vanligste bakterielle agens for EOS, og er den vanligste blant gram-negative bakterier (4). Ved EOS smittes nyfødte vertikalt fra fødselskanalen/mage-tarmkanalen til mor. Ved LOS kan nyfødte også smittes nosokomialt (fra hendene til helsepersonell, omgivende miljø inkl. ventilasjonssystemer etc.). Ved EOS kan pasienten presentere med septisk sjokk grunnet endotoksinemi (17).

KNS er de hyppigst påviste mikrobene ved LOS. KNS finnes ellers som en del av hud- og tarmfloraen (8). KNS gir ofte mindre fulminante infeksjoner, men kan være vanskeligere å behandle (31). Ettersom disse bakteriene finnes naturlig på huden, kan de gi kontaminasjon av blodkulturprøver, og bidra til at det er vanskelig å tolke blodkulturfunn ved LOS. I en studie av 95 beviste eller sannsynlig reelle KNS-infeksjoner, fant man en sterk sammenheng mellom KNS- infeksjon og lav fødselsvekt og GA <34 uker. I tillegg viste de en sammenheng mellom KNS- infeksjon og inneliggende katetre, samt antall dager med parenteral ernæring (32).

Risikofaktorer

Risikofaktorer ved EOS er ofte tilstedeværende faktorer hos mor. Hvis det foreligger GBS-kolonisering, kan bakteriene overføres via fødselskanalen til barnet. Hinnene rundt fosteret og fostervannet utgjør en barriere mot bakterier. Hvis fostervannet går (fosterhinnene brytes) og det går lang tid før barnet fødes, kan mikrober stige opp fødselskanalen og gi infeksjon hos den nyfødte. Risikoen for sepsis øker hvis det er gått mer enn 18 timer fra vannet går til barnet er født (33). Korioamnionitt er infeksjon i livmorhulen og dens hinner. Det er relatert til langvarig vannavgang, men kan foreligge selvstendig. Ved korioamnionitt kan også det ufødte barnet bli infisert, og det gir dermed økt risiko for sepsis etter fødselen (2, 34).

Ved LOS er risikofaktorene relatert til karakteristika ved pasientene, hovedsaklig prematuritet og lav fødselsvekt. Videre spiller faktorer rundt pasientene en betydelig rolle, eksempelvis invasive prosedyrer (alt som bryter/truer hudoverflaten, som katetre, kanyler ol), total parenteral ernæring, mekanisk ventilasjon og langvarige innleggelser (17, 31, 35).

Resistens

Mikrobiell resistens mot terapeutiske midler er når en mikrobe ikke lenger er følsom for et legemiddel den tidligere har vært følsom for. Globalt er forekomsten av antibiotikaresistens økende. Ifølge Verdens Helseorganisasjon (WHO) leder antibiotikaresistens til økt dødelighet og sykdomsforløp, samt muligheten for at en del aspekter vi i dag ser på som selvfølger i medisinen verden blir umuliggjort, herunder kirurgi, kjemoterapi og transplantasjon (36).

På grunn av diffus klinikk og alvorlige konsekvenser ved ikke å behandle neonatal sepsis, gis ofte antibiotika på liberal indikasjon. Høyt forbruk av antibiotika, og spesielt bredspektrede typer, øker faren for seleksjon av resistente bakteriestammer, som igjen kan opptre som reservoar for å infisere andre (37). I tillegg gir overforbruk av antibiotika hos nyfødte økt risiko for nekrotiserende enterokolitt (NEC), invasiv candidainfeksjon, LOS og død (38).

GBS er vanligvis følsom for penicillin og andre «vanlige» antibiotika. Det rapporteres imidlertid om økende resistens mot flere typer antibiotika hos flere gram negative bakterier, blant andre E. coli (37). Mest bekymringsfullt er økende resistens for aminoglykosider hos E. coli. Mange KNS stammer er resistente mot betalaktamer (meticillin resistens) og ofte også andre antibiotika, inkludert aminoglykosider (multiresistens) (39).

For å unngå økt antibiotikaforbruk og antimikrobiell resistens, er forebygging av infeksjoner svært viktig. Dette gjøres best gjennom god ernæring, ved å unngå unødvendige invasive prosedyrer og ved god hygiene, spesielt håndhygiene (39, 40). For å hindre resistens ved infeksjoner, er det viktig med restriktiv kontrollert bruk av antibiotika, i betydningen av at man behandler med så smalspektret antibiotika som mulig, og i så få dager som mulig. I tillegg til de nevnte tiltak, nevnes også kontinuerlig mikrobiologisk overvåkning som viktig (37).

Behandling

Antibiotika er den viktigste behandlingen for neonatal sepsis. Flere typer støttebehandling (immunglobuliner, G-CSF etc.) er studert i klinisk studier, uten at de har vist noen overbevisende effekt (4, 24, 25). Legen må vurdere flere aspekter ved valg av antibiotika ved neonatal sepsis. Antibiotikaet må virke på bakteriene man ønsker å ta knekken på, man må vurdere hvor store doser man skal gi og hvor lenge man skal behandle. For å unngå resistensutvikling, forandringer i intestinal flora, og oppblomstring av sopp, anbefales det å unngå bruk av svært bredspektret antibiotika og heller velge mer smalspektrede alternativer (41). Ved neonatal sepsis har man i tillegg sett økt dødelighet ved bruk av det bredspektrede antibiotikaet cefotaksim versus det noe mer smalspektrede regiment penicillin og Gentamicin (42).

I England anbefaler National Institute of Health Care and Clinical Excellence (NICE) benzylpenicillin og gentamicin som førstelinjebehandling for EOS (43). I USA anbefales en noe mer bredspektret behandling med ampicillin og et aminoglykosid (gentamicin, tobramicin) (44).

Benzylpenicillin (penicillin G) er et smalspektret betalaktamantibiotika som anses som viktig i behandlingen av neonatal sepsis, fordi det dekker godt mot GBS, den vanligste mikroben som gir alvorlige EOS (45, 46). Ampicillin er et noe mer bredspektret betalaktamantibiotika som dekker GBS, samt har mer effekt på gram negative bakterier enn benzylpenicillin. En relativt stor andel av E. Coli (minst 40%) er imidlertid i dag resistent mot ampicillin (47).

Gentamicin er et aminoglykosid som virker mot gram-negative stavbakterier (inkludert de fleste E. coli), samt delvis også mot stafylokokker. Det er en potent dreper av bakterier, men kan ha alvorlige bivirkninger slik som nyrepåvirkning (46, 48).

Cefalotin, cefuroksim og cefotaksim tilhører henholdsvis første, andre og tredje generasjon av gruppen cefalosporinantibiotika. Førstegenerasjon (cefalotin) er spesielt virksomt mot gram positive bakterier inkludert stafylokokker. Tredjegerasjon (cefotaksim) dekker bedre mot gram negative bakterier, og andregenerasjon (cefuroksim) fungerer god mot begge deler. Cefalosporinene er bakterieicide og generelt lite toksiske. Cefalotin er gunstig i LOS fordi det gir en god dekking av stafylokokker, GBS og delvis gram-negative bakterier (46, 49). Cefuroksim har lignende egenskaper som cefalotin, men er mer stabilt mot nedbrytning av betalaktamase (50).

Man må behandle pasienten i det antall dager som er nødvendig for at pasienten skal bli frisk. Samtidig har man sett at langvarig antibiotikabehandling kan gi alvorlige konsekvenser for pasienten, slik som NEC og død (51). Ved sepsis med positiv blodkultur, varierer anbefalingene blant sykehusene mellom 7-14 dagers behandling. Ved meningitt anbefales fra tre til seks ukers behandling (38). Ved sepsis, med negativ blodkultur, anses 7 dager med behandling ofte som adekvat (43, 52).

Mål med oppgaven

Målet med oppgaven var å sammenlikne hvordan man stiller diagnosen neonatal sepsis (ICD-kode P36) på to sykehus, henholdsvis langt nord og langt sør i Skandinavia. I tillegg ønsket jeg å se på faktorer rundt diagnosen:

- Er det forskjeller i epidemiologiske data rundt pasientene?
- Har sykehusene forskjellig mortalitet av tilstanden?
- Hvilket antibiotika brukes, og hvor lenge.
- Hvor mange ble spinalpunktert, og hvor mange hadde meningitt?
- Hvor mange hadde respiratorisk støtte før og under sepsisepisoden, og hvilken type respiratorisk støtte?
- Er det forskjeller i symptomgrupper?
- Er det forskjeller i laboratoriedata?

For å forstå det komplekse sykdomsbildet ved neonatal sepsis, var det viktig å lære om hvilke sårbarheter prematuritet innebærer. I tillegg var det nødvendig å lære om immunforsvaret og dets modning. Til sist var det essensielt med en god forståelse av mikrobiologiske perspektiver i dette, vert – patogen interaksjoner, virulensfaktorer og resistensmekanismer med mer.

I tillegg ønsket jeg å få innsikt i en vitenskapelig arbeidsmetode med bruk av statistikkprogrammer og innhenting av data, og den generelle gangen i arbeidet med en vitenskapelig oppgave.

Jeg ønsket å gjøre en klinisk studie da denne delen av medisinfaget er det jeg synes er mest spennende. I en slik oppgave får jeg kombinert flere store deler av medisinfaget, herunder nyfødttmedisin, infeksjonsmedisin og immunologi.

Materiale og metode

Oppgaven er en retrospektiv studie som har sammenliknet data om neonatal sepsis fra nyfødtafdelingene ved UNN i Tromsø og H. C. Andersen Børnesygehus, Universitetshospital i Odense.

Data som er sammenliknet er:

- Hvor mange hadde meningitt, og hvor mange ble spinalpunktert
- Om behandlingsregimene ble endret i forløpet
- Hvilket antibiotika som brukes
- Hvor lenge antibiotikabehandlingen foregikk (dager)
- Maks verdi av C-reaktivt protein (CRP)
- Andre hematologiske prøver ved oppstart av antibiotikabehandling
- Epidemiologiske data: Gestasjonsalder (uker), fødselsvekt (g), vannavgang (timer)
- Utfall: Dødelighet
- Blodkultur positiv/negativ
- EOS eller LOS
- Respiratorbehandling eller ikke

Arbeidsprosessen

Jeg ønsket å gjennomføre en klinisk oppgave, helst om infeksjonsmedisin og pediatri. Veileder kom med forslaget om å skrive om forskjellige aspekter ved neonatal sepsis. Min far er dansk og jeg ønsket derfor å gjøre deler av oppgaven i Danmark, gjerne som en sammenlikning mellom UNN og et sykehus i Danmark. Veileder tok kontakt med sykehuset i Odense og lagde nødvendige avtaler.

Jeg utarbeidet protokollen (og prosjektbeskrivelsen) til prosjektet i løpet av høsten 2012/våren 2013. Veileder redigerte og sendte den inn til Regional Etisk komite (REK) 14. februar 2013. Godkjenning fra REK forelå ved utgangen av februar 2013. (REK referanse: 2013/532/REK nord). Dataene fra UNN samlet jeg inn i løpet av en arbeidsuke før praksisperioden på høsten 2013. Jeg reiste til Danmark i desember og samlet inn dataene

derfra i løpet av en uke med intenst arbeid (opptil 13-timers arbeidsdager). Veileder har funnet frem pasientlister for UNN, og kontaktperson pasientlister i Odense. Veileder snakket med pasientvernombudet ved UNN, og det trengtes ikke søknad hertil. Etisk komitè i Danmark har vurdert at prosjektet tilhører Norge, og har derfor ikke krevd søknad.

Hver dag i januar og februar arbeidet jeg 1-3 timer på ettermiddags/kveldstid med introduksjonsdelen. Førsteutkastet til denne forelås i starten av mars. I etterkant av min praksis møtte jeg veileder, og vi ble enig om fremgangsmåte for å ferdigstille SPSS-fila og hvordan man kan prosessere slike data. I løpet av mars forsøkte jeg meg frem med de statistiske dataen for å se hvordan man kan bruke SPSS-programmet og hvordan dataene kunne settes opp. Resultatdelen ble disponert og tabeller laget i løpet av slutten av mars og hele april. Diskusjonsdelen er skrevet og oppgaven er i stor grad redigert og finskrevet i løpet av mai. Veileder har kommet med jevnlig tilbakemeldinger på arbeidet i mars, april og mai samt kommet med god hjelp til veien videre.

Litteratur til studien er hentet fra Pubmed, med MESH-søkeordene «Neonate» og «sepsis». Dette gav et resultat på 7897 artikler. Jeg har så, også med forslag fra veileder, valgt ut litteratur i form av oversiktsartikler, artikler basert på undertitlene i denne oppgaven og blant annet kapitler fra Metodebok nyfødtmedisin UNN samt Legemiddelhåndboken. Litteraturen er generelt funnet og arbeidet med fra høsten 2012, til og med våren 2014, både som referanser i oppgaven og for å få oversikt over temaene i oppgaven.

Studiepopulasjon

Inklusjonskriterier for studien var barn utskrevet fra nyfødt intensivavdelingen i Tromsø og Odense med diagnosekode P36 neonatal sepsis (ICD-10). Materialet er fra treårsperioden 01.04.2010-31.03.2013. En slik treårs periode gav en studiepopulasjon på 119 pasienter fra Tromsø og 184 fra Odense. For pasienter med flere episoder med sepsis, ble kun første definerbare episode inkludert i studien. Dataene er samlet inn ved å gå tilbake i pasientjournaler via elektroniske pasientjournalssystemer på de respektive sykehusene.

Sykehusene

UNN er lokalsykehus for Troms og Ofoten (Nordland) og har regionsykehusfunksjon for barn < 32 uker fra Troms og Finnmark. Fødselsgrunnlaget for Troms og Ofoten er ca 2200 per år og fødselsgrunnlaget i Finnmark er ca 700 per år.

H. C. Andersen Børnesykehus dekker et fødselsgrunnlag på 3500 på eget sykehus, samt ytterligere 1100 barn fra Svenborg. I tillegg har de regionsfunksjon for alle barn <28 ukers alder i region Syd Danmark (ca 11 500 fødsel per år). I Odense utføres også gastrointestinal kirurgi hos nyfødte.

Anbefalt diagnostikk og behandling av neonatal sepsis i Tromsø og Odense

<u>Sykehus</u>	<u>Sykehuset i Tromsø</u> (46)	<u>Sykehuset i Odense</u> (53)
<u>Diagnostikk</u>		
<u>Blodprøver</u>	Hb, hvite, trombocytter, nøytrofile, CRP, blodkultur, blodgass	Hb, hvite, trombocytter, nøytrofile, CRP, blodkultur, ABL, blodsukker
<u>Behandling</u>		
<u>EOS</u>	Penicillin og Gentamicin	Ampicillin og Gentamicin (+ Cefuroksim ved meningitt)
<u>LOS</u>	Cefalotin og Gentamicin	Cefuroksim og Gentamicin

Hb – hemoglobin

ABL – samlebetegnelse brukt i Odense for syre/basestatus, hb, bilirubin, natrium, kalium, calcium og laktat

Begge sykehusenes retningslinjer anbefaler seponering av antibiotika ved negativ blodkultur etter 48 timer, i kombinasjon med manglende økning i biomarkører, og ved tilbakegang av symptomer. Videre anbefaler begge sykehusene å behandle med antibiotika i 5-10 dager (46, 53). I Odense anbefales gentamicin seponert etter 3 dager, og ved bekreftet GBS anbefales bytte fra ampicillin til benzylpenicillin. I retningslinjene foreligger altså forskjeller i praksis for valg av antibiotika.

Etikk

I oppgaven er det gjort innsyn i pasienters personlige journaler. Dette representerer en fare for personvernet. Samtidig vil alle data som samles inn være aidentifisert og lagret slik at persongjennkjennelse vil være umulig, altså vil ingen av dataene kunne spores tilbake til enkeltpasienter. Da studien er retrospektiv innebærer prosjektet ingen direkte fare for pasientene.

Statistisk metode og analyse

Aidentifiserte data er lagt inn med løpenummer i statistikkprogrammet SPSS versjon 22. Normalfordelte data er hovedsakelig presentert som gjennomsnitt (standarddeviasjon - SD), mens ikke-normalfordelte data er presentert som median (interkvartilbredde - IKB). Kategoridataene er regnet på ved hjelp av Kji-kvadrat test. For intervalldata valgte vi Mann Whitney U ikke-parametriske test. Vi valgte $p < 0,05$ som signifikansnivå.

For å analysere forskjeller mellom sykehusene, delte vi materialet i to, etter sykehusene. Vi ønsket også å se på forskjeller mellom sepsis med positiv blodkultur, og uten positiv blodkultur. For dette delte vi hele materialet i gruppene positiv blodkultur, og ikke positiv blodkultur, inkludert ikke tatt.

Resultat

Vi identifiserte henholdsvis 119 og 184 pasienter i Tromsø og Odense som fylte våre inklusjonskriterier. Etter grundig journalgjennomgang viste det seg at 2 pasienter fra Tromsø og 18 pasienter fra Odense ikke hadde fått antibiotika. Disse ble ekskludert, slik at 117 barn fra Tromsø og 166 barn fra Odense utgjorde det endelige datasettet. Det ble hentet inn 30 parametre for hver pasient. Noen data var ikke mulig å finne ved retrospektiv gjennomgang, og det vil derfor i noen tabeller og statistikker foreligge et noe lavere tall enn for de 117 og 166 som totalt sett inngikk i studien. I tabellene og teksten vil Universitetssykehuset Nord-Norge (UNN) og H. C. Andersen Børnesykehus i Odense for enkelhets skyld refereres til som «Tromsø» og «Odense».

Bakgrunnsdata

De nyfødte med neonatal sepsis ved sykehuset i Odense hadde lavere gjennomsnittlig gestasjonsalder med 34 uker (SD 6) mot gjennomsnittlig 38,4 uker (SD 4,2) i Tromsø (illustrasjon 1, 2, 3, 4 og Tabell 1). Pasientene hadde også lavere gjennomsnittlig fødselsvekt i Odense med gjennomsnitt på 2334 gram (SD 1334) versus 3502 gram (SD 1012) i Tromsø (illustrasjon 5 og 6 og Tabell 1). Median antall timer vannavgang i Tromsø var 5 (IKB 1 – 15), mot 2 i Odense (IKB 0 – 19). Det var høyere antall timer vannavgang i Tromsø versus i Odense ($p = 0,03$). Ved å dele antall timer vannavgang inn i grupper på over og under 18 timer, var det ingen forskjell mellom sykehusene (henholdsvis tabell 1 og 2). Det var ikke forskjell mellom sykehusene vedrørende Apgar-skår ved ett, fem og ti minutter. Det var ingen forskjell i alder ved oppstart av antibiotika (tabell 1), men ved dele inn i over og under 3 dagers alder ved oppstart av antibiotika var det flere med LOS i Odense (tabell 2).

Diagnostikk

Blant kjente risikofaktorer for neonatal sepsis, var det ikke forskjell mellom sykehusene vedrørende mors GBS status (tabell 2). Antall pasienter med respiratoriske symptomer og gastrointestinale symptomer var likt. Det var flere der det ble rapportert slapphet/irritabilitet/nevrologiske symptomer i Tromsø enn i Odense (tabell 2).

Det ble samlet inn data vedrørende de vanlige laboratoriedataene rundt diagnostikk av neonatal sepsis. Data for PCT ble ekskludert da kun fire pasienter hadde fått tatt dette innenfor de predefinerte tidsrammene. Det var ingen forskjell i CRP verdier ved oppstart av antibiotika eller under forløpet ved de to sykehusene. Det var ingen forskjell mellom verdiene av totale leukocytter, nøytrofile granulocytter eller trombocytverdi ved oppstart av antibiotikabehandling (Tabell 3). Pasientene i Odense hadde grensesignifikant lavere gjennomsnittlig trombocytall under infeksjonsepisoden enn Tromsø, med 177 (SD 105) mot 198 (SD 92) (tabell 3).

Ved å dele datasettet etter om pasientene hadde signifikant vekst av bakterier i blodkultur eller ikke, fant vi ingen forskjell i CRP verdi ved/før oppstart av antibiotika. Det var derimot høyere CRP i blodkultur-positiv gruppen ved 0-48 timer og etter 48 timer (tabell 4).

Det var ikke forskjell mellom sykehusene i andel pasienter med positive blodkulturer (Tabell 5). I Tromsø var vanligste mikrobe *E. coli*, fulgt av andre gram-positive, KNS og GBS. I Odense var vanligste mikrobe *S. aureus*, fulgt av KNS og GBS (Tabell 6). Ved begge sykehusene ble en signifikant mengde behandlingsregimer endret etter positive funn ved blodkultur (Tabell 9 og 10).

Det var flere pasienter i Odense som fikk gjort spinalpunksjon. Det var også grensesignifikant flere i Odense som hadde meningitt ($p=0,07$) (Tabell 5). I Odense var det høyere dødelighet uansett årsak (Tabell 5). Nærmere identifikasjon av dødsårsak ble ikke gjort.

Behandling

Det var ikke forskjell i antall dager med antibiotikabehandling. Median antall dager med antibiotikabehandling i Tromsø var 6 (IKB 5 – 7) og i Odense 7 (IKB 3 – 9) (Tabell 11). I Tromsø var penicillin og gentamicin den vanligst valgte initialbehandlingen. Nest vanligste behandling var kombinasjonene ampicillin og gentamicin, samt cefalotin og gentamicin. I Odense var ampicillin og gentamicin vanligste behandling. Cefuroksim i monoterapi som initialbehandling var nest vanligst i Odense (Tabell 7). I Odense ble Metronidazol oftere brukt som initialbehandling enn ved sykehuset i Tromsø (Tabell 8).

Diskusjon

I denne studien er det gjennomført en sammenlikning av data omkring neonatal sepsis fra to skandinaviske sykehus. De mest fremtredende funnene lå i forskjeller i karakteristika til pasientene. Sykehuset i Odense har regionsykehusfunksjon for premature barn født før uke 28 for en fødselspopulasjon som er nesten 4 ganger større enn Tromsø har. I tillegg er Odense et kompetansesenter for gastrointestinal kirurgi på nyfødte og premature. NEC har en høyere insidens blant premature enn til-termin barn (54, 55). Disse faktorene kan være med å forklare noe av hvorfor pasientene i Odense hadde lavere fødselsvekt og gestasjonsalder enn i Tromsø. Det er en klar sammenheng mellom lav fødselsvekt og gestasjonsalder, og LOS. Det samme gjelder for høyere generell dødelighet, og lav fødselsvekt og gestasjonsalder (10, 56, 57). Forskjellen i gestasjonsalder og fødselsvekt kan forklare hvorfor pasientene i Odense hadde flere tilfeller av LOS og høyere dødelighet uansett årsak enn pasientene i Tromsø.

I Odense var det flere som fikk utført spinalpunksjon og flere som fikk påvist meningitt sammenliknet med Tromsø. Det var imidlertid flere der det i journalen var rapportert slapphet/irritabilitets/nevrologiske-symptomer, eller typiske symptomer på meningitt (4) i Tromsø. Dette funnet kan være et uttrykk for at slike symptomer er svært generelle, og at nyfødte med infeksjon ofte har mer enn ett symptom (13). Det kan være mange årsaker til at det ble utført spinalpunksjon hyppigere i Odense, for eksempel forskjellig praksis rundt prosedyren.

Andelen positive blodkulturer og forårsakende mikrober ved begge sykehusene var relativt like, og funn i denne studien stemmer godt med tidligere rapporterte funn (17). Blodkultur poengteres i begge sykehusenes retningslinjer, og det kan derfor anses som positivt at begge sykehusene har et likt resultat som det som har vært funnet andre steder. Andelen pasienter med positiv blodkulturer blant alle med neonatal sepsis, vil kunne påvirkes av hvordan man definerer diagnosen neonatal sepsis uten positiv blodkultur (P36.9 ICD-10 kode). Hvis man har lav terskel for å stille denne diagnosen, vil andelen med positiv blodkultur bli lavere, og ved strenge kriterier for diagnosen, vil andelen med positiv blodkultur bli høyere. På UNN foreligger klare kriterier for hvordan denne diagnosen skal settes, blant annet må pasienten behandles i minst 5 dager med antibiotika (46). Jeg har ikke kunne finne like klare kriterier

for sykehuset i Odense. 25-persentilen for antall dager behandling er i Odense 3, mens den i Tromsø er 5. Det er dermed mulig at behandlere i Odense har noe mindre strenge kriterier for bruk av diagnosen sepsis uten positiv blodkultur, enn i Tromsø.

Ved begge sykehus byttet man et signifikant antall behandlingsregimer etter positive funn i blodkultur. Man kan ved positive funn i blodkultur bestemme type mikrobe og mikrobens følsomhet for forskjellige typer antibiotika (58). Informasjonen kan brukes for å optimalisere antibiotikabehandlingen for den enkelte pasient, for eksempel ved å benytte til mer smalspektrede antibiotika som mikroben er følsom for. Analyser ved positiv blodkultur kan også vise at mikroben ikke er følsom for standardbehandlingen pasienten mottar. Hvis dette er tilfellet i et betydelig antall påviste mikrober, må man vurdere om standardbehandlingen er god nok. En slik vurdering vil kreve undersøkelse av følsomhetsmønster hos påviste mikrober i verden og ved sykehuset. Nærmere vurderinger rundt årsaker til bytte av behandlingsregimer har ikke vært prioritert i denne studien.

Lavt antall trombocytter er en mulig komplikasjon ved sepsis. I en case-kontrollstudie fant man en invers sammenheng mellom antall blodplater, og fødselsvekt og gestasjonsalder i pasienter med neonatal sepsis. De kommenterer at dette funnet samsvarer med tidligere funn (59). Resultatene fra den studien (59) kan være med på å forklare det grensesignifikant lavere antallet blodplater hos pasientene i Odense i forhold til Tromsø.

To studier som så på CRP-verdier initialt i vurderingen av barn med sepsis med positiv blodkultur, fant nivåer på 22 (60) og 18 (61). Disse nivåene stemmer god overens med de nivåene vi fant i vår studie. I en dansk studie fant de høyeste median av CRP-nivåer på 65 før 48 timer i et forløp med EOS, etter 48 timer fant de median CRP-nivå på 21 (62). Nivåene man fant her stemmer også godt med nivåene vi fant i vår studie. I en studie fant man at fysiologiske CRP-verdier varierer med gestasjonsalder og fødselsvekt (63). Hypotesen var at en umoden lever ikke klarer å oppnå den samme produksjonen av CRP som til-termin barn (63). På tross av lavere gestasjonsalder og fødselsvekt i Odense enn i Tromsø, var det ingen forskjell i CRP-verdier. Det er mulig at CRP-verdiene til pasientene i Odense kan representere en relativt sett høyere verdi. Samtidig fant de i nevnte studie (63) at det var flere konfunderende faktorer i dette, som for eksempel vaginal fødsel versus keisersnitt, og eksponering for antenatale steroider (63). Ved måling av CRP, ser man stigning først etter 6-8 timer (61). I en studie fant man at de tidligste målingene har dårlig sensitivitet for å forutsi

sepsis (64). Denne tidsfaktoren gjør CRP til en dårlig tidlig markør for sepsis. I vår studie fant vi ved analyse av hele materialet at CRP-verdier ved diagnosetidspunktet, ikke var signifikant forskjellig mellom sepsis med positiv blodkultur og sepsis uten positiv blodkultur. Videre så vi signifikant høyere CRP-nivåer i gruppen med sepsis med positiv blodkultur under de to kategoriene maks CRP mellom 0 og 48 timer, og etter 48 timer. Funnene kan bety at CRP-verdier ved diagnosetidspunktet er lite egnet til å forutsi resultatet av en blodkultur.

Begge sykehusene gjennomførte behandlingen i samsvar med sine respektive retningslinjer og anbefalinger i litteraturen (43, 52). De vanligste antibiotikaene, penicillin og gentamicin og ampicillin og gentamicin, kan anses som etablerte regimer også internasjonalt (43, 44). Med flere premature barn og flere med LOS, er det i samsvar med retningslinjene i Odense å behandle med cefuroksim. Dette kan være noe av årsaken til at Odense oftere brukte cefuroksim som initialbehandling. Nyfødte med mistenkt NEC i Vest-Danmark blir operert i Odense. Metronidazol er en del av behandlingen for NEC (55). Det kan være årsaken til at metronidazol bruktes oftere som del av initialbehandlingen i Odense.

Styrker og svakheter ved studien

Styrker

Det er en styrke ved studien at den er gjort på et relativt høyt antall pasienter. Videre er sykehusene i Tromsø og Odense relativt like, selv om Odense har flere tilhørende pasienter. Det er også få andre studier som har sammenlignet praksis vedrørende håndtering av neonatal sepsis. Funnene vedrørende CRP og blodkultur i studien vår, samsvarer godt med funn i andre studier.

Svakheter

Studien er retrospektiv journalstudie, noe som innebærer usikkerhet omkring uthenting av dataene fra journalene. Det kan foreligge uklar journalføring omkring parametrene man ønsker å undersøke, eller de kan ikke ha vært notert i pasientens journal. Videre kan det foreligge forskjeller i hvordan enkeltbehandlere eller grupper behandlere ved de respektive sykehusene bruker diagnosekodesystemet. Dette kan gi forskjeller i populasjonene med

neonatal sepsis på de respektive sykehusene. Vi inkluderte kun pasientenes første sepsisepisode, noe som vil kunne gi en relativt lavere forekomst av LOS sammenliknet med EOS.

Konklusjon

Det forelå få forskjeller i klinisk praksis ved sykehusene i Tromsø og Odense vedrørende pasienter med neonatal sepsis i perioden 01.04.2010-31.03.2013. Ulikhetene vi fant kan i stor grad forklares gjennom forskjeller i populasjonene ved sykehusene. CRP-nivåer og andel pasienter med positive blodkulturer var like mellom sykehusene og med funn fra andre studier. Ved neonatal sepsis er CRP-nivåer en dårlig tidlig biomarkør for å forutsi resultatet av en pasients blodkultur.

Litteraturliste

1. Qazi SA, Stoll BJ. Neonatal Sepsis: A Major Global Public Health Challenge. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2009;28(1):S1-S2 10.1097/INF.0b013e31819587a9.
2. Morven S Edwards M. UpToDate: UpToDate in Waltam, MA; 2013.
3. Satar MM, Ozlü FF. Neonatal sepsis: a continuing disease burden. *Turkish Journal of pediatrics*. 2012;54(5):449-57.
4. Patricia Ferrieri LDW. *Avery's Diseases of the Newborn 9th Ed*. Neonatal bacterial sepsis. 2012:12.
5. Britton PP, Isaacs DD. Controversies in neonatal infection. *Journal of paediatrics and child health*. 2012;48(9):721-5.
6. Flidel Rimon O, Leibovitz E, Eventov Friedman S, Juster Reicher A, Shinwell ES. Is lumbar puncture (LP) required in every workup for suspected late-onset sepsis in neonates? *Acta pædiatrica*. 2011;100(2):303-4.
7. Bizzarro MJM, Raskind CC, Baltimore RSR, Gallagher PGP. Seventy-five years of neonatal sepsis at Yale: 1928-2003. *Pediatrics*. 2005;116(3):595-602.
8. van den Hoogen A, Gerards LJ, Verboon-Maciolek MA, Fleer A, Krediet TG. Long-Term Trends in the Epidemiology of Neonatal Sepsis and Antibiotic Susceptibility of Causative Agents. *Neonatology*. 2010;97(1):22-8.
9. Vergnano SS, Menson EE, Kennea NN, Embleton NN, Russell ABA, Watts TT, et al. Neonatal infections in England: the NeonIN surveillance network. *Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition*. 2011;96(1):F9-F14.
10. Adams Chapman II, Stoll BJB. Neonatal infection and long-term neurodevelopmental outcome in the preterm infant. *Current opinion in infectious diseases*. 2006;19(3):290-7.
11. Pessoa-Silva CL, Miyasaki CH, Almeida MFd, Kopelman BI, Raggio RL, Wey SB. Neonatal Late-Onset Bloodstream Infection: Attributable Mortality, Excess of Length of Stay and Risk Factors. *European Journal of Epidemiology*. 2001;17(8):715-20.
12. Balk RAR. Systemic inflammatory response syndrome (SIRS): where did it come from and is it still relevant today? *Virulence*. 2014;5(1):20-6.

13. Lundgren KK, Mirkinson LJJ, Cason SS, Ottolini MGM. Utility of complete blood count and blood culture screening to diagnose neonatal sepsis in the asymptomatic at risk newborn. *The Pediatric infectious disease journal*. 2003;22(5):430-4.
14. Bekhof JJ, Reitsma JBJ, Kok JHJ, Van Straaten IHIHLM. Clinical signs to identify late-onset sepsis in preterm infants. *European journal of pediatrics*. 2013;172(4):501-8.
15. Kurlat I, Stoll BJ, McGowan JE. Time to positivity for detection of bacteremia in neonates. *Journal of clinical microbiology*. 1989;27(5):1068-71.
16. Schelonka RL, Chai MK, Yoder BA, Hensley D, Brockett RM, Ascher DP. Volume of blood required to detect common neonatal pathogens. *The Journal of Pediatrics*. 1996 8//;129(2):275-8.
17. Kristóf K, Kocsis E, Nagy K. Clinical microbiology of early-onset and late-onset neonatal sepsis, particularly among preterm babies. *Acta Microbiologica et Immunologica Hungarica*. 2009 03/01//;56(1):21-51.
18. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clinical pharmacology & therapeutics*. 2001;69(3):89-95.
19. Mussap MIHLM, Noto AIHLM, Cibecchini FIHLM, Fanos VIHLM. The importance of biomarkers in neonatology. *Seminars in fetal and neonatal medicine*. 2013;18(1):56-64.
20. Irving Kushner M. UpToDate: UpToDate in Waltam, MA 2013.
21. Hornik CPC, Benjamin DKD, Becker KCK, Li JJ, Clark RHR, Cohen Wolkowicz MM, et al. Use of the complete blood cell count in early-onset neonatal sepsis. *The Pediatric infectious disease journal*. 2012;31(8):799-802.
22. Hornik CPC, Benjamin DKD, Becker KCK, Li JJ, Clark RHR, Cohen Wolkowicz MM, et al. Use of the complete blood cell count in late-onset neonatal sepsis. *The Pediatric infectious disease journal*. 2012;31(8):803-7.
23. Young G. Chapter 76 - Hemostatic Disorders of the Newborn. In: Gleason CA, Devaskar SU, editors. *Avery's Diseases of the Newborn (Ninth Edition)*. Philadelphia: W.B. Saunders; 2012. p. 1056-79.
24. Williams CB, Eisenstein EM, Cole FS. Chapter 36 - Immunology of the Fetus and Newborn. In: Gleason CA, Devaskar SU, editors. *Avery's Diseases of the Newborn (Ninth*

Edition). Philadelphia: W.B. Saunders; 2012. p. 445-67.

25. Brocklehurst PP, Farrell BB, King AA, Juszczak EE, Darlow BB, Haque KK, et al. Treatment of neonatal sepsis with intravenous immune globulin. *The New England journal of medicine*. 2011;365(13):1201-11.
26. Lin FCF-Y, Weisman LEL, Azimi PHP, Philips JBJ, Clark PP, Regan JJ, et al. Level of maternal IgG anti-group B streptococcus type III antibody correlated with protection of neonates against early-onset disease caused by this pathogen. *The Journal of infectious diseases*. 2004;190(5):928-34.
27. Walker AA. Breast milk as the gold standard for protective nutrients. *The journal of pediatrics*. 2010;156(2 Suppl):S3-S7.
28. Helsedirektoratet. Hvordan du ammer ditt barn (hefte) IS-2092. In: helsedirektoratet, editor. <http://helsedirektoratet.no/publikasjoner/hvordan-du-ammer-ditt-barn-hefte-is-2092/Publikasjoner/hvordan-du-ammer-ditt-barn.pdf2011>.
29. Camacho-Gonzalez A, Spearman PW, Stoll BJ. Neonatal Infectious Diseases: Evaluation of Neonatal Sepsis. *Pediatric Clinics of North America*. 2013 4//;60(2):367-89.
30. Kirschne KHBS-PPØR. Veileder i fødselshjelp 2014. <http://legeforeningen.no/Fagmed/Norsk-gynekologisk-forening/Veiledere/>: Legeforeningen.no; 2014. Available from: <http://legeforeningen.no/Fagmed/Norsk-gynekologisk-forening/Veiledere/Veileder-i-fodsels-hjelp-2014/Gruppe-B-streptokokker-hos-gravide-og-fodende/>.
31. Marchant EAE, Boyce GKG, Sadarangani MM, Lavoie PMP. Neonatal sepsis due to coagulase-negative staphylococci. *Clinical & developmental immunology*. 2013;2013:586076-.
32. Healy CM, Baker CJ, Palazzi DL, Campbell JR, Edwards MS. Distinguishing true coagulase-negative Staphylococcus infections from contaminants in the neonatal intensive care unit. *Journal of perinatology*. 2013;33(1):52-8.
33. Scorza WE. UpToDate. Lockwood CJ, editor: UpToDate in Waltam, MA.
34. Tita ATN. Intraamniotic infection (chorioamnionitis). www.uptodate.org: UpToDate in Waltam, MA.
35. Downey LC, Smith PB, Benjamin Jr DK. Risk factors and prevention of late-onset

- sepsis in premature infants. *Early Human Development*. 2010 7//;86(1, Supplement):7-12.
36. WHO. Antimicrobial resistance 2014 [updated april 2014; cited 2014 09.05.14]. Available from: Antimicrobial resistance.
37. Patel SJS, Saiman LL. Antibiotic resistance in neonatal intensive care unit pathogens: mechanisms, clinical impact, and prevention including antibiotic stewardship. *Clinics in perinatology*. 2010;37(3):547-63.
38. Tripathi N, Cotten CM, Smith PB. Antibiotic Use and Misuse in the Neonatal Intensive Care Unit. *Clinics in Perinatology*. 2012 3//;39(1):61-8.
39. Johnson PJP. Antibiotic resistance in the NICU. *Neonatal network*. 2012;31(2):109-14.
40. Prevention of nosocomial infections and surveillance of emerging resistances in NICU. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2011;24(S1):23-6. PubMed PMID: 21942585.
41. Smith PB, Benjamin DKD. Choosing the right empirical antibiotics for neonates. *Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition*. 2011;96(1):F2-F3.
42. Clark RHR, Bloom BTB, Spitzer ARA, Gerstmann DRD. Empiric use of ampicillin and cefotaxime, compared with ampicillin and gentamicin, for neonates at risk for sepsis is associated with an increased risk of neonatal death. *Pediatrics*. 2006;117(1):67-74.
43. Caffrey Osvald EE, Prentice PP. NICE clinical guideline: antibiotics for the prevention and treatment of early-onset neonatal infection. *Archives of disease in childhood Education and practice edition*. 2013.
44. Polin RAR. Management of neonates with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. *Pediatrics*. 2012;129(5):1006-15.
45. legemiddelhåndbok FfuaN. Penicillin G www.legemiddelhandboken.no: Foreningen for utgivelse av Norsk legemiddelhåndbok; 2013 [cited 2014 07.05.14]. Available from: <http://legemiddelhandboka.no/Legemidler/27993?expand=1>.
46. Klingenberg C. Metodebok i nyfødttmedisin. <http://www.unn.no/metodebok-nyfoedtmedisin/category21153.html>2012.
47. legemiddelhåndbok FfuaN. Ampicillin legemiddelhandboka.no: Foreningen for utgivelse av Norsk legemiddelhåndbok; 2013 [cited 2014 07.05.14]. Available from:

<http://legemiddelhandboka.no/Legemidler/28321?expand=1>.

48. legemiddelhåndbok FfuaN. Gentamicin Legemiddelhåndboka.no: Foreningen for utgivelse av Norsk legemiddelhåndbok; 2014 [cited 2014 07.05.14]. Available from: <http://legemiddelhandboka.no/Legemidler/29580?expand=1>.
49. legemiddelhåndbok FfuaN. Cefalotin Legemiddelhåndboka.no: Foreningen for utgivelse av Norsk legemiddelhåndbok; 2013 [cited 2014 07.05.14]. Available from: <http://legemiddelhandboka.no/Legemidler/s%C3%B8ker/+%2Bcefalotin/28538>.
50. legemiddelhåndbok FfuaN. Cefuroksim Legemiddelhåndboka.no: Foreningen for utgivelse av Norsk legemiddelhåndbok; 2013 [cited 2014 07.05.14]. Available from: <http://legemiddelhandboka.no/Legemidler/28805?expand=1>.
51. Cotten CM, Taylor SS, Stoll BB, Goldberg RNR, Hansen NIN, Sánchez PJP, et al. Prolonged duration of initial empirical antibiotic treatment is associated with increased rates of necrotizing enterocolitis and death for extremely low birth weight infants. *Pediatrics*. 2009;123(1):58-66.
52. Cotten CMB, Smith PBB. Duration of empirical antibiotic therapy for infants suspected of early-onset sepsis. *Current opinion in pediatrics*. 2013;25(2):167-71.
53. Ruager R. Generelle retningslinjer, antibiotika til nyfødte [cited 2014 09.05.14]. Generelle retningslinjer, antibiotika til nyfødte]. Available from: <http://ekstern.infonet.regionsyddanmark.dk/files/dokument143193.htm>.
54. Lin PW, Stoll BJ. Necrotising enterocolitis. *The Lancet*. //;368(9543):1271-83.
55. Bradshaw WTW. Necrotizing enterocolitis: etiology, presentation, management, and outcomes. *The Journal of perinatal & neonatal nursing*. 2009;23(1):87-94.
56. George T Mandy M. UpToDate: UpToDate in Waltam, MA; 2013.
57. Zeitlin JJ, El Ayoubi MM, Jarreau PP-H, Draper ESE, Blondel BB, Künzel WW, et al. Impact of fetal growth restriction on mortality and morbidity in a very preterm birth cohort. *The journal of pediatrics*. 2010;157(5):733-9.e1.
58. Kayser FH. *Medical microbiology*. Stuttgart: Thieme; 2005.
59. Eissa DSD, El Farrash RAR. New insights into thrombopoiesis in neonatal sepsis. *Platelets*. 2013;24(2):122-8.
60. Prashant AA, Vishwanath PP, Kulkarni PP, Sathya Narayana PP, Gowdara VV,

Nataraj SMS, et al. Comparative assessment of cytokines and other inflammatory markers for the early diagnosis of neonatal sepsis-a case control study. PLoS ONE. 2013;8(7):e68426-e.

61. Celik IHI, Demirel FGF, Uras NN, Oguz SSS, Erdevi OO, Biyikli ZZ, et al. What are the cut-off levels for IL-6 and CRP in neonatal sepsis? Journal of clinical laboratory analysis. 2010;24(6):407-12.

62. Bender L, Thaarup J, Varming K, Krarup H, Ellermann Eriksen S, Ebbesen F. Early and late markers for the detection of early-onset neonatal sepsis. Danish medical bulletin. 2008;55(4):219-23.

63. Chiesa CC, Natale FF, Pascone RR, Osborn JFJ, Pacifico LL, Bonci EE, et al. C reactive protein and procalcitonin: reference intervals for preterm and term newborns during the early neonatal period. Clinica chimica acta. 2011;412(11-12):1053-9.

64. Benitz WE, Han MY, Madan A, Ramachandra P. Serial serum C-reactive protein levels in the diagnosis of neonatal infection. Pediatrics. 1998;102(4):E41-E.

65. Rubarth LL. The apgar score: simple yet complex. Neonatal network. 2012;31(3):169-77.

Tabeller og figurer

Tabell 1: Bakgrunnsdata for barn med sepsis i perioden 01.04.2010-31.03.2013 ved sykehusene i Tromsø og Odense.

	TROMSØ	ODENSE	p-verdi
N	117	166	
Fødselsvekt			
Gjennomsnitt (SD)	3502 (1012)	2334 (1343)	< 0,001
Median (IKB)	3710 (3300 – 4066-5)	2141 (1000 –3601)	
Gestasjonsalder ved fødsel			
Gjennomsnitt (SD)	38 (4)	34 (6)	<0,001
Median (IKB)	40 (38,25-41)	35 (28-40)	
Vannavgang (i antall timer)			
Median (IKB)	5 (1-15)	2 (0-19)	0,03
Apgar ved 1 min			
Gjennomsnitt (SD)	7 (2,7)	7 (2,8)	0,46
Median (IKB)	8 (6-9)	8 (5-10)	
Apgar ved 5 min			
Gjennomsnitt (SD)	8,4 (2)	8,7 (2)	0,19
Median (IKB)	9 (8-10)	9 (8-10)	
Apgar ved 10 min			
Gjennomsnitt (SD)	9,3 (1,8)	9,22 (1,3)	0,74
Median (IKB)	10 (9-10)	10 (9-10)	
Alder ved oppstart av antibiotika			
Gjennomsnitt (SD)	3,4 (6,4)	3,7 (5,7)	0,21
Median (IKB)	1 (1-2)	1 (1-4)	

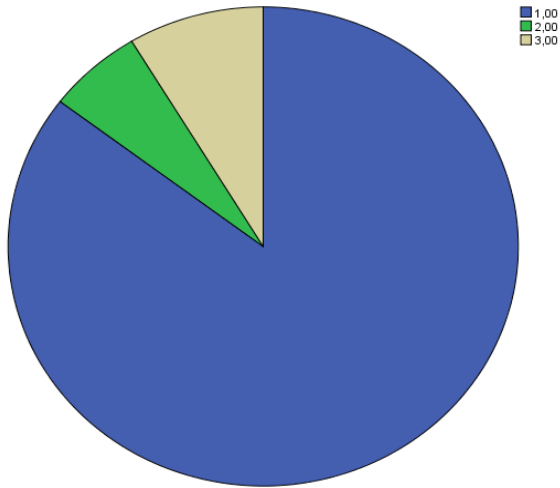
SD – standardavvik

N – antall

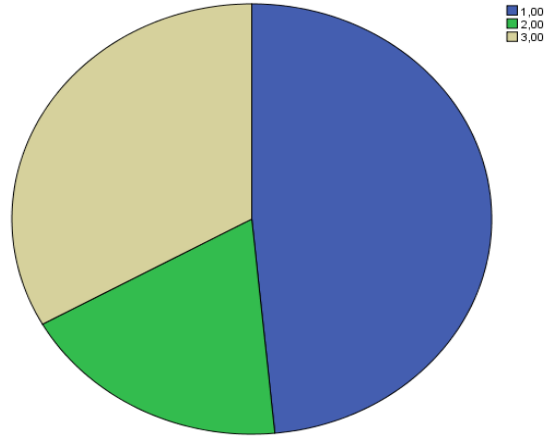
IKB – interkvartilbredde

P – verdi regnet ut ved hjelp av Mann-Whitneys U-test

Apgar: skåringssystem, med tallverdi på 1 til 10, basert på 5 kliniske parametre. Angir grovt det nyfødte barnets helsetilstand like etter fødselen der høye tall er bedre enn lave (65).

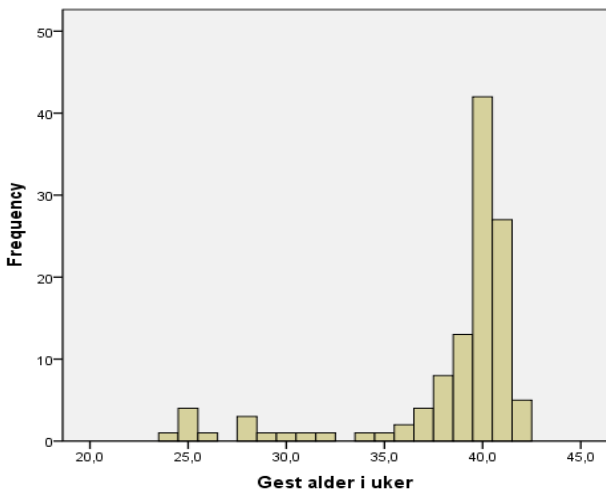


Illustrasjon 1: Inndeling av pasientene med neonatal sepsis i perioden 01.04.2010-31.03.2013 i tre hovedgrupper basert på gestasjonsalder (GA) i Tromsø

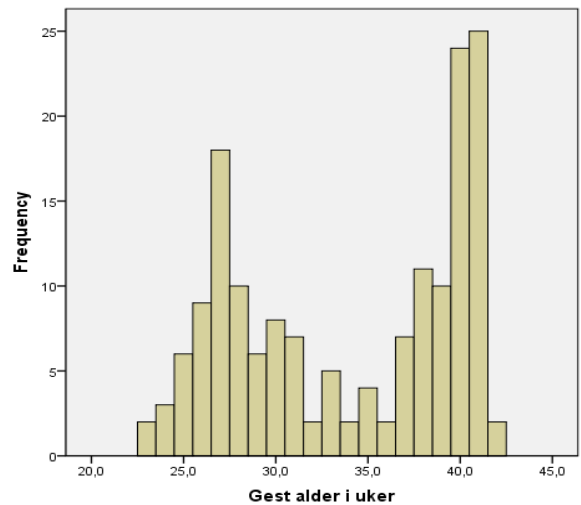


Illustrasjon 2: Inndeling av pasientene med neonatal sepsis i perioden 01.04.2010-31.03.2013 i tre hovedgrupper basert på gestasjonsalder (GA) i Odense

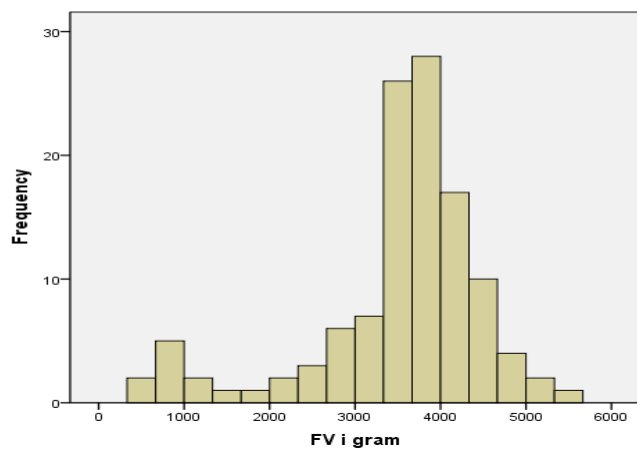
1 (blå): ≥ 37 uker gammel 2 (grønn): 30-37 uker 3 (grå): < 30 uker



Illustrasjon 3: Gestasjonsalder (GA) hos pasientene med neonatal sepsis i perioden 01.04.2010-31.03.2013 i Tromsø

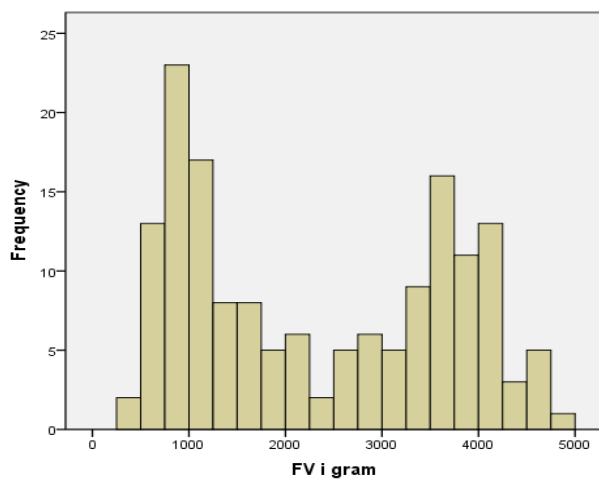


Illustrasjon 4: Gestasjonsalder (GA) hos pasientene med neonatal sepsis i perioden 01.04.2010-31.03.2013 i Odense



Illustrasjon 5: Fødselsvekt hos pasientene med neonatal sepsis i perioden 01.04.2010-31.03.2013 i Tromsø.

FV - Fødselsvekt



Illustrasjon 6: Fødselsvekt hos pasientene med neonatal sepsis i perioden 01.04.2010-31.03.2013 i Odense.

FV - Fødselsvekt

Tabell 2: Risikofaktorer for sepsis, type sepsis og debutsymptomer ved oppstart av antibiotika hos pasienter med neonatal sepsis ved sykehusene i Tromsø og Odense i perioden 01.04.2010-31.03.2013.

	<u>Tromsø</u>	<u>Odense</u>	<u>Total</u>	<u>P-verdi</u>
Mors GBS-status				
Kjent bærer	9	14	23	0,79
Ikke kjent bærer	108	149	257	
Total	117	163	280	
Type sepsis				
EOS	100	123	223	0,02
LOS	16	42	58	
Total	116	165	281	
Langvarig vannavgang				
Under 18 timer	76	98	174	0,44
Over 18 timer	20	33	53	
Total	96	131	227	
Symptomer: Respiratorisk besvær				
Ja	74	97	171	0,53
Nei	43	66	109	
Total	117	163	280	
Symptomer: Gastro-intestinaltraktus				
Ja	11	16	27	0,5
Nei	105	147	252	
Total	117	163	280	
Symptomer: Slapphet/Irritabilitet/nevrologi				
Ja	53	40	93	<0,001
Nei	63	123	186	
Total	116	163	279	

Kji-kvadrat test

GBS: Gruppe B streptokokker

Tabell 3: Laboratorieverdier ved sepsis hos nyfødte i perioden 01.04.2010-31.03.2013 ved sykehusene i Tromsø og Odense

	Tromsø	Odense	P - verdi
N	117	166	
CRP ved/før oppstart av antibiotika			
Gjennomsnitt (SD)	35,8 (35,8)	34,7 (34,1)	0,32
Median (IKB)	27,5 (11-51)	27,5 (6-55)	
Maks CRP 0-48 timer etter oppstart antibiotika			
Gjennomsnitt (SD)	51,3 (40,3)	51,2 (48,6)	0,26
Median (IKB)	43 (25-65)	39,5 (11-77)	
Maks CRP >48 timer etter oppstart antibiotika			
Gjennomsnitt (SD)	22,52 (36,1)	32,3 (47,9)	0,55
Median (IKB)	12 (6-23)	13 (6-30)	
Totale leukocytter ved oppstart antibiotika			
Gjennomsnitt (SD)	15,9 (8,9)	17 (8,8)	0,28
Median (IKB)	15,2 (10-20,4)	16,5 (10,8-22,2)	
Nøytrofile ved oppstart antibiotika			
Gjennomsnitt (SD)	10,8 (6,8)	10,8 (7,3)	0,92
Median (IKB)	10,9 (5,63-13,4)	9,4 (5,4-16,3)	
Trombocytter ved oppstart antibiotika			
Gjennomsnitt (SD)	211,1 (92,5)	216,5 (103,7)	0,82
Median (IKB)	204 (154,5-261)	207 (152-270)	
Laveste trombocytntall under infeksjon			
Gjennomsnitt (SD)	198 (92,5)	176,7 (104,5)	0,06
Median (IKB)	194 (142-257)	170,5 (104-246)	

SD – standardavvik

N – antall

IKB – interkvartilbredde

P – verdi regnet ut ved hjelp av Mann-Whitneys U-test

Tabell 4: CRP verdier og antall dager under antibiotikabehandling ved sepsis hos nyfødte i perioden 01.04.2010-31.03.2013 ved sykehusene i Tromsø og Odense etter blodkultursvar.

	Blodkultur positiv	Ikke positiv blodkultur inkludert ikke tatt	P – verdi
N	61	223	
CRP ved/før oppstart antibiotika			
Gjennomsnitt (SD)	38,7 (36)	35,1 (35,3)	0,28
Median (IKB)	24,5 (12-59)	28 (7-51)	
Maks CRP 0-48 timer etter oppstart av antibiotika			
Gjennomsnitt (SD)	79,4 (62,4)	44,1 (36,5)	<0,001
Median (IKB)	66,5 (36,5-100,5)	35 (15 -64)	
Maks CRP >48 timer etter oppstart av antibiotika			
Gjennomsnitt (SD)	55,4 (61,7)	20,8 (33,6)	<0,001
Median (IKB)	29 (16-77)	11 (5-21)	
Antall dager antibiotikabehandling			
Gjennomsnitt (SD)	12 (12)	6 (3,6)	<0,001
Median (IKB)	10 (7-12)	5 (4-7)	

SD – standardavvik

N – antall

IKB – interkvartilbredde

P – verdi regnet ut ved hjelp av Mann-Whitneys U-test

Tabell 5: Diagnostikk og dødelighet hos neonatal-sepsispasienter i perioden 01.04.2010-31.03.2013 ved sykehusene i Tromsø og Odense.

	Tromsø	Odense	Total	P-verdi
Blodkulturreultat				
Positiv	22	39	61	0,345
Ikke positiv inkl. Ikke tatt	95	127	222	
Total	117	166	283	
Spinalpunksjon				
Ja	8	35	43	<0,001
Nei	107	127	234	
Total	115	162	277	
Meningitt				
Ja	2	10	12	0,07
Nei	113	152	265	
Total	115	162	277	
Utskrivningsstatus				
død*	2	11	13	0,049
I live	115	153	268	
Total	117	164	281	

Kji-kvadrat test

*Uansett årsak

Tabell 6: Mikrober påvist ved positive blodkulturer hos pasienter med neonatal sepsis i perioden 01.04.2010-31.03.2013 i Tromsø og Odense

	<u>Tromsø</u>	<u>Odense</u>
Mikrobe		
Gruppe B Streptococcer	4 (17%)	8 (21%)
Staphylococcus Aureus	3 (13%)	11 (28%)
KNS	4 (17%)	9 (23%)
Escherichia coli	5 (22%)	6 (15%)
Klebsiella	1 (4%)	2 (5%)
Andre Gram-negative	2 (9%)	2 (5%)
Andre Gram-positive	4 (17%)	1 (3%)
Totalt	23	39

KNS – Koagulase-negative staphylococcer

Tabell 7: Antibiotikabehandling av pasienter med neonatal sepsis i perioden 01.04.2010-31.03.2013 ved sykehusene i Tromsø og Odense

	<u>Tromsø</u>	<u>Odense</u>
Antibiotika		
penicillin og gentamicin	93 (80%)	1 (1%)
Cefalotin og gentamicin	9 (8%)	0
Ampicillin og gentamicin	9 (8%)	122 (74%)
Vankomycin med annet antibiotika	0	5 (3%)
cefuroksim monoterapi	0	27 (17%)
cefotaksim monoterapi	5 (4%)	0
cefuroksim med annet antibiotika	0	6 (4%)
ampicillin gentamicin og dikloksacillin	0	2 (1%)
Totalt	116	163

Tabell 8: Bruk av metronidazol empirisk ved oppstart av antibiotikabehandling hos populasjon med neonatal sepsis i perioden 01.04.2010-31.03.2013 ved sykehusene i Tromsø og Odense

	Tromsø	Odense	Totalt	P-verdi
Ja	1	12	13	0,01
Nei	116	153	269	
Totalt	117	165	282	

Kji-kvadrat test

Tabell 9: Endring av antibiotika etter blodkultursvar hos pasienter med neonatal sepsis i perioden 01.04.2010-31.03.2013 ved sykehuset i Tromsø

	Blodkultur positiv	Ikke positiv blodkultur inkl ikke tatt	total	P-verdi
Uendret behandling	4	87	91	<0,001
Endret behandling	19	7	26	
Total	23	94	117	

Kji-kvadrat test

Tabell 10: Endring av antibiotika etter blodkultursvar hos pasienter med neonatal sepsis i perioden 01.04.2010-31.03.2013 ved sykehuset i Odense

	Blodkultur positiv	Ikke positiv blodkultur inkl ikke tatt	total	P-verdi
Uendret behandling	13	100	113	<0,001
Endret behandling	26	27	53	
Total	39	127	166	

Kji-kvadrat test

Tabell 11: Total antall dager behandling hos pasienter med neonatal sepsis i perioden 01.04.2010-31.03.2013 ved sykehusene i Tromsø og Odense

	<u>Tromsø</u>	<u>Odense</u>	P - verdi
Antall dager antibiotikabehandling			
Range	2 – 79	1 – 48	0,63
Median (IKB)	6 (5-7)	7 (3-9)	
N	115	159	

N – antall med gyldige data

IKB – interkvartilbredde

P – verdi regnet ut ved hjelp av Mann-Whitneys U-test