

Infeksjonsmarkører i diagnostikken av neonatal sepsis

5.års oppgave i stadium IV ved Universitetet i Nord-Norge

Kristina Norheim Andreassen

MK-02

**Veileder: Claus A. Klingenberg, overlege
Barneavdelingen, UITØ/ Barneavdelingen UNN**

September 2007

Innholdsfortegnelse

Innholdsfortegnelse	2
Sammendrag	3
1.0 Innledning	5
1.1 Generelt om neonatal sepsis	5
1.2 Tegn og symptomer	5
1.3 Predisponerende årsaker og risikogrupper	6
1.4 Etiologi og patogenese	7
1.5 Forebygging av neonatal sepsis	8
1.6 Diagnostikk	8
1.7 Behandling	13
2.0 Materiale og metode	14
3.0 Resultater	16
4.0 Diskusjon	18
5.0 Konklusjon	20
6.0 Tabeller, figurer og vedlegg	21
7.0 Litteratur	30

Sammendrag

Innledning: Neonatal sepsis defineres som det nyfødte barnets inflammatoriske respons på en alvorlig, systemisk bakteriell infeksjon. Neonatal sepsis forekommer hos 1-10 per 1000 levende fødte i Norge. Mange av symptomene både ved tidlig og sen sepsis er uspesifikke. Eksempler på slike uspesifikke symptomer er blant annet respirasjonsbesvær, lavt blodtrykk, slapphet og dårlig sugesevne. Predisponerende årsaker til neonatal sepsis kan være mange. Tidlig neonatal sepsis skyldes vanligvis bakterier som finnes i fødselskanalen hos moren. Over 50 % av tilfellene skyldes gruppe B-streptokokker (GBS) og E. coli. Sen neonatal sepsis skyldes ofte nosokomiale infeksjoner med gule og hvite stafylokokker, og evt. GBS.

Forebygging av neonatal sepsis har hatt primær fokus på å redusere risikoen for GBS i fødselskanalen hos mødre. Et annet viktig ledd i forebyggingen er å prøve å forhindre at kvinnene føder for tidlig ved hjelp av prenatale intervensjoner. "Gullstandarden" for å diagnostisere neonatal sepsis er dyrkning av blodkultur. Diagnostikken av neonatal sepsis inkluderer røntgenologiske undersøkelser, blodprøver og urinprøver. Neonatal sepsis behandles med bredspektret antibiotika. Understøttende behandling i tillegg til antimikrobiell behandling er viktig. Optimalisering av understøttende behandling omfatter blant annet kontroll og overvåking av sirkulasjon, respirasjon, blodsukker, "syre-base"-verdier etc.

Metode og materiale: Studien er basert på gjennomgang av 133 journaler hvor det var mistanke om neonatal sepsis. Alle disse var innlagt på Nyfødt Intensiv ved Universitetssykehuset Nord-Norge fra 01.12.2002 til 23.11.2005. Hovedkriteriet for prosjektet vårt var at det forelå prøvesvar med hensyn til IL-6 og PCT hos de nyfødte. I tillegg til disse prøvene ble alle journalene gjennomgått i forhold til andre parametre. Vi benyttet et registreringsskjema som vi lagde. Registreringsskjemaet inneholdt ulike variabler som vi ønsket å undersøke i forhold til diagnostisering av neonatal sepsis. Data fra registreringsskjemaene ble analysert i dataprogrammet SPSS versjon 14.0 Vi brukte deskriptive analyser som bl.a. kji-kvadrat-test og t-test for å analysere dataene. Vi har beregnet sensitivitet, spesifisitet og positiv prediktiv verdi for IL-6 og PCT.

Resultater: Nærmere 7 % av de nyfødte fikk påvist positiv blodkultur. Litt over 50 % av de nyfødte var født før uke 37, altså prematur. Tallmaterialet over fødselsvekt viser at denne ikke er normalfordelt. Flere av de nyfødte veide rundt 1000 gram, mens få hadde en fødselsvekt over 5000 gram. Det var 103 mødre som hadde vannavgang mindre enn eller lik 17 timer før fødsel. 12 (12 %) av barna født av mødre i denne gruppen utviklet neonatal sepsis. Det var 19 mødre som hadde vannavgang over eller lik 18 timer før fødsel. 5 (26 %) av barna født av mødre i denne gruppen utviklet neonatal sepsis ($p = 0,003$). 7 av de nyfødte som utviklet

sepsis var født av mødre med vannavgang mindre enn 18 timer før fødsel. Andelen barn med sepsis som hadde IL-6-verdier over 100 pg/ml (10/21) var høyere enn andelen barn som ikke hadde sepsis (20/110), men høye IL-6-verdier ($p = 0,003$). 6 av de 11 barna som fikk sepsis-diagnose hadde forhøyede PCT-verdier. Dette er en signifikant høyere andel enn andelen barn som hadde høye PCT-verdier uten å ha sepsis (5/33, $p = 0,009$).

Sensitiviteten, spesifisiteten og positiv prediktiv verdi var lav for både PCT og IL-6.

1.0 Innledning

1.1 Generelt om neonatal sepsis

Neonatal sepsis opptrer hos nyfødte i løpet av den første levemåned; ofte fødes barnet med infeksjon. Neonatal sepsis defineres som det nyfødte barnets inflammatoriske respons på en alvorlig, systemisk bakteriell infeksjon (Tønnefjord, 2003). Oppvekst av mikrober i blod og evt. spinalvæske kombinert med klinisk bilde er forenlig med systemisk infeksjon. Neonatal sepsis forekommer hos 1-10 per 1000 levendefødte i Norge. Ved Rikshospitalet får ca. 100 barn årlig diagnostisert neonatal sepsis. På UNN har 102 barn fått diagnosen neonatal sepsis i perioden 2004 til 2006. På verdensbasis er sepsis ansvarlig for om lag 300.000 dødsfall. De fleste av disse dødsfallene skjer i utviklingsland, men tilstanden er også et alvorlig problem i den vestlige delen av verden (Rønnestad, 2006). Bakteriell sepsis er en av de største årsakene til sykkelighet og død blant nyfødte (Døllner, 2001).

I litteratur inndeles neonatal sepsis i 2 hovedgrupper: 1) tidlig innsettende (early-onset sepsis) og 2) sen innsettende sepsis (late-onset sepsis).

Tidlig neonatal sepsis er definert ved at den nyfødte utvikler sepsis i løpet av de første 3 dagene (72 timer) etter nedkomst. Man antar at barna som utvikler symptomer så tidlig smittes før eller under fødselen. Smittekilden er ofte en oppadstigende infeksjon med bakterier fra skjeden etter vannavgang hos mor.

Sen sepsis defineres ved at sepsisen opptrer etter at barnet er minst 3 dager (72 timer) gammelt. Den nyfødte har ingen tegn til infeksjon ved fødselen (Clark, 2003). Ved sen sepsis kan det være vanskelig å identifisere smittekilden, men ofte er det nosokomiale infeksjoner (smitte i sykehus). Infeksjonsfokus kan også være vanskelig å finne, ofte er det "bare" en sepsis. Alternativt kan det være meningitt, artritt, osteomyelitt, UVI, pneumoni etc.

1.2 Tegn og symptomer

Mange av symptomene både ved tidlig og sen sepsis er uspesifikke. Eksempler på slike uspesifikke symptomer er respirasjonsbesvær, temperaturlabilitet, lavt blodtrykk, gulping/aspirat, slapphet, dårlig sugreevne, irritabilitet og diaré. I praksis kan det være umulig på klinisk grunnlag å skille neonatal sepsis fra andre vanlige sykdomstilstander som for eksempel RDS, asfyksi, medfødt hjertefeil, hypoglykemi etc.

Ved tidlig innsettende neonatal sepsis er barna ofte kritisk syke ved fødselen, de har lave Apgar skår verdier, er slappe og må ofte gjenopplives. Tiden fra det første subtile tegnet til det nyfødte barnet er kritisk dårlig med respirasjonssvikt og sirkulasjonssvikt kan være meget kort. Dette er årsaken til at neonatal sepsis generelt er en livstruende tilstand og til tross for adekvat behandling er mortaliteten relativt høy. De barna som overlever vil ofte ha stor risiko for ulike sekveler. Mortalitetsratene er høyere ved tidlig enn ved sent innsettende neonatale sepsis.

1.3 Predisponerende årsaker og risikogrupper

Predisponerende årsaker til neonatal sepsis kan være mange og deles inn i 3 hovedgrupper: 1) maternelle, 2) neonatale og 3) behandlingsrelaterte faktorer.

1) Maternelle faktorer:

Hos nyfødte er det særlig visse grupper som har høyere risiko for sepsis enn andre. Barn som er født av mødre med tilstedeværelse av gruppe B-streptokokker (GBS) i fødselskanalen har større risiko for utvikling av neonatal sepsis enn om mor var frisk. Det er påvist at hos mødre som er kolonisert med GBS i fødselskanalen og hvor barnet fødes vaginalt vil ca. 50 % av barna koloniseres under fødselen (Høgåsen, 1997). En langt mindre andel, ca. 1-2 % vil kunne utvikle GBS-sykdom. Langvarig fødselsforløp etter vannavgang hos mor er også en faktor som øker risikoen i forhold til utvikling av neonatal sepsis. Hvis mor har en intrauterin infeksjon (korioamnionitt) gir det også økt risiko for infeksjon hos barnet.

2) Neonatale faktorer:

Produksjonen av granulocytter i beinmargen er nær det maksimale hos friske nyfødte. Det innebærer at det er lav reservekapasitet ved en evt. infeksjon. Lageret av modne granulocytter fra beinmargen som kan frisettes raskt er lite. Granulocytene hos nyfødte har også dårligere evne til å respondere på kjemotaktiske stimuli, adherer til endotelet samt å deformere cellemembranen for å vandre ut i vevet. Alle disse faktorene resulterer i at rekrutteringen av celler til infeksjonsfokuset er langsommere hos nyfødte enn hos voksne.

Premature barn har større risiko for utvikling av neonatal sepsis enn barn født til terminen. Dette skyldes at de har et enda mer umodent cellulært infeksjonsforsvar. Premature

barn har i tillegg lavere konsentrasjoner av antistoffer i blodet. Årsaken til dette er at fosteret får overført antistoffene fra moren i siste del av svangerskapet. Det er bare immunoglobuliner av IgG klasse som kan overføres fra mor til fosteret via placenta. Transporten av IgG aktivt over placenta er maksimal fra ca. uke 32-34. Barn som fødes før uke 32 får derfor lite antistoffer overført og har dermed betydelig reduserte evne til opsonisering og eliminasjon av bakterier.

3) Instrumentelle faktorer:

De nyfødte barna som fødes prematurt må i de aller fleste tilfellene behandles på sykehuset over en forholdsvis lang periode. Barna er ofte intubert og har mange inntavenøse linjer etc. Dette øker risikoen for infeksjon. Behandlingslengden avgjør hvor mye for tidlig de nyfødte fødes. Nosokomiale infeksjoner øker kostnadene av neonatal intensiv behandling og er årsak til flere ukers forlengelse av sykehusoppholdet. Videre forårsaker nosokomiale infeksjoner nesten 50 % av dødsfallene for premature barn som dør etter de to første leveukene (Klingenberg, 2006).

1.4 Etiologi og patogenese

Tidlig neonatal sepsis skyldes vanligvis bakterier som finnes i fødselskanalen hos moren. Over 50 % av tilfellene skyldes GBS og E. coli. Andre bakterier som er forholdsvis vanlige er Listeria, Klebsiella, Pseudomonas og enterokokker.

Sen neonatal sepsis skyldes ofte nosokomiale infeksjoner med gule og hvite stafylokokker, og evt. GBS. Vanlige luftveispatogener som H. Influenza og pneumokokker kan også gi infeksjoner, men dette er sjelden. Det er viktig å være klar over at premature barn som er under langvarig intensiv behandling på sykehus er spesielt utsatt for å få alvorlige infeksjoner. Selv om noen mikrober er langt vanligere enn andre kan i prinsippet alle mikrober gi sepsis. Bakterier er langt vanligere enn andre mikrober. Sepsis forårsaket av sopp/candida forekommer sjelden, og da primært hos ekstremt for tidlig fødte barn med dårlig immunforsvar, og som ofte i tillegg har fått langvarig bredspektret antibiotikabehandling. Etter økende bruk av antibiotika ser man at flere av mikrobenes har utvikler resistens mot ulike antibakterielle legemidler. Følsomheten for antibiotika angis ofte i SIR-systemet; Sensitiv (S), Intermediær (I) og Resistent (R). Flere gram-negative patogener har utviklet multiresistens. Klebsiella spp. har en kromosomal klasse A-beta-laktamase. Det betyr at alle isolater må

oppfattes å være resistente (R) ovenfor aminopenicilliner. E. coli er ofte resistent (R) eller intermediært (I) følsom for ampicillin og cefuroksim (Olsen, 2006).

1.5 Forebygging av neonatal sepsis

Forebygging av neonatal sepsis har hatt primær fokus på å redusere risikoen med GBS i fødselskanalen hos mødre. I USA og enkelte andre land gis ellers friske GBS-positive mødre intrapartum antibiotika profylakse (IAP). Dette har sannsynligvis bidratt til å redusere forekomsten av invasive GBS-infeksjoner i USA. Det har imidlertid vært bekymring for at mye fokus på GBS-risikoen kan være uheldig med hensyn til at man da lettere kan overse andre patogener som også kan gi neonatal sepsis. Amerikanske studier viser at disse bekymringene for det meste er ubegrunnet. Etter at IAP-behandlingen ble startet har tallene på episoder med neonatal sepsis med andre patogener vært uforandret og i noen tilfeller sees en liten reduksjon (Randall, 2005).

Et annet viktig ledd i forebyggingen av neonatal sepsis er å prøve å forhindre at kvinnene føder for tidlig ved hjelp av prenatale intervensjoner. Hensikten med prenatale intervensjoner er å få flest mulig kvinner til å føde så nært opp til terminen som mulig. Prematuritet er som nevnt tidligere en av de viktigste risikofaktorene for utvikling av neonatal sepsis. Utfordringen i dag er at flere infertile par ønsker kunstig befruktning og at sjansen for å få tvillinger med denne metoden er til stede. Tvillingfødsler øker trolig risikoen for prematur fødsel.

En annen viktig, men vanskelig, faktor er at man i dag er blitt i stand til å redde flere premature nyfødte enn tidligere. Mer enn 85 % av premature nyfødte født i uke 25 overlever, men de er helt avhengig av behandling for ikke å dø (Polin, 2003). Disse er i risikogruppen for neonatal sepsis og utvikling av komplikasjoner/sekveler i etterkant dersom de overlever behandlingen.

For å begrense tilfellene av nosokomiale infeksjoner må man ta i bruk ulike tiltak, men den mest effektive strategien vil være å forebygge premature fødsler.

1.6 Diagnostikk

Diagnostikk av neonatal sepsis kan være både vanskelig og utfordrende. Infeksjonen debuterer ofte med systemiske manifestasjoner og infeksjonsfokus kan være vanskelig å

finne. Til tross for dette er det viktig å få en rask diagnose og behandling for best mulig resultat og overlevelse. Anamnese-opptak er alltid viktig for å få god og riktig informasjon. Anamnestiske opplysninger om svangerskapet og fødsel er av stor betydning. I tillegg til anamnesen er også klinisk undersøkelse av stor verdi. Disse kildene til informasjon gir ofte grunnlag for avgjørelsen om det skal startes behandling.

”Gullstandarden” for å diagnostisere neonatal sepsis er blodkultur. I mange tilfeller får man imidlertid ikke oppvekst i blodkultur på tross av infeksjon. Dette skyldes blant annet at det er vanskelig å få tatt et tilstrekkelig volum blod til blodkultur samt at av og til har mødrene på forhånd fått antibiotika, og dette hemmer vekst av bakterier i blodet til barnet (Klingenberg, 2006). Positiv blodkultur påvises bare hos et mindre tall av de nyfødte med neonatal sepsis ved Rikshospitalet og UNN (Rønnestad, 2006 og tall fra Nyfødt Intensiv UNN).

Undersøkelse av spinalvæske kan utføres hvis man har indikasjoner på neonatal sepsis og hvis barnet vurderes å tåle spinalpunksjon godt. Ved sepsisdebut etter noen døgn bør spinalpunksjon alltid utføres. Ved positiv blodkultur, spesielt *E. coli* og GBS og ved uforklarlig CRP-stigning, bør spinalpunksjon utføres selv etter 2-3 dagers antibiotikabehandling. PCR av spinalvæske kan også benyttes til å påvise bakterielt agens i spesielle tilfeller.

Diagnostikken av neonatal sepsis inkluderer ellers røntgenologiske undersøkelser, urinprøver og frem for alt supplerende blodprøver.

1. Rtg: Rutinemessig taes det rtg. thorax ved mistanke om infeksjon/sepsis. Rtg brukes for å utelukke infiltrater på lungene.
2. Urinprøver: Prøvetaking av GBS-antigen i urin kan være et nyttig supplement i diagnostiseringen av neonatal sepsis. Verdi av denne prøven har vært omstritt pga både falsk positive og negative prøver. Den kan likevel være nyttig i diagnostikken ved negativ blodkultur. GBS-antigen tas en del steder rutinemessig av alle nyfødte før oppstart med antibiotikabehandling (Ng PC, 2003).
3. Blodprøver: Det finnes ingen test som med full sikkerhet kan bekrefte eller avkrefte en mistanke om neonatal sepsis. Tradisjonelt har man brukt hematologiske prøver og de siste 20 årene også CRP. I de siste 10 årene har det også vært mange rapporter om nye infeksjonsmarkører.

Ved mistanke om neonatal sepsis tar man vanligvis i tillegg til blodkultur følgende blodprøver: Hb, hvite, trombocytter, nøytrofile, CRP og blodgass. Nyere infeksjonsmarkører, som noen plasser brukes ved mistanke om sepsis er: Interleukin 6 (IL-6), Interleukin 8 (IL-8) og Procalcitonin (PCT).

A. Hematologiske prøver omfatter total antall hvite blodceller, nøytrofile granulocytter og trombocytter. Disse har alle vide normalområder og er dermed relativt uspesifikke prøver. Lave verdier av hvite blodceller eller nøytrofile granulocytter tyder på infeksjon.

Referanseverdier:

Alder	1-3 døgn	> 3 døgn
Hvite	10-30	5-20
Nøytrofile		
0-6 timer	3,6-10,0	
12 timer	7,2-15,0	1,8-7,2
48 timer	3,6-10,0	
Tr.cyt	100-300	100-300

B. C-reaktivt protein (CRP) er et akutfaseprotein og en god markør for om det er en bakteriell infeksjon i kroppen. CRP dannes av hepatocytene i leveren som en respons på interleukin 6 (IL-6). Det som er viktig å tenke på i forhold til CRP i diagnostisk øyemed er at verdien kan være normal tidlig i forløpet. Økningen kommer først 6-12 timer etter at infeksjonsprosessen har startet. Siden CRP har denne forsinkelsen med hensyn til økningen etter at en infeksjonsprosess har startet vil ikke CRP-måling alene verken være en god eller tidlig markør i diagnostikken av neonatal sepsis (Klingenberg, 2006). Det er derfor viktig å utføre gjentatte CRP-målinger for å følge med på utviklingen, samt å se effekten av igangsatt behandling og evt. behandlingssvikt.

C. Procalcitonin (PCT) er et protein som normalt omdannes til kalsitonin intracellulært. Ved alvorlige infeksjoner forårsaket av bakterier, sopp eller parasitter kan man se en markant økning av PCT ekstracellulært. Mekanismen for dette og hvilke celler som lager PCT ekstracellulært er usikkert. Ved virus infeksjoner øker PCT lite eller ingen ting. Det er derfor hovedsakelig ved mistanke om alvorlig bakteriell infeksjon at det er grunn til å teste PCT-verdier. Ved bakterielle infeksjoner synes PCT å ha bedre sensitivitet og spesifisitet enn CRP

(Klingenberg, 2006). PCT stiger raskere enn CRP ved akutt infeksjon og faller raskere ved påbegynt antibiotikabehandling. Referanseområde for PCT i serum hos friske er < 0,1 ng/ml. PCT > 5 ng/ml gir mistanke om systemisk infeksjon. Når man skal vurdere PCT er det viktig å vite at referanseverdier endres i de første to levedøgnene. Tabellen under viser hvordan referanseverdiene endres.

Alder (timer)	PCT ng/ml
0-6	2
6-12	8
12-18	15
18-30	21
30-36	15
36-42	8
42-48	2

D. Cytokiner, som for eksempel ulike interleukiner, vil stige relativt raskt når det pågår en infeksjon i kroppen. Cytokiner er lavmolekylære proteiner eller glykoproteiner som virker som kjemiske kommunikasjonsmidler mellom cellene (Rossum, 2004). Det er aktiverte makrofager og monocytter som produserer cytokiner som bl.a. IL-6 og IL-8. IL-6 er et viktig cytokin i den tidlige responsen av infeksjoner. IL-6 er et sentralt interleukin ved induksjon av akutfaseresponsen (Ng PC, 2003). IL-6 stimulerer hepatocytene til en økning av produksjon og utskillelse av CRP og andre akutfasereaktanter. IL-6 fra navlesnoren har vært brukt som en sensitiv markør i diagnostiseringen av tidlig innsettende neonatal sepsis. I starten av infeksjon (før 24 timer ut i forløpet) har IL-6 høyest sensitivitet (89 %) samt en negativ prediktiv verdi på 91 % sammenlignet med andre biokjemiske markører inkludert CRP (Ng PC, 2004). IL-6 nivåene øker både i morens serum og i navlesnorsblod til nyfødte som utvikler tidlig neonatal sepsis (Randall, 2005).

IL-6 er også beskrevet som en diagnostisk markør i forhold til nosokomial neonatal sepsis (sent innsettende sepsis) hos premature barn (Ng PC, 2004). Likevel er det viktig å være klar over at IL-6 har en kort halveringstid i plasma og at det derfor bør kombineres med andre infeksjonsparametere. Sensitiviteten til IL-6 går betydelig ned tidlig utover i forløpet. Fra 24-48 timer etter debut av symptomer på sepsis angis det at sensitiviteten synker fra 67 % til 58 % (Ng PC, 2004).

IL-8 produseres av makrofager og flere andre celler som for eksempel epiteliale celler. Endoteliale celler har store vesikler hvor de lagrer IL-8. IL-8 har sin virkning ved at de mobiliserer og aktiverer nøytrofil granulocytter. IL-8 påvirker også T-cellene. IL-8 har en

relativt lik kinetikk som IL-6, dvs. stiger raskt ved en bakteriell infeksjon. I en del studier har IL-8 hatt tilsvarende sensitivitet og spesifisitet som IL-6 ved diagnostikk av neonatal sepsis.

Diagnostiske testegenskaper:

For å kunne vurdere nytten av en diagnostisk test, som for eksempel IL-6 og PCT, må man undersøke testens egenskaper. Definisjon på sensitiviteten er testens evne til å plukke ut de som faktisk er syke. Definisjonene på spesifisiteten er testens evne til å plukke ut de som faktisk er friske. Dette er illustrert i tabellen under.

		Syke	Friske	
Test	Positiv	A (SP)	B (FP)	PPV
	Negativ	C (FN)	D (SN)	NPV

$$\text{Sensitiviteten} = \frac{\text{SP}}{\text{SP} + \text{FN}}$$

$$\text{Spesifisiteten} = \frac{\text{SN}}{\text{SN} + \text{FP}}$$

SP = sann positive

SN = sann negative

FP = falsk positive

FN = falsk negative

Prediktiv verdi

Definisjonen på **positiv prediktiv verdi (PPV)** er sannsynligheten for at en person med positiv test har sykdommen det testes på.

Definisjonen på **negativ prediktiv verdi (NPV)** er sannsynligheten for at en person med negativ test ikke har sykdommen det testes på.

$$\text{PPV} = \frac{\text{SP}}{\text{SP} + \text{FP}}$$

$$\text{NPV} = \frac{\text{SN}}{\text{FN} + \text{SN}}$$

1.7 Behandling

I nyfødt-perioden kan diagnostikken av neonatal sepsis være vanskelig, og dette medfører at behandling med bredspektret antibiotika ofte blir startet før infeksjonen er verifisert så lenge det foreligger klinisk mistanke. Empirisk antibiotikabehandling ved neonatal tidlig/sen sepsis er på UNN (Metodebok i Nyfødtmedisin, UNN)

- Tidlig sepsis (0-72 timer): Ampicillin og gentamicin
- Sen sepsis (> 72 timer): Ampicillin eller kloxacillin og gentamicin.

Hvis pasienten har eller nylig har hatt inneliggende navlevenekateter/CVK eller har hudsår/abscesser eller tegn på navleinfeksjon gis primært kloxacillin i stedet for ampicillin. Dette fordi ovennevnte risikofaktorer/symptomer gir økt risiko for at infeksjonen er forårsaket av stafylokokker (hvite eller gule), og da vil kloxacillin gi bedre dekning enn ampicillin. Kombinasjon med gentamicin opprettholdes for dekning av gram negative bakterier. Kloxacillin vil for øvrig også dekke mot streptokokker, om enn ikke fullt så bra som ampicillin. Alternativ sepsisbehandling ved alvorlig asfyksi/nyrepåvirkning vil være Cefotaksim. Dersom ikke infeksjonsmistanken kan bekreftes bakteriologisk eller sannsynliggjøres ved hjelp av andre undersøkelser bør antibiotika seponeres etter 2-3 døgn. ”Trinnvis” seponering av antibiotika i fravær av en spesifikk mikrobiologisk diagnose er ikke rasjonelt, og dette frarådes derfor. Neonatal sepsis behandles vanligvis i 5-10 døgn. Behandlingen kan sannsynligvis trygt seponeres når CRP er normalisert. Se vedlagt tabell over veiledende i.v dosering av antibiotika ved sepsis/meningitt (Metodebok i Nyfødtmedisin, UNN).

Understøttende behandling i tillegg til antimikrobiell behandling er viktig. Optimalisering av understøttende behandling omfatter kontroll og overvåking av eksempelvis sirkulasjon, respirasjon, blodsukker, syre-base-verdier etc. I forhold til respirasjon er oksygentilførsel evt. respiratorbehandling viktig for å sikre tilfredsstillende oksygenering til vevene. Intravenøs tilgang hvor man kan gi elektrolytter og evt. blodprodukter må sikres om nødvendig. Det er også viktig å overvåke de nyfødte i forhold til sirkulasjon. Noen barn må ha behandling med vasoaktive substanser for å opprettholde adekvat blodtrykk.

Det finnes flere teorier på potensiell tilleggsbehandling ved neonatal sepsis. Immunglobuliner intravenøst har vært forsøkt gitt både profylaktisk og som terapi til premature samt nyfødte født til terminen. Resultater fra flere store studier angående forebyggende immunglobulinbehandling intravenøst viser ingen reduksjon i forhold til

forekomsten av sepsis i første levemåned. Samtidig er det flere små studier som antyder at immunoglobuliner terapeutisk øker overlevelsen ved etablert neonatal sepsis, men effekten synes å være liten.

2.0 Materiale og metode

Opgaven baserer seg på en systematisk gjennomgang av journaler til nyfødte barn med mistanke om neonatal sepsis. Opgaven inkluderer barn med mistanke om neonatal sepsis innlagt på Nyfødt Intensiv ved Universitetssykehuset Nord-Norge fra 01.12.2002 til 23.11.2005 og som fikk målt PCT og/eller IL-6 som ledd i diagnostikk av sepsis.

Totalt er 133 pasienter inkludert, men vi har registrert 136 episoder av infeksjoner. Grunnen til dette er at vi har noen barn som har hatt flere infeksjonsepisoder. De dette gjelder har bare blitt registrert som én pasient, men som flere episoder. Dette går frem av registreringskjemaene. Fire av pasientene er senere ekskludert fra oppgaven på grunn av at de ikke ga den informasjonen som vi hadde satt som kriterium for å kunne være med i prosjektet. Hovedkriteriet var at det forelå prøvesvar på enten til IL-6 og/eller PCT. I tillegg til disse prøvene ble alle journalene gjennomgått i forhold til andre parametre. De ulike parametrene som ble ført opp i registreringskjemaet var bl.a. gestasjonsalder, fødselsvekt, om mor hadde tegn til infeksjoner, symptomer, hvor lenge symptomene hadde vedvart, CRP, hvite, trombocytter og om barnet hadde fått påvist sepsis. Etter at alle de 133 journalene var gjennomgått ble den nødvendige informasjonen fra journalene registrert i et skjema. Vi definerte følgende inndeling av neonatal sepsis:

1. Sepsis – pos. blodkultur
2. Sepsis – neg. blodkultur, men CRP > 100 + ”sikker” klinikk og > 5 d antibiotika
3. Sannsynlig sepsis: Klinikk som kan være forenlig med infeksjon +
 - CRP > 30 mg/l
 - Minst 5 dagers antibiotikabehandling
 - Utelukke annen mulig årsak: Mekoniumaspirasjon, vevstraume (operasjon), fraktur, hjerneblødning, hjerneinfarkt, pneumothorax, NEC etc.
4. Ikke sepsis: Alle andre

(Registreringskjema Vedlegg 1)

Registreringsskjemaet ble utformet i samråd med veilederen av prosjektet. De første 59 journalene ble delvis gjennomgått og registrert av en annen person som overlot prosjektet videre til meg. Prosjektet har hele tiden vært veiledet av samme veileder.

Registreringsskjemaet inneholder variabler som vi ønsket å undersøke i forhold til diagnostisering av neonatal sepsis. Vi benyttet først et registreringsskjema i papirform i stedet for å punche opplysningene direkte inn i en database fra journalene. Dette medførte at vi kunne gjøre ferdig gjennomgangen av journalene og kunne da bare forholde oss til registreringsskjemaene. I tillegg mener vi at man kan redusere eventuelle punchefeil med å dobbeltregistrere opplysningene på denne måten.

Siden vårt prosjekt strekker seg over en tid med omlegging fra papirjournal til datajournal ved Universitetssykehuset Nord-Norge var det også nødvendig å benytte informasjon fra datajournaler i DIPS.

Journalgjennomgangen og registreringen ble utført høsten 2005 samt valgfri perioden på 4.året og våren 2006. Registreringsskjemaene ble punchet inn og analysert i dataprogrammet SPSS versjon 14.0. Databasen i SPSS ble dobbeltsjekket for å avdekke evt. feilpunching.

Statistiske metoder:

Vi har beregnet sensitivitet, spesifisitet og positiv prediktiv verdi av IL-6 og PCT ved neonatal sepsis (inkludert alle 3 gruppene). Vi brukte kji kvadrat-test, T-test og Mann-Whitney rangsumtest i sammenligningen av grupper med og uten sepsis. Vi definerte $p < 0,05$ som statistisk signifikansnivå.

3.0 Resultater

Blodkultur (Tabell 1).

I studien hadde vi totalt 136 episoder hvor det har vært mistenkt neonatal sepsis hos nyfødte. Av disse har vi konkludert med at det i 114 episoder (84 %) ikke var noen infeksjon.

Prematuritet og fødselsvekt (Tabell 2 og 3, figur 4).

Fordeling av fødselsvekt og gestasjonsalder i materialet er vist i tabell 2 og 3. Litt over 50 % av de nyfødte var født før uke 37, per definisjon for tidlig fødsel (prematuritet). Tallmaterialet over fødselsvekt viser at denne ikke er normalfordelt. Mer enn 20 av de nyfødte veide rundt 1000 gram, mens få hadde en fødselsvekt over 5000 gram (N = 136).

Vannavgang (Tabell 4 og Figur 1 og 2).

Det var 103 mødre som hadde vannavgang mindre enn eller lik 17 timer før fødsel. 12 (12 %) av barna født av mødre i denne gruppen utviklet neonatal sepsis (alle former). Det var 19 mødre som hadde vannavgang over eller lik 18 timer før fødsel. 5 (26 %) av barna født av mødre i denne gruppen utviklet neonatal sepsis (alle former) ($p = 0,003$). Figur 2 viser imidlertid at alle de 7 nyfødte som hadde blodkultur bekreftet sepsis var født av mødre med vannavgang < 18 timer før fødsel.

Målinger av CRP og PCT hos nyfødte inndelt i grupper etter IL-6-nivå (Tabell 5).

Tabell 5 viser CRP- og PCT-verdier hos barn med IL-6-verdier som vi har definert som normale ($IL-6 < 20$ pg/ml), moderat forhøyet ($20-100$ pg/ml) og klart forhøyet (>100 pg/ml).

Tendensen for CRP målt til ulike tidspunkt er at verdien øker med økende IL-6-verdi. Max CRP-verdi var henholdsvis 17 mg/l, 27 mg/l og 45 mg/l i gruppe 1, 2 og 3. Resultatet for PCT viste samme tendens. PCT-verdiene økte fra 3.6 ng/ml i gruppe 1 til 11.6 ng/ml i gruppe 3.

Gjennomsnittsverdier for de ulike infeksjonsparametrene for nyfødte med og uten neonatal sepsis (Tabell 6).

Gjennomsnittsverdien for IL-6 hos nyfødte som fikk infeksjon var 184,3 pg/ml. Dette er signifikant høyere enn hos de som ikke hadde infeksjon (96,2 pg/ml; $p = 0,005$). I gruppen

som utviklet infeksjon var gjennomsnittsverdien for PCT 6,6 ng/ml. Mean PCT-verdi var 6,5 ng/ml for de som ikke fikk infeksjon ($p = 0,284$). Resultatet viser for øvrig at det ikke var signifikant forskjell på gruppene med eller uten infeksjon når det gjelder gjennomsnittsverdier for hvite blodceller og trombocytter. P-verdiene var henholdsvis 0,448 og 0,695.

Fordeling av mødre etter tilstedeværelse eller fravær av infeksjonsmistanke (Figur 3).

26 % av mødrene hadde infeksjon eller mistanke om infeksjon før eller under fødselen.

Sammenheng mellom IL-6-verdi og forekomst av sepsis (Figur 5).

Vi delte IL-6 de nyfødte opp i 2 grupper. Den ene gruppen hadde IL-6 verdier under 100 pg/ml, den andre hadde IL-6 verdier over eller lik 100 pg/ml. Vi sammenlignet så disse gruppene med tanke på om barna fikk diagnosen sepsis (alle former) eller ikke sepsis. Andelen barn med sepsis som hadde IL-6-verdier over 100 pg/ml (10/21) var høyere enn andelen barn som ikke hadde sepsis (20/110), men høye IL-6-verdier ($p = 0,003$).

Sammenligning av PCT og sepsis (Figur 6).

Siden PCT-verdiene normalt kan forandre seg de 2 første levedøgnene valgte vi å se på barna som hadde testet PCT etter dette. $PCT > 2,0$ ng/ml ble definert som forhøyet verdi.

Vi delte inn materialet i to; den ene gruppen som fikk en sepsis-diagnose ($n = 11$) og den andre gruppen som ikke fikk en sepsis-diagnose ($n = 33$). 6 av 11 barn med sepsis hadde forhøyet PCT-verdier. Dette er signifikant høyere andel enn andelen barn med høye PCT-verdier uten sepsis (5/33), $p = 0,009$.

Sensitivitet, spesifisitet og PPV for IL-6 og PCT (Tabell 7 og 8).

	PCT	IL-6
Sensitivitet	0,55	0,48
Spesifisitet	0,85	0,82
Positiv prediktiv verdi	0,55	0,34

4.0 Diskusjon

Blodkultur

Flere studier har beskrevet at mange nyfødte barn kan ha negative blodkulturer på tross av god effekt av antibiotikabehandling, positive laboratoriesvar på ulike infeksjonsmarkører og klinikk som tyder på neonatal sepsis (Franz, 1999; Clark, 2003). I vårt materiale fant vi at et fåtall, ca.7 %, av alle med mistanke om neonatal sepsis hadde positiv blodkultur. Det er langt fra uvanlig at bare 5-10 % av de med mistanke om sepsis har positiv blodkultur. Tallene våre er i tråd med andre undersøkelser (Franz, 1999).

Prematuritet

I innledningen ble det påpekt at premature nyfødte er mer utsatt for å utvikle neonatal sepsis enn andre nyfødte. I vårt materiale var over 50 % av de nyfødte premature. Ca. 7 % av levendefødte barn i Norge fødes for tidlig, og andelen har vært svakt økende de siste årene (Markestad, 2003). Siden ca. 50 % av de inkluderte nyfødte i vårt materiale var født prematurt, sammenlignet med 7 % av alle barn på landsbasis forteller dette at det er en betydelig overhyppighet av mistanke om sepsis hos de premature nyfødte. Det er likevel ikke en høyere andel av de premature som får bekreftet mistanken om neonatal sepsis i forhold til de fullbårne nyfødte. En mulig årsak til dette kan være at symptomene på neonatal sepsis hos premature er enda mer uspesifikke enn hos fullbårne nyfødte. Årsakene til prematuritet kan være mange. Dette har vi ikke sett nærmere på i vårt prosjekt.

Vannavgang og infeksjon hos mor

Langvarig vannavgang er en risikofaktor for at barnet skal utsettes for kolonisering av GBS og evt. utvikle tidlig innsettende sepsis. Resultatet vårt viser at ca.15 % av kvinnene hadde langvarig vannavgang (> 18 timer før fødsel). Vi fant at det kunne være en sammenheng mellom langvarig vannavgang og utvikling av neonatal sepsis. Likevel er det forholdsvis mange av mødrene som har langvarig vannavgang uten at de nyfødte utvikler neonatal sepsis.

Diagnostiske testegenskaper; PCT og IL-6

I utvelgelsen av datamaterialet satte vi som hovedkriterium at det i de episodene hvor man mistenkte neonatal sepsis hadde blitt målt PCT og/eller IL-6 som ledd i diagnostikken.

Ikke alle de nyfødte hadde fått tatt begge disse analysene, men ved alle episodene var minst en av disse analysene utført. Generelt tilstreber man å få en så høy sensitivitet og spesifisitet som mulig, men ofte vil den ene av disse faktorene gå på bekostning av den andre. Vi fant ut at det var en signifikant høyere andel barn med høye PCT-verdier i gruppen med sepsis sammenlignet med barna uten sepsis ($p = 0,009$). Til tross for dette var sensitiviteten for PCT lav (0,55). Spesifisiteten var noe høyere, men også denne var forholdsvis lav (0,85). Forholdsvis lav sensitivitet og spesifisitet gjør det vanskelig å kunne stole bare på PCT i forhold til diagnostikken av neonatal sepsis. Positiv prediktiv verdi for PCT var 0,55. Det betyr at 55 av 100 nyfødte som har positiv PCT er sanne positive for sepsis. En slik lav PPV sier også at det er mange som er falsk positive. Resultatene våre tyder på at reliabiliteten til PCT alene ikke kan brukes i diagnostikken av neonatal sepsis.

Vi fant en statistisk signifikant høyere IL-6-verdi hos de med sepsis versus de barna som ikke hadde sepsis ($p = 0,003$). Sensitiviteten ble beregnet til 0,48. Denne lave verdien betyr at testing av IL-6-nivået alene ikke gir noe svar på om det foreligger neonatal sepsis eller ikke. Spesifisiteten for IL-6 var på 0,82. Denne er også forholdsvis lav. Positiv prediktiv verdi for IL-6 var på 0,34. Dette betyr at man ikke alene kan stole på at nyfødte med høye IL-6 verdier har neonatal sepsis.

Generelt viser resultatet at sensitivitet, spesifisitet og positiv prediktiv verdi både for PCT og IL-6 er for lave til at man alene kan stole på i forhold til diagnostiseringen av neonatal sepsis. Dette betyr likevel ikke at de ikke er viktige markører sammen med andre infeksjonsparametre.

Håpet er å kunne finne tester som har akseptabel høy sensitivitet og spesifisitet for neonatal sepsis. PCT og IL-6 som infeksjonsmarkører har fått viet en del plass i en rekke artikler de siste årene med hensyn til diagnostisering av neonatal sepsis. Flere studier tyder på at det er behov for mer forskning på området. Resultatene fra vårt materiale støtter opp om dette.

CRP

Det kan se ut til at CRP har en tendens til å øke i takt med IL-6-nivået (tabell 5). Høye CRP verdier taler for at det er en bakteriell infeksjon i kroppen, men vi kan ikke konkludere med at høye verdier alene er ensbetydende med utvikling av neonatal sepsis. Resultatet vårt tyder på at CRP sammen med andre infeksjonsparametre kan være nyttig som infeksjonsmarkør. Dette er i samsvar med tidligere undersøkelser på dette feltet (Döllner, 1997).

Feilkilder/ svakheter ved datasamlingen

Den største svakheten med studien vår har vært at materialet er lite med få ”ekte” infeksjonsepisoder. Det har også vært et inhomogent materiale med både premature barn og barn født til termin, og tidlig og sen sepsis.

Vi har benyttet en retrospektiv studiedesign i form av journalgjennomgang. Siden vi har brukt en retrospektiv studiedesign har vi ikke systematisk fått registrert alle ønskede data. Vi har derfor prøvd å finne flest mulig av våre variabler i forhold til registreringsskjemaet med å lete i journaler både i papirform og på DIPS. Ikke alle pasientene hadde fått målt alle variablene vi ønsket å undersøke.

5.0 Konklusjon

Vi fant at et mindretall av alle med mistanke om neonatal sepsis hadde positiv blodkultur. Det er ikke uvanlig at blodkultur-svarene er negative ved neonatal sepsis. Det er en betydelig overhyppighet av mistanke om sepsis hos de premature nyfødte.

Vi fant at det kan være en sammenheng mellom langvarig vannavgang og utvikling av neonatal sepsis, men vi har ikke entydige resultater på dette feltet. Man kan ikke alene stole på at høye IL-6-verdier hos nyfødte er en sikker markør på neonatal sepsis. Det samme gjelder for PCT. Sammen med andre infeksjonsparametre kan CRP være nyttig som infeksjonsmarkør. Mange av våre resultater er forenelig med tidligere studier på neonatal sepsis.

6.0 Tabeller, figurer og vedlegg

Tabell 1: Oversikt over blodkultursvar.

	Frekvens	%
Sepsis - pos blodkultur	9	6.6
Sepsis - neg blodkultur	6	4.4
Sannsynlig sepsis	6	4.4
Ingen sepsis	114	83.8
Totalt	135	99.3
Mangler	1	0.7
Totalt	136	100.0

Tabell 2: Oversikt over gestasjonsalder og fødselsvekt

	Median	Inter kvartil spredning (IQR)	Range
Fødselsvekt (gram)	2735	1374 - 3690	450 - 5470
Gestasjonsalder (uker)	36	29 - 40	23 - 42

Tabell 3: Oversikt over gestasjonsalder i vårt materiale.

Uke	Frekvens	%
23-24	8	5.8
25-26	12	8.8
27-28	6	4.4
29-32	21	15.5
33-36	23	16.9
≥ 37	66	48.6
Totalt	136	100

Tabell 4: Sammenheng mellom vannavgang og utvikling av neonatal sepsis (N= 122).

	Infeksjon	Ingen infeksjon	Totalt
Vannavgang < 18 t	12	91	103
Vannavgang \geq 18 t	5	14	19

Tabell 5: Målinger av CRP og PCT hos pasienter inndelt i grupper etter IL-6-nivå.

	IL-6 < 20 pg/ml (gruppe 1)	IL-6 20-100 pg/ml (gruppe 2)	IL-6 > 100 pg/ml (gruppe 3)
Mean CRP (mg/l) tatt samtidig med PCT/IL6	14	26	24
Mean CRP (mg/l) tatt etter ca. 24 timer	9	21	37
Mean CRP (mg/l) tatt etter ca. 48 timer	11	7	26
Max CRP (mg/l)	17	27	45
PCT (ng/ml)	3,6	8,1	11,6

Tabell 6: Gjennomsnittsverdier for de ulike infeksjonsparametrene for nyfødte med og uten neonatal sepsis.

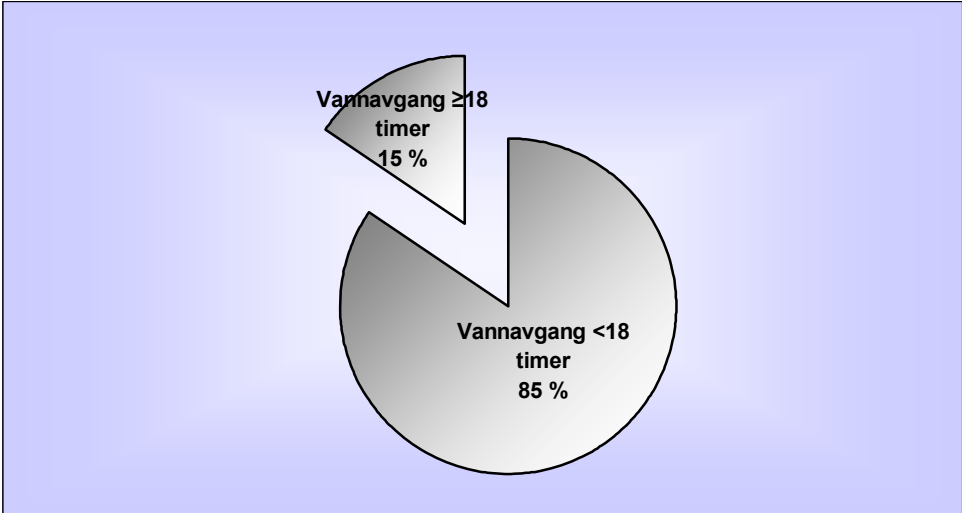
	Infeksjon (N = 21)	Ikke infeksjon (N = 114)	P-verdi
Mean IL-6 (pg/ml)	184,3	96,2	0,005
Mean PCT (ng/ml)	6,6	6,5	0,284
Mean Hvite	14,1	15,5	0,448
Mean Trombocytter	211	221	0,695
Mean CRP (mg/l) ved oppstart	66	11	< 0,001
Mean CRP (mg/l) 24 t	59	11	< 0,001
Mean CRP (mg/l) 48 t	45	8	< 0,001
Mean max verdi for CRP (mg/l)	89	14	< 0,001

Tabell 7: Tabell for beregning av sensitivitet, spesifisitet og positiv prediktiv verdi for PCT.

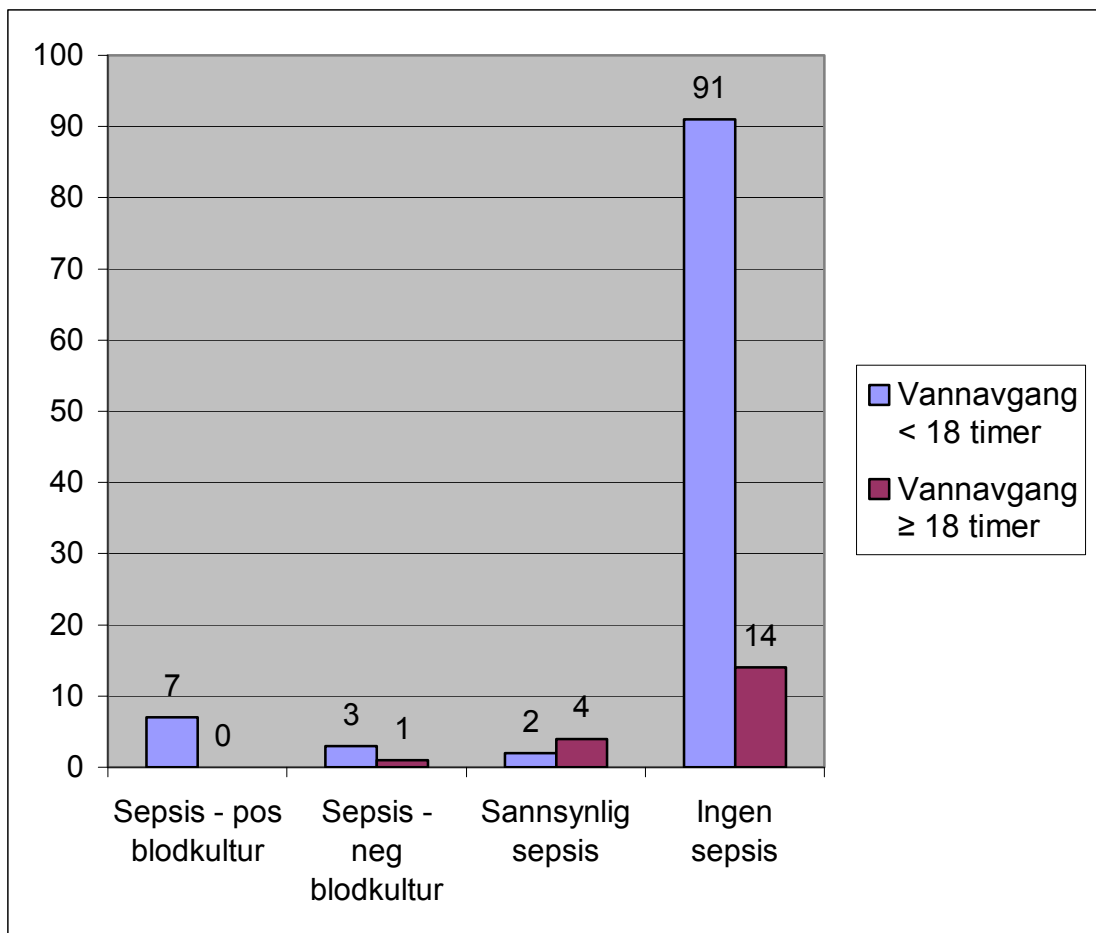
		Neonatal sepsis	
		Ja	Nei
Test	Positiv PCT $\geq 2,0$ ng/ml.	6 (SP)	5 (FP)
	Negativ PCT $< 2,0$ ng/ml.	5 (FN)	28 (SN)

Tabell 8: Tabell for beregning av sensitivitet, spesifisitet og positiv prediktiv verdi for IL-6.

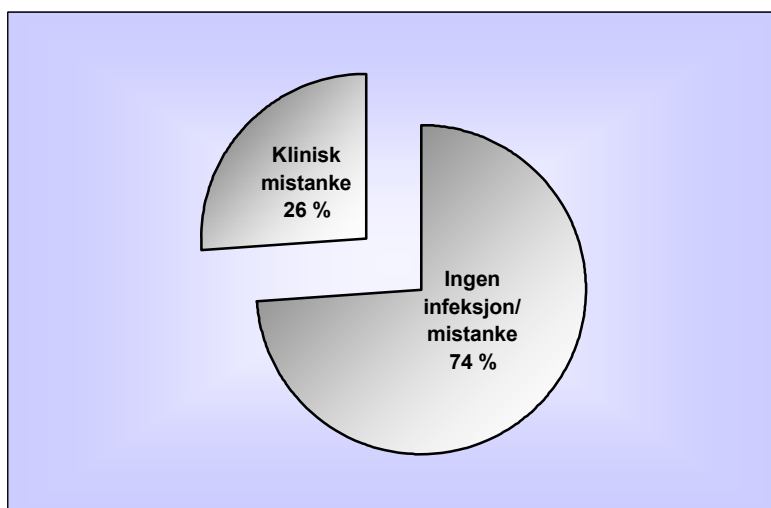
		Neonatal sepsis	
		Ja	Nei
Test	Positiv IL6 ≥ 100 pg/ml	10 (SP)	20 (FP)
	Negativ IL6 < 100 pg/ml	11 (FN)	90 (SN)



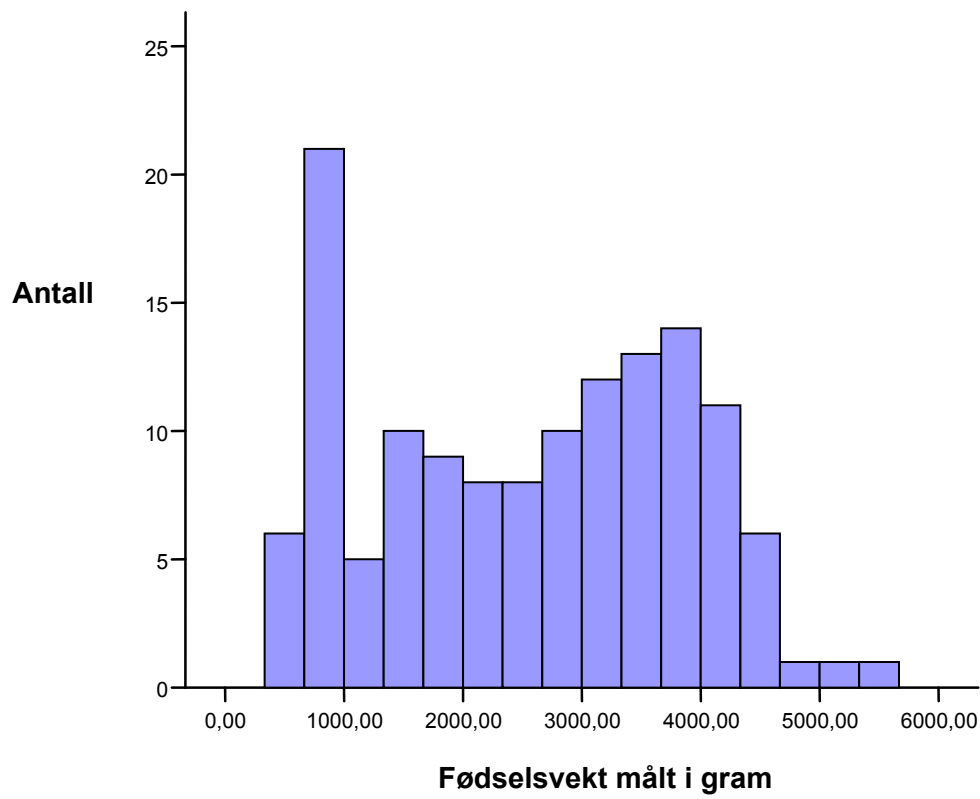
Figur 1: Fordeling av mødre etter tid mellom vannavgang og fødsel (N = 123).



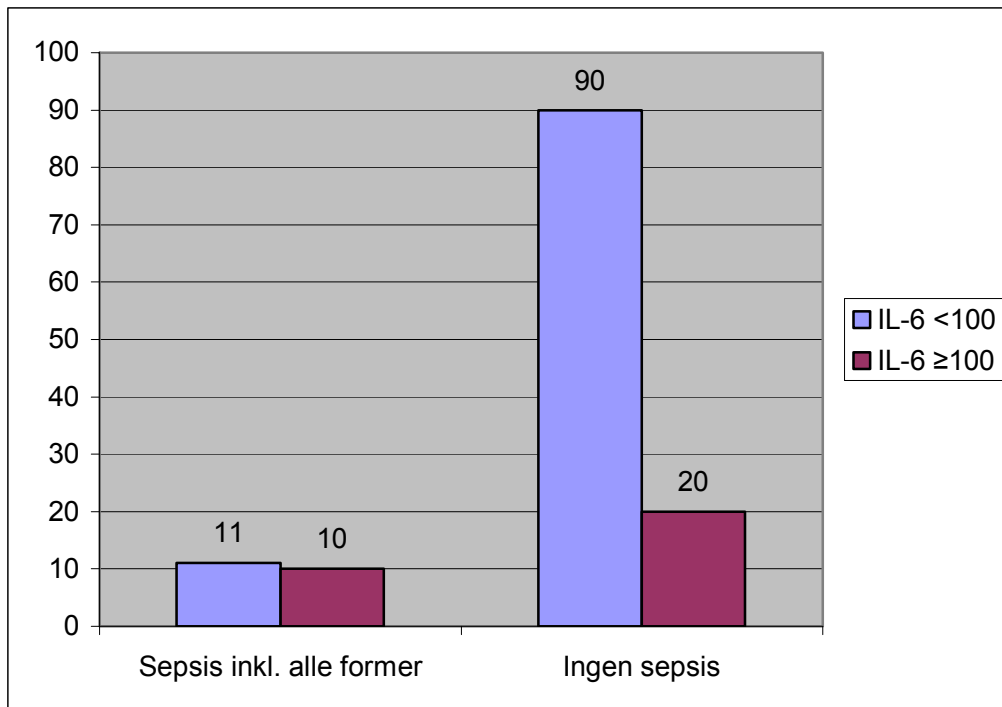
Figur 2: Sammenheng mellom vannavgang og utvikling av neonatal sepsis vist som antall nyfødte fordelt etter sepsis-diagnose og etter tid for vannavgang hos mor (N = 123).



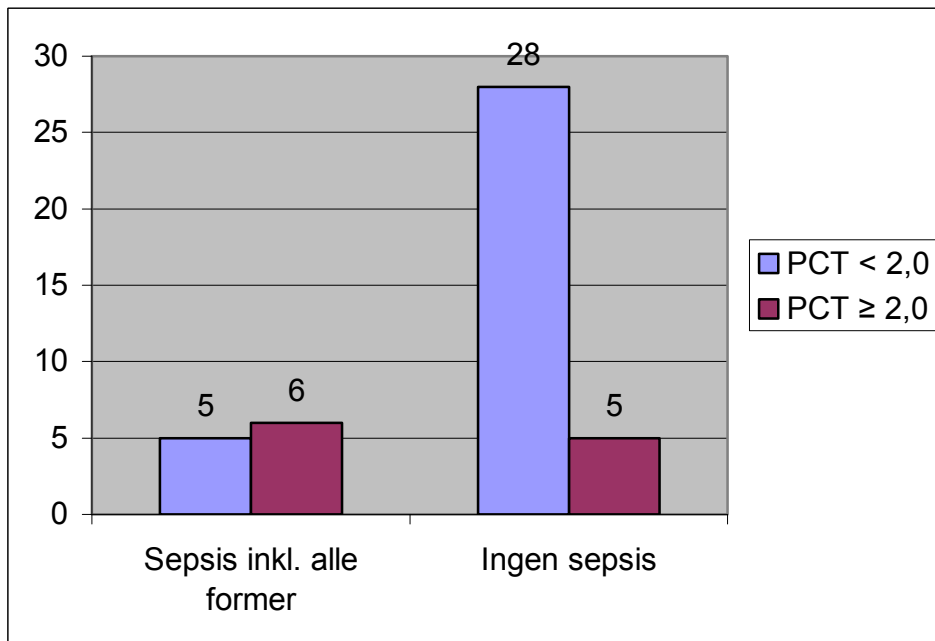
Figur 3: Fordeling av mødre etter tilstedeværelse eller fravær av infeksjonsmistanke (N = 134).



Figur 4: Fordeling av fødselsvekt hos barn i materialet vårt.



Figur 5: Sammenligning av IL-6 nivå i forhold til tilstedeværelse eller fravær av neonatal sepsis



Figur 6: Sammenligning av PCT målt etter 2. levedøgn i forhold til tilstedeværelse eller fravær av sepsis.

Vedlegg 1: Registreringsskjema for infeksjonsmarkører i diagnostikk av neonatal sepsis.

1. Pasient ID:
2. Infeksjonsepisode (nr):
3. Gestasjonsalder (uker):
4. Fødselsvekt (g):
5. Infeksjon mor; klinisk mistanke: JA NEI
6. Vannavgang før fødsel i timer:
7. Alder i dager ved prøvetidspunkt:
8. Rapportert symptomer, hvor lenge (timer): Ingen 0-12 12-24 24-48 > 48
9. Hvilke symptomer?
10. Procalcitonin
11. Interleukin 6
12. CRP tatt samtidig med PCT/IL6
13. Hvite tatt sammen med IL-6 og PCT.
14. Trombocytter tatt sammen med IL-6 og PCT.
15. CRP tatt ca 24 (18-30) timer etter 1. prøve
16. CRP tatt ca 48 (40-56) timer etter 1. prøve
17. Max CRP:
18. Infeksjon
 1. Sepsis – pos. blodkultur
 2. Sepsis – neg. blodkultur, men CRP > 100 + ”sikker” klinikk og > 5 d antibiotika
 3. Sannsynlig sepsis: Klinikk som kan være forenlig med infeksjon +
 - CRP > 30 mg/l
 - Minst 5 dagers antibiotikabehandling
 - Utelukke annen mulig årsak: Mekoniumaspirasjon, vevstraume (operasjon), fraktur, hjerneblødning, hjerneinfarkt, pneumothorax, NEC etc.
 4. Ikke sepsis: Alle andre
19. Sepsis, hvilken bakterie:
20. Hvor mange dager antibiotika:
21. Død av sepsis (dvs. innen 14 dager etter symptomdebut): JA NEI

Vedlegg 2: Veiledende i.v dosering av antibiotika ved sepsis/meningitt (Metodebok i Nyfødttmedisin, UNN).

Ampicillin (Pentrexyl®) (gis som støt)	Initialdose til alle: 100 mg/kg Vedlikeholdsdosering sepsis: 0-7 dager 50 mg/kg x 2 > 7 dager 50 mg/kg x 3 Dobbel dose (100 mg/kg) ved meningitt/alvorlig GBS-sepsis Ved PMA > 45 uker: Dosering 4 ganger i døgnet	
Gentamicin (Gensumycin) Netilmicin (Netilyn®) 1 (Gis i.v. over 30 min)	Doseres etter kronologisk alder og PMA: 0-7 dager og PMA < 29 uker 6 mg/kg hver 48. time 0-7 dager og PMA 29-36 uker 6 mg/kg hver 36. time 0-7 dager og PMA ≥37 uker 6 mg/kg hver 24. time > 7 dager, men PMA < 29 uker 6 mg/kg hver 36. time > 7 dager og PMA ≥ 29 uker 6 mg/kg hver 24. time	
Vankomycin (Vancocin®) 2 gis over 60 min)	Doseres etter PMA: postmenstruell alder (PMA) = "postkonsepsjonell alder" eller såkalt korrigert alder. < 29 uker 20 mg/kg x 1 29-33 uker 20 mg/kg hver 18. time 34-37 uker 20 mg/kg x 2 38-44 uker 15 mg/kg x 3 >45 uker 10 mg/kg x 4	
Cefotaksim (Claforan®) (gis som støt)	Sepsis 0-7 dager 50 mg/kg x 2 > 7 dager 50 mg/kg x 3 (ved meningitt x 4) Meningitt: Første dose 100 mg/kg, deretter som ved sepsis	
Kloxacillin (Ekvacillin®) (gis som støt)	0-7 dager 50 mg/kg x 2 7 dager 50 mg/kg x 3 Ved PMA > 45 uker: Dosering 4 ganger i døgnet	
Ceftazidim (Fortum®)3 (gis som støt)	0-7 dager 60 mg/kg x 2 > 7 dager 60 mg/kg x 3	
Cefuroxim (Zinacef®) (gis som støt)	0-7 dager 30 mg/kg x 2 > 7 dager 30 mg/kg x 3	Dobbel dose ved alvorlig infeksjon Dobbel dose ved alvorlig infeksjon
Meropenem (Meronem®)	0-7 dager 20 mg/kg x 2. > 7 dager 20 mg/kg x 3.	Dobbel dose ved meningitt.
Metronidazol (Flagyl®) (gis over 30 min)	Ved PMA < 29 uker: 0-7 dager og PMA > 29 uker > 7 dager og PMA > 29 uker	7.5 mg/kg x 1 7,5 mg/kg x 2 7,5 mg/kg x 3

¹ **Ad gentamicin/netilmicin:** Serumspeil (bunnverdi) tas rett før 3. dose, ta samtidig kreatinin! Bunnverdi bør være < 2.0 mg/l. Ved bunnverdi ≥ 2.0 mg/l reduseres dosen til 5 mg/kg. Sjekk nytt serumspeil + kreatinin etter doseendring.

Obs. ved nyresvikt (kreatinin > 100-120 µmol/ml) vil halveringstiden øke betraktelig. Doseintervallet må derfor enten økes med minst 6-12 timer eller man gir f.eks. Cefotaksim i stedet. En bør helst unngå å kombinere aminoglykosider med furosemid (begge ototoksisk).

2 Ad vankomycin: Serumspeil skal tas rett før 3.dose. Ønsket bunnverdi 5-12 mg/l. Toppverdi ikke nødvendig å ta.

3 Ad cefotaksim og ceftazidim: Ved meningitt opprettholdes høy/anbefalt dose under hele behandlingen. Ved sepsis som er under kontroll (etter 2-4 dager) kan enkelt dosen reduseres til det halve, dvs. 25 mg/kg/enkelt dose både for cefotaksim og ceftazidim.

7.0 Litteratur

1. Gershon A, Hotez PJ., Katz SL. Krugman`s Infectious Diseases of children, eleventh edition. 2004. Kap.31 s.545-560.
2. Randall G og Boyce TG. Moffet`s Pediatric Infectious diseases. A problem-oriented Approach. Fourth edition. 2005. Kap.19 s. 645-651.
3. Rønnestad A. Neonatal septicaemia: Epidemiology, diagnostic and therapeutic aspects. Faculty of medicin University of Oslo 2006.
4. Klingenberg C. Coagulase-negative staphylococci and neonatal infections: Studies on epidemiology, antibiotic resistance, virulence factors and treatment. Department of Paediatrics. University of Tromsø june 2006.
5. Høgåsen AKM. Nye muligheter for diagnostikk og behandling ved neonatal sepsis. Tidsskriftet for Norsk Lægeforening nr.27, 1997; 117:3957-60.
6. Røttingen JA. Forebygging av infeksjon med GBS i nyfødtp perioden. Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten. August 2006.
7. Evensen SA, Brinch L, Tjønnfjord GE. og Wisløff F. Blodsykdommer. Gyldendal akademiske 2003.
8. Zilow G. Zilow EP, Burger R, Linderkamp O. Complementactivation in newborn infants with early diagnosis of neonatal bacterial infections. *Pediatr. Res* 1993; 34: 199-203.
9. Fanaroff AA, Korones SB, Wrigth LL, Wrigth EC, poland RL, Bauer CB et al. A controlled trial of intravenous immune globulin to reduce nosocomial infection in very-low-birthweight infants. *N Engl.j med* 1994; 330:1107-13.
10. Lea T. Basal og klinisk immunologi- prinsipper og molekylære mekanismer kap.4 s.25-39.
11. Ng PC. Diagnostic markers of infection in neonates.Review.*Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004;89:F229-F235.
12. Franz AR., Kron M, PDH, Pohlandt F, og Steinbach G. Comparison of procalcitonin with interleukin 8, C-reactive protein and differential white blood cells count for the early diagnosis of bacterial infections in newborn infants. *Pediatr.Infect Dis J*, 1999;18:666-71.
13. Haque KN, FRCP. Definitions of bloodstream infection in the newborn. *Pediatr.Crit.Care med* 2005. Vol.6, no.3.

14. Clark R, Powers R, White R, Bloom B, Sanchez P og Benjamin DK. State-of-the art. *Journal of perinatology* 2004;24:382-388.
15. Polin RA. og Saiman L. Nosocomial infections in the neonatal intensive care unit. *NeoReviews* vol.4 no.3. 2003.
16. Olsen K, Småbrekke L og Halvorsen DS. Veileder, Bruk av antibiotika i sykehus 2005. s.81-87.
17. Ng PC, Li K, Wong ROP et al. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003; 88: F209-213.
18. Rønnestad A, Abrahamsen T G, Medbø S et al. Late-Onset-Septicemia in a Norwegian National Cohort of Extremely Premature Infants Receiving Very Early Full Human Milk Feeding. *Pediatrics* Vol. 106 No 3, september 2000, 477-482.
19. Nyeste retningslinjer fra CDC vedr. GBS sykdom hos nyfødte:
<http://www.cdc.gov/mmwr/PDF/rr/rr5111.pdf>
20. Rossum A.M.C, Wulkan R.W and Qudesluys-Murphy A.M.. Procalcitonin as an early marker of infection in neonates and children. *The Lancet infectious diseases* Vol.4 2004.
21. Døllner H, Vatten L og Austgulen R. Early diagnostic markers for neonatal sepsis: Comparing C- reactive protein, interleukin 6, soluble tumour necrosis factor receptors and soluble adhesion molecules. *Journal of clinical epidemiology* 54 (2001) s.1251-1257.
22. Telle DS. Innføring i epidemiologi, 1998. Cappelen Akademiske Forlag kap.6 s. 97-105.
23. Markestad T. *Klinisk pediatri*. 2003. Fagboklaget. Kap. 10 s.101 og 102.
24. Døllner H, Johnsen H, Vatten L, Arntzen K.J og Austgulen R. Evaluering av inflammatoriske mediatorer i diagnostikken av alvorlig neonatele infeksjoner. *Norsk Epidemiologi* 1997; 7 (1): s. 73-78.
25. Franz AR, Steinbach G, Kron M, Pohlandt F. Reduction of unnecessary antibiotic therapy in newborn infants using interleukin-8 and C-reactive protein as markers of bacterial infections. *Pediatrics* 1999; 104: 447-53.