



Uit

NORGES
ARKTISKE
UNIVERSITET

Det Helsevitenskapelige Fakultet

Kan Procalcitonin redusere varigheten av intravenøs antibiotikabehandling hos nyfødte uten bakteriell infeksjon?

Et kvalitetsprosjekt ved Nyfødt Intensivavdeling, UNN Tromsø

Andreas Finvåg

Masteroppgave i Profesjonsstudiet Medisin, MED-3950 2018

Veileder: Professor Claus Klingenberg M.D., PhD



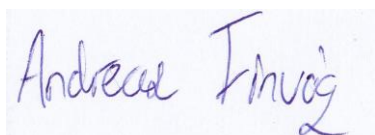
Forord

I en moderne medisinsk tid med stadig mer teknologi, økt fokus på en bedre tilnærming til pasientbehandling og lett tilgang på gode, effektive medisiner, ser man stadig oftere komplikasjonene av den tidligere liberale antibiotikaforskrivningen. Man har gjennom nasjonale kampanjer satt et stort fokus på å redusere forbruket av antibiotika hvor dette ikke er helt nødvendig. Hos de aller minste er dette en vanskelig line å balansere på bakgrunn av deres generelle symptomer og raske sykdomsprogresjon. Det er derfor en uunngåelig stor andel av nyfødte som behandles med antibiotika i frykt for sepsis. Som en del av et nasjonalt kvalitetsprosjekt – ASAP – har jeg i regi av Barneavdelingen ved Dr. Claus Klingenberg samlet inn pasientdataene fra UNN Tromsø. Prosjektet går ut på å se hvorvidt en kan redusere varigheten av antibiotikabehandling hos pasienter uten nyfødtssepsis, hovedsakelig ved hjelp av inflammasjonsmarkøren Procalcitonin.

Protokoll for prosjektet er blitt utarbeidet av Terje Selberg, Anne Lee Solevåg, Ingrid Nissen, Ketil Størdal og Claus Klingenberg, og jeg ønsker å takke alle dem for å ha prioritert dette prosjektet som jeg har vært så heldig å få være en del av.

Særlig vil jeg rette en stor takk til min veileder Claus Klingenberg for hjelp til å finne oppgave, faglige diskusjoner, innspill og veiledning underveis.

Andreas Finvåg, Levang, 02.06.2018



_____x

Innholdsfortegnelse

Forord	i
Sammendrag	iv
1 Introduksjon	1
1.1 Bakgrunn.....	1
1.2 Konsekvenser av antibiotika.....	1
1.3 Sepsis – søken etter konsensus og definisjon	2
1.4 Patogenese	3
1.5 Risikofaktorer for neonatal infeksjon	4
1.6 Tegn og symptomer på neonatal infeksjon	5
1.7 Procalcitonin	6
1.8 Veiledende behandlingsrutiner for antibiotika	7
1.8.1 Intrapartum antibiotikaproylakse	7
1.8.2 Bruk av antibiotika ved mistenkt nyfødtssepsis	7
1.9 Hvilke pasienter mottar IV antibiotika ved Nyfødt intensivavdeling	8
1.9.1 Kvalitetsprosjektet ASAP	8
1.9.2 Formål.....	9
2 Materiale og metode.....	9
2.1 Gjennomføring av oppgaven	9
2.2 Begrepsavklaringer	10
2.3 Populasjon	10
2.4 Variabler	11
2.5 Statistiske metoder.....	11
3 Resultater	12
3.1 Effekt av PCT-introduksjon på varighet av antibiotikabehandling	12

3.2	Hvordan ble de nye PCT-rutinene fulgt?	13
3.3	Sepsispasientene	13
3.3.1	Blodprøver og blodkultursvar	14
4	Diskusjon	15
4.1	Styrker og svakheter	16
5	Konklusjon	17
6	Referanser	18
7	Tabeller.....	21
8	Figurer	31
9	Kunnskapsevaluering.....	33

Sammendrag

Bakgrunn

Blant nyfødte er dødsårsaken på verdensbasis sepsis i ~21% av tilfellene. I Norge er det vist en insidens av sepsis hos nyfødte på 0,54-8,57/1000 levende fødte barn. Man behandler nyfødte relativt liberalt med antibiotika av frykt for at noen skal dø. Dette medfører en betydelig andel av unødvendig antibiotikabehandling. Hovedformålet med denne oppgaven er derfor å undersøke hvorvidt en kan redusere varigheten av antibiotikabehandling hos barn uten bakteriell infeksjon ved hjelp av inflammasjonsmarkøren Procalcitonin (PCT). Sekundærendepunkter er å se andel barn med sepsis uten oppvekst i blodkultur, om de nye rutine ble fulgt og profilen til inflammasjonsmarkørene.

Materiale og metode

Studiepopulasjon er barn innlagt ved Nyfødt intensivavdeling i 1. leveuke og som mottok antibiotikabehandling i perioden 01.11.15-01.11.17. Pasientdata ble hentet ut fra pasientjournalssystemet DIPS og lagret i IBM SPSS Statistics 24. Hver pasient ble gitt et løpenummer og følgelig anonymisert. Totalpopulasjonen var på 129 pasienter. Mann-Whitney U test og T-test ble brukt for analyse av kontinuerlig data. Kji kvadrat test ble brukt for analyse av kategoriske data. P-verdi < 0,05 ble regnet som signifikant.

Resultater

I gruppen pasienter født med gestasjonsalder ≥ 34 uker og uten en sepsisdiagnose var det ingen signifikant forskjell i behandlingsvarighet før og etter introduksjon av PCT; median 43 versus 36 timer ($p=0,8$). Det ble kun tatt PCT (etter introduksjon) før man påbegynte antibiotikabehandling hos 53% av pasientene. Av 129 pasienter mottok 34 pasienter en sepsisdiagnose, hvor 22 (65%) hadde negativ kultur.

Konklusjon

Det var ingen forskjell i behandlingsvarighet etter PCT ble introdusert, men behandlingsvarigheten i Tromsø både før og etter PCT var godt innenfor internasjonale anbefalinger. Hva gjelder prøvetaking var det i mange tilfeller ikke tatt PCT selv om det ble anbefalt.

1 Introduksjon

1.1 Bakgrunn

Ifølge WHO's «Progress report 2014-15» dør 2,7 millioner nyfødte hvert år i verden. Av disse er 560,000 (≈21%) forårsaket av infeksjoner; hovedsakelig sepsis, meningitt og pneumoni. Disse dødsfallene forekommer hovedsakelig i «low- and middle-income countries» (1).

I en norsk studie fra perioden 2009-2011 så man på forekomsten av infeksjon/sepsis og antibiotikabruk blant 168,877 barn født til termin (≥37 uker) og 11,649 barn født prematurt (<37 uker). Blant levende barn født til termin ble 10,175 av disse hospitalisert i løpet av 1. leveuke. I denne gruppen fant man 91 kulturbekreftede sepsistilfeller (0,54/1000 levende født til termin). Av preterminfødte barn var det 50 tilfeller av kulturbekreftede sepsistilfeller (4,29/1000 levende født før termin). Dette gir en total insidens på 0,78 kulturbekreftede sepsistilfeller per 1000 fødte barn i Norge. Det var 1447 tilfeller av kulturnegativ sepsistilfeller blant dem født til termin (8,57/1000 levende født til termin). Totalt ble 3964 av de hospitaliserte barna født til termin behandlet med IV antibiotika (23/1000 levende født til termin). Hos 2128 (53,7%) barn ble det aldri diagnostisert en bakteriell infeksjon, men disse barna fikk en median behandlings-varighet på 4 (3-5) dager. Blant de kulturbekreftede sepsistilfellene døde 1 barn (Gruppe B streptokokk (GBS)-sepsis) i denne tidsperioden, mens blant de kulturnegative sepsistilfellene døde 3 barn, dog var primærårsak til død hos disse en ikke-infeksiøs årsak (2). Ut fra dette kan en fastslå at; i) det er en stor andel av sepsistilfeller som ikke bekreftes av blodkultursvar, og ii) det er en stor andel barn som mottar IV antibiotikabehandling uten at dette i etterkant viste seg nødvendig.

1.2 Konsekvenser av antibiotika

Til tross for de potensielt fatale konsekvenser av en bakteriell infeksjon hos de nyfødte må man heller ikke overbehandle nyfødte med antibiotika. Det er en fristende tanke å behandle enhver med milde tegn til sepsis for å unngå et potensielt fatalt utfall av en mulig bakteriell infeksjon. Det er dog flere problemer med antibiotikabehandling som kan gi fremtidige helseassosierte problemer for både samfunnet og pasienten selv.

Det er uklart om antibiotikabehandling av mor før fødsel gir økt risiko for utvikling av nekrotiserende enterokolitt (NEC) hos barnet. Det er imidlertid flere studier, herunder en metaanalyse ved Esaiassen et al., som viser en sterk assosiasjon mellom økt risiko for NEC (og død) hos den nyfødte ved langvarig antibiotikabehandling av premature barn (3-5).

Mangfoldet i mikrobiomet vårt er viktig for vekst, utvikling og normal modning av immunsystemet. Antibiotika tidlig i livet vil medføre en endring i dette mikrobiomet. Det er også i noen studier sett en assosiasjon (ikke sikkert kausalt bevis) mellom tidlig antibiotikabehandling og senere immunmediert astma. Man har også sett i dyrestudier en potensiell link mellom diabetes mellitus type 1 og tidlig behandling med antibiotika (6). Med en økende trend av overvekt og fedme på verdensbasis (7) har temaet fått en økt oppmerksomhet både i media og innen vitenskapelig forskning. Dette har medført blant annet studier som også linker antibiotikabehandling tidlig i livet med en økt forekomst av overvekt/fedme hos unge voksne (6, 8, 9).

Et av de desidert største problemene med antibiotikabehandling generelt er resistensutvikling. Dette er et verdensomfattende problem som ikke kun gjelder de nyfødte, men også den resterende delen av befolkningen. Det er ikke lengre noen tvil om at bruk av antibiotika, da spesielt bredspektrede, gir økt risiko for utvikling av resistente mikrober (10-12).

1.3 Sepsis – søken etter konsensus og definisjon

I 2016 kom den 3. internasjonale konsensusen for å definere sepsis, Sepsis – 3. Den gamle definisjonen, infeksjonsmistanke med tilstedeværelse av SIRS (Systemic inflammatory response syndrome) symptomer, legges nå til side da man har fått på plass mer kunnskap rundt sepsis og patofysiologien bak. Fra 2016 ble definisjonen endret, og sepsis betegnes nå som en livstruende organdysfunksjon forårsaket av en dysregulert vertsrespons på infeksjon. Her har man implementert SOFA hvor en score på ≥ 2 representerer organdysfunksjon. I denne konsensusen fant man at begrepet alvorlig sepsis, i det man før forstod som kontinuumet sepsis -> alvorlig sepsis -> septisk sjokk, er overflødig da all sepsis er alvorlig. Dette begrepet har man derfor gått bort fra. Septisk sjokk defineres nå som en tilstand med sepsis hvor det er behov for vasopressor for å opprettholde en middelarterie blodtrykk på

≥65 mm Hg, og serum Laktat nivå ≥2 mmol/L med samtidig fravær av hypovolemi (13, 14). Fortsatt er det imidlertid slik at Sepsis – 3 kun gjelder for voksne.

Den historiske konsensusen tar for seg hvordan sepsis kan oppdages, og hvordan den forstås hos en person som har ferdig utviklede organ- og immunfunksjoner. Det ble derfor i 2005 nedsatt en gruppe av pediatere for å utvikle kriterier for sepsis hos barn, basert på grunnprinsippene fra Singer et al. Oppsummert kom de frem til at sepsis er SIRS med tilstedeværelse av, eller som resultat av mistenkt eller bevist infeksjon. SIRS-kriteriene ble tilpasset for barn, og skiller seg hovedsakelig fra voksne ved at pediatrik SIRS krever at temperatur- eller leukocyttabnormaliteter må være til stede. I tillegg må de numeriske verdiene for hvert kriterium modifieres basert på normalfysiologien, og at bradykardi hos barn <1 år kan være et tegn på SIRS (15). En må kunne si at basisen for disse kriteriene er noe utdaterte da kunnskapen rundt begrepet sepsis stadig vokser, og en ser nå at SIRS-kriteriene som det bygges på her, er man gått bort fra i den 3. internasjonale konsensusen. Dette resulterer i et manglende rammeverk for diagnosepremissene for sepsis hos barn og nyfødte. En SOFA score for barn er under utarbeidelse, men en sepsis definisjon hos nyfødte er det per i dag ingen klar konsensus om. Inndeling og diagnose av sepsis hos nyfødte baseres derfor mye på klinikernes erfaring.

Hva gjelder nyfødtsepsis deler man det ofte inn i Early-onset sepsis (EOS) og Late-onset sepsis (LOS). EOS er definert som sepsis innen 1. uke postpartum. Det defineres også av fagpersonell som sepsis innen de første 72 timer etter fødsel. LOS defineres utfra hvordan man velger å definere EOS, altså enten sepsis etter 7 dager eller etter 72 timer (16). Ved nyfødt intensivavdeling UNN Tromsø velger man behandlingsregime basert på en definisjon av EOS som sepsis innen de første 72 timer etter fødsel, og LOS etter 72 timer (17). En har derfor videre i oppgaven valgt å bruke 72 timer etter fødsel som skille på EOS og LOS.

1.4 Patogenese

Årsak til EOS er vanligvis vertikal transmisjon av oppadstigende bakterier fra skjeden til amnionhulen eller smitte under vaginal fødsel av bakterier fra mor til barn (f.eks GBS-kolonisering hos mor). Årsaken til LOS er derimot vanligvis horisontal transmisjon fra direkte kontakt med helsepersonell/omsorgspersoner eller bakteriebærende substanser i

nærmiljøet. Vanligste agens ved EOS er GBS og E. coli, som er ansvarlig for omtrent 2/3 av infeksjoner i denne pasientgruppen på internasjonal basis. Vanligste agens ved LOS er Koagulase-negative stafylokokker, S. aureus og andre Gram-negative bakterier (16, 17).

1.5 Risikofaktorer for neonatal infeksjon

Når fosteret ligger intrauterint har det god beskyttelse mot infeksjoner gjennom amnionvæsken, mors immunforsvar, eget immunforsvar og placentas barrierefunksjon. Hovedsakelig vil fosteret/den nyfødte i liten grad bli eksponert for patogene mikrober før vannavgang (ruptur av hinner rundt fosteret) og fødsel igangsettes, via fødselskanalen eller det ekstrauterine miljøet. Det er derimot flere potensielle muligheter for at dette forsvaret svekkes eller at andre komplikasjoner oppstår som kan medføre en økt risiko for neonatal infeksjon:

- Korioamnionitt er en infeksjon i amnionhinnen og amnionvæsken hvor fosteret kan få i seg bakterier. Dette kan medføre infeksjon hos fosteret som kan presentere seg intrauterint, ved fødsel eller etter en latent periode opp til 2 dager postpartum. Maternal feber $>38\text{ }^{\circ}\text{C}$ før eller under fødsel og/eller purulent/ille-luktende amnionvæske anses som kliniske tegn på korioamnionitt. Vannavgang >18 timer før fødsel øker risikoen for korioamnionitt.
- Fosterets medfødte immunsystem bygges opp gjennom første trimester og bidrar til beskyttelse mot patogener. Ved nedsatt funksjon av neutrofile og/eller lave konsentrasjoner av immunoglobuliner øker risikoen for invasive infeksjoner hos barnet.
- Maternal GBS-kolonisering.
- Pretermin fødsel (<37 gestasjonsuke). Avhengig av gestasjonsuke øker risikoen da majoriteten av overføringen av IgG fra mor til barn skjer i 3. trimester. Ved uke 30 er nivået av IgG i blodet i navlesnoen kun $\sim 50\%$ av det maternelle nivået.

(16, 18-20)

1.6 Tegn og symptomer på neonatal infeksjon

Den største kliniske utfordringen for håndtering av nyfødte med infeksjon/sepsis er at presentasjonen ofte er generelle og at det er non-spesifikke symptomer og tegn som kan indikere alvorlig sykdom. Disse symptomene kan deles inn i symptomer og tegn fra ulike organsystemer:

- Generelle symptomer
 - o Feber, temperatur instabilitet
 - o Dårlig matlyst
 - o Ødem
- Gastrointestinale
 - o Abdominal distensjon
 - o Oppkast
 - o Diaré
 - o Hepatomegali
- Respiratoriske system
 - o Apné/Dyspné
 - o Takypné
 - o Inndragninger
 - o Cyanose
- Renale system
 - o Oliguri
- Kardiovaskulære system
 - o Blek, kald og/eller klam hud
 - o Forlenget kapillærfyllingstid
 - o Takykardi
- o Bradykardi
- o Hypotensjon
- CNS
 - o Irritabilitet
 - o Letargisk/bevisstløs/slapp
 - o Tremor og/eller konvulsjoner
 - o Hyporefleksi og /eller hypotoni
 - o Abnormal Mororefleks
 - o Spent fontanelle
- Hematologiske system
 - o Ikterus
 - o Splenomegali
 - o Blekhet
 - o Petekkier, purpura og/eller ekkymoser
- Bevegelsesapparatet
 - o Smertefulle ledd med/uten hevelse
 - o Redusert bevegelighet

(18, 19)

1.7 Procalcitonin

Procalcitonin (PCT) er et prohormon som vanligvis lagres og distribueres fra thyroidea, hvor det omdannes til calcitonin. Det finnes normalt i svært lave konsentrasjoner i plasma, men som ledd i en systemisk infeksjon kan det i parenkymatøst vev og andre celletyper, induseres en produksjon av PCT og skilles direkte ut i sirkulasjonen (21).

I de siste 10-15 årene har bruken og interessen rundt PCT som infeksjonsmarkør gradvis økt, og da spesielt som markør for bakterielle infeksjoner. Forskning som er gjort på området, herunder med henblikk på rollen PCT har i diagnosen av bakterielle infeksjoner, viser en stor variasjon av resultater hvor en helt klar konklusjon ikke foreligger. Bakgrunnen for denne variasjonen ligger i ulikt valg av cut-off verdi som har ført til ulike verdier for testens sensitivitet og spesifisitet, uspesifikk analysemetode (LUMItest), interindividuelle serumnivåer av PCT ved infeksjon og problemer med å kunne stadfeste at PCT-stigningen faktisk skyldtes en bakteriell infeksjon/sepsis (22-25).

Det er flere utfordringer med bruken av PCT. Dette skyldes blant annet usikkerheter som nevnt ovenfor, men også ettersom PCT synes å stige hos pasienter med systemisk inflammasjon (som ved autoimmune sykdommer og ulike krefttyper), traumepasienter, brannskader og ved infeksjoner. Når det gjelder neonatale pasienter fremkommer det enda flere faktorer som gjør bruken av PCT som biomarkør vanskeligere å håndtere. Dette skyldes at ved fødsel fremkommer en inflammasjon hos den nyfødte som fører til en forbigående PCT-stigning de første 48-72 timer (Figur 1). Det er også funnet en økning hos nyfødte hvor resuscitering har vært påkrevd og hvor mor har hatt korioamnionitt uten en infeksjon hos barnet. (22, 23)

Til tross for de ulike utfordringene man møter på ved bruken av PCT, kommer det frem av mange studier at det har sin plass i diagnostikken. Det er en god indikator på infeksjon, systemisk inflammasjon og sepsis. En andregenerasjons analysemetode med raskere og mer sensitive svar vil kunne forbedre diagnostikken for å fange opp en potensiell bakteriell infeksjon. Testen kan på et tidligere stadium enn prøver som CRP gi en indikasjon på bakteriemi. Alt i alt er det et potensielt nyttig redskap i diagnostikk og oppfølging av pasienter med risiko for, eller mistenkt alvorlig bakteriell infeksjon/sepsis (22).

I en større multisenterstudie publisert i The Lancet i juli 2017, ble effekten av PCT-assisterte beslutninger ved mistenkt EOS vurdert i forhold til behandlingsvarighet av antibiotika. Pasientene ble plassert i 4 ulike grupper avhengig av infeksjonsstatus, og ble gitt poeng (1 per kategori, totalscore på maks 3) basert på risikofaktorer, kliniske symptomer og unormale laboratoriefunn. De ble deretter randomisert til standard behandlingsbasert eller PCT-assistert antibiotikabehandling. Studien viste en statistisk signifikant reduksjon hos PCT-gruppen med en median forskjell på -12,2 timer (hvor studieprotokoll ble fulgt) (26). Denne studien nytten av PCT som diagnostisk verktøy og som et effektivt tiltak i kampen mot unødvendig antibiotikabehandling.

1.8 Veiledende behandlingsrutiner for antibiotika

1.8.1 Intrapartum antibiotikaproylakse

Det er mulig å påbegynne antibiotikabehandling under fødsel ved risikofaktorer som øker risikoen for en tidlig nyfødteinfeksjon. Disse risikofaktorene er blant annet:

1. Kvinner som har hatt en tidligere baby med en invasiv GBS-infeksjon eller GBS-kolonisering, bakteriuri eller infeksjon i nåværende graviditet.
2. Pretermin fødsel dersom det er prepartum vannavgang.
3. Pretermin fødsel dersom det er mistenkt eller bekreftet intrapartum vannavgang med varighet >18 timer.

IV benzylpenicillin er førstevalg for intrapartum antibiotikaproylakse. Ved allergi mot penicillin tilbys Klindamycin. (27)

1.8.2 Bruk av antibiotika ved mistenkt nyfødte sepsis

IV benzylpenicillin kombinert med gentamicin er empirisk førstevalgsregime for behandling av mistenkt EOS dersom mikrobiologisk undersøkelse ikke tilsier noe annet. Ved LOS er empirisk førstevalgsregime på Nyfødt Intensiv UNN IV cefalotin kombinert med gentamicin. I første leveuke gis benzylpenicillin hver 12. time. Doseintervallet kan reduseres til hver 8. time ut fra klinisk skjønn. Gentamicin gis som en startdose på 5-6 mg/kg med doseintervall fra 24-48 timer avhengig av alder etter fødsel og modenhet. (17, 27, 28)

Det skal gjøres en vurdering etter 36-48 timer vedrørende seponering av antibiotika ved negativ blodkultur, lav/moderat initial klinisk mistanke for infeksjon, klinisk stabil pasient uten kliniske indikatorer for infeksjon og at nivå og trend av CRP-konsentrasjon ikke indikerer infeksjon. Det skal da gjøres en vurdering minst hver 24. time i etterkant for en ny vurdering basert på de overnevnte kriterier (17, 27, 28).

Ved positiv blodkultur og ved sterk mistanke uten positiv blodkultur bør behandlingen vare i 5-7 dager. Det kan vurderes å forlenge behandling dersom den nyfødte ikke har kommet seg eller basert på mikroben som er identifisert i blodkulturen (17, 27, 28).

1.9 Hvilke pasienter mottar IV antibiotika ved Nyfødt intensivavdeling

Det er hovedsakelig tre grupper pasienter som mottar IV antibiotika ved Nyfødt intensivavdelinger. Disse gruppene er i) de med økt risiko for sepsis ut ifra risikofaktorer, ii) barn med klinisk mistenkt sepsis og iii) annen infeksjon/prosedyre. I første gruppe dominerer premature, maternal infeksjon og annen risiko i form av f.eks. tidlig vannavgang eller mekoniumaspirasjonssyndrom. I andre gruppe baseres oppstart på blodverdier og klinikk, da spesielt med henblikk på CRP og irritabilitet, respirasjons- og gastrointestinale symptomer. I tredje gruppe tenker man på infeksjoner uten systemisk påvirkning, og prosedyrer som f.eks. innlegging av navlevenekateter/navlearteriekateter.

Oftest er det dog en kombinasjon av overnevnte årsaker, da de gjerne følger hverandre hånd i hånd, som legges til grunn for oppstart med antibiotika.

1.9.1 Kvalitetsprosjektet ASAP

ASAP (Aktiv Seponering av Antibiotika med/uten Procalcitonin-støtte) er et kvalitetsprosjekt ved 3 norske sykehus (Sykehuset Østfold, UNN Tromsø og Akershus Universitetssykehus) som har som mål å redusere varigheten av antibiotikabehandling hos pasienter uten klare holdepunkter for infeksjon, med hjelp av enkle tiltak. Dette går ut på å ordinere antibiotika for kun 48 timer. Deretter må det gjøres en klinisk vurdering, og kontinuering av antibiotika vil da være en aktiv handling basert på mistanke. Det skal også tas PCT ved oppstart antibiotika, og 24-48 timer etter oppstart. Prosjektet er godkjent av REK sør-øst med hjemmel i helseforskningsloven §§ 9 og 33.

1.9.2 Formål

Hovedformålet med denne oppgaven er å undersøke om man kan redusere behandlingsvarighet (og eksponeringstid) med IV antibiotika hos denne pasientgruppen ved innføring av PCT som infeksjonsmarkør sammenholdt med endrede ordineringsregimer for IV antibiotika.

Sekundærendepunkter for oppgaven vil være å se hvor mange nyfødte som mottar diagnosen P36.9 sepsis uten oppvekst i blodkultur, hvilke verdier de relevante blodprøver legger seg på ved ingen sepsisdiagnose, sepsis uten oppvekst og sepsis med oppvekst, og hvorvidt en faktisk har tatt PCT-prøver etter implementering av dem.

2 Materiale og metode

2.1 Gjennomføring av oppgaven

I august 2016 sendte jeg en forespørsel til Claus Klingenberg, overlege ved Barneavdelingen UNN Tromsø, angående muligheten for å gjennomføre en oppgave som innebar en kombinasjon av infeksjons- og barnemedisin, på bakgrunn av at dette er felt jeg interesserer meg for. Etter et møte i september -16 kom vi frem til en problemstilling og planla videre gjennomføring. Prosjektet gikk opprinnelig ut på å gjennomgå pasientjournaler med formål for å se på klinikken, prøvesvarene og vurderingen bak oppstart og seponering av antibiotika. Før innleveringsfrist for prosjektbeskrivelse ble jeg introdusert for kvalitetsprosjektet ASAP av veileder. Vi valgte å legge dette til som en del av prosjektplan. Veilederkontrakt ble signert og prosjektplan ble innlevert til frist.

Underveis skiftet oppgaven fokus fra opprinnelig problemstilling, til å dreie seg helt om ASAP. Dette skyldtes vanskeligheter med å kunne dra konklusjoner angående vurderingene rundt oppstart/seponering av antibiotika, basert på journalopplysninger alene. ASAP var allerede utformet, det var et prosjekt på nasjonalt plan, og hadde derav mer verdi innenfor fagfeltet.

Med tilgang via veileder ble aktuelle pasienter hentet ut fra Neonatalprogrammet. Datainnsamling basert på disse ble gjennomført ved bruk av pasientjournalssystemet DIPS for perioden 01.11.2015-01.11.2017. Tidsperioden ble valgt med tanke på at perioden

01.11.2015-31.10.2016 var siste 12 mnd før introduksjon av PCT i rutinediagnostikk ved nyfødtintensivavdelingen UNN. Fra 01.11.16 og til 01.11.17 var første 12 mnd etter introduksjon av PCT. Pasientene ble anonymisert via statistikkprogrammet SPSS.

2.2 Begrepsavklaringer

PCT – Procalcitonin

GA – Gestasjonsalder

GBS – Gruppe B Streptokokker (*Streptococcus agalactiae*)

IV – Intravenøs

CRP – C-reactive protein

NIA – Nyfødt Intensivavdeling

CPAP – Continuous Positive Airway Pressure

Sepsisdiagnose – P36 Bakteriell sepsis hos nyfødt (P36.0-P36.9) i ICD-10

IKB – Interkvartilbredde

SD - Standarddeviasjon

2.3 Populasjon

For å finne aktuell pasientgruppe ble det lagt inn søk i Neonatalprogrammet, en felles digital registreringsplattform utarbeidet av Norsk nyfødtmedisinsk kvalitetsregister, med tilgang via veileder. Disse pasientene ble deretter søkt opp i DIPS og datamaterialet er hentet ut fra hver enkeltes journal.

Alle pasienter er gitt et løpenummer og opplysninger fra hver enkeltes journal er registrert i en egen database (IBM SPSS Statistics 24). Det er ikke registrert navn, fødselsdato, adresse eller kjønn og følgelig er datamaterialet anonymisert.

Inklusjonskriterier:

- Innlagt ved Nyfødt intensivavdeling UNN Tromsø.
- IV antibiotikabehandling.
- Innleggesperiode 01.11.2015 - 01.11.2017

Eksklusjonskriterier:

- Innlagt senere enn 1. leveuke (7. levedøgn).
- Ikke registrert IV antibiotikabehandling på medikamentskjema.

Totalt ble det hentet ut 165 pasienter fra Neonatalprogrammet i perioden 01.01.2015-01.01.2017. Av disse var 32 pasienter innlagt etter 1. leveuke, og 4 manglet dokumentasjon i journal på administrasjon av antibiotika. Etter initial ekskluderingsrunde satt man da igjen med 129 pasienter.

2.4 Variabler

Det ble til sammen registrert 38 variabler. Av disse er de mest sentrale; Introduksjon av PCT, Gestasjonsalder, Varighet av antibiotikabehandling, PCT-verdier, Positiv blodkultur og hvorvidt det ble satt en sepsisdiagnose. De resterende variablene kan en finne i Tabell 1.

2.5 Statistiske metoder

Dataene ble analysert ved hjelp av IBM SPSS Statistics 24. Uavhengig T-test og Mann-Whitney U test ble brukt for å sammenligne kontinuerlig data. Kji kvadrattest ble brukt for å sammenligne kategoriske data. Kontinuerlige data er hovedsakelig blitt oppgitt som median (interkvartilbredde-IKB). Ved noen tilfeller er også gjennomsnitt (standardavvik-SD) presentert sammen med median. I disse tilfellene har dette blitt anført. Kategoriske data blir oppgitt med frekvens (%). P-verdi <0,05 ble ansett som statistisk signifikant.

3 Resultater

Av de 129 pasientene som ble inkludert i datasettet var 72 (56%) født til termin (GA \geq 37 uker) og 57 (44 %) født prematurt (GA $<$ 37 uker). Tretti-fire (26%) mottok en sepsisdiagnose, hvorav 23 (68%) var født til termin og 11 (32%) var født prematurt.

I 2-årsperioden ble det identifisert tre antagelig infeksjonsrelaterte dødsfall. To var ekstremt premature barn med kulturpositiv sepsis (E. coli og Bacillus cereus). Det tredje var et fullbårent barn som ble innlagt NIA grunnet langvarig behov for ventilasjonsstøtte som fikk bekreftet medfødt nevromuskulær sykdom. Underveis i forløpet forekom det en akutt forverring med sepsis uten oppvekst i blodkultur som førte til dødsfallet. Videre informasjon om fordeling av pasienter, kliniske variabler, risikofaktorer og utfall kan en finne i Tabell 2.

3.1 Effekt av PCT-introduksjon på varighet av antibiotikabehandling

I ASAP-prosjektet ønsket man å fokusere på barn med GA \geq 34 uker da dette er en mer homogen gruppe barn enn de mer premature, og det gjør det enklere å vurdere eventuelle endringer i praksis før/etter innføring PCT. I min studie var det til sammen 84 barn med GA \geq 34 uker; av disse var 72 (86%) født til termin og 12 (14%) var født prematurt (GA \geq 34 og GA $<$ 37).

Tjue-tre (27%) fikk en sepsisdiagnose, alle 23 var født til termin. Det var altså ingen med sepsis i gruppen født i uke 34-36.

Det var 50 pasienter (60%) med GA \geq 34 uker før introduksjon av PCT og 34 pasienter (40%) med GA \geq 34 uker etter introduksjon av PCT. Det var en signifikant reduksjon av totale sepsistilfeller etter introduksjon av PCT. Det var ingen signifikant forskjell i andel kulturnegative sepsistilfeller før og etter introduksjon. Det var for øvrig ingen forskjell mellom gruppene. Tabell 3 viser en oversikt over sentrale variabler blant disse pasientene.

I ASAP-prosjektet hadde man som mål å se om man kunne redusere varighet av antibiotikabehandling med bruk av PCT hos pasienter som ikke har en bakteriell infeksjon. Det var til sammen 61 av 84 barn (73%) med GA \geq 34 uker som ikke fikk en sepsisdiagnose. Imidlertid hadde 2 av disse barna henholdsvis en meningitt og meningomyelocèle (MMC); og disse to barna mottok langvarig antibiotikabehandling (10-15 dager) på grunn av disse

tilstandene. Den representative populasjon for vår studie besto derfor av 59 barn med GA \geq 34 uker uten en sepsis/infeksjonsdiagnose og uten behov for forebyggende antibiotika som f.eks hos barnet med MMC (tabell 4). Vi fant ingen forskjell i behandlingsvarighet før/etter introduksjon av PCT. Fire av pasientene mottok kun én dose IV antibiotika, og har således en behandlingsvarighet på 0 timer. Full oversikt over behandlingstider kan en finne i tabell 5.

3.2 Hvordan ble de nye PCT-rutinene fulgt?

I gruppen pasienter som var innlagt ved NIA og mottok IV antibiotikabehandling var det 56 pasienter. ASAP-prosjektet gjaldt for pasienter med GA \geq 34 uker, og tatt høyde for dette var det 34 pasienter igjen. Pasientene hadde en median GA på 39 (37-41), 6 (18%) fikk en sepsisdiagnose, hvor 6/6 hadde kulturnegativ sepsis. Det ble tatt PCT (med tilstrekkelig prøvemateriale for analyse) før/ved oppstart av antibiotika hos 18 (53%) av pasientene. Som ledd i retningslinjene for kvalitetsprosjektet skulle det i tillegg tas en ny PCT-prøve 24-36 timer etter den første prøven. Det er kun tatt PCT ved begge anledninger hos 7 (21%) pasienter. Full oversikt over prøvetaking kan en finne i tabell 6.

Hva gjelder aldersjusterte resultater av PCT-prøvene før/ved oppstart av antibiotika kan en henvende seg til figur 3. Denne viser at 14/18 (78%) av prøvene var forhøyet, tatt høyde for den naturlige PCT-stigningen en ser hos nyfødte. Fem av 18 (28%) fikk en sepsisdiagnose og én pasient fikk meningittdiagnose. Fire av fem sepsispasienter (80%) hadde tatt prøven ved/før 40 timers alder. Tre av disse hadde positive verdier, hvor den siste hadde grensehøy verdi (4,9 ng/ml ved 40 timer, referanseområde 0-5,0 ng/ml). Hos en av fem med sepsisdiagnose ble prøven tatt ved en alder på 108 dager, og hadde negativ verdi på 0,10 ng/ml. Pasienten med meningitt hadde en positiv prøve på 13,6 ng/ml tatt ved en alder på 22 timer.

3.3 Sepsispasientene

Av 129 pasienter i prosjektperioden var det 34 (26%) som ble gitt en sepsisdiagnose. Det var 12 (35%) tilfeller med kulturpositiv sepsis og 22 (65%) tilfeller med kulturnegativ sepsis. Majoriteten (8/12) av kulturpositive sepsistilfeller var hos premature barn født før uke 34, hvor 7/8 (88%) av tilfellene var LOS (alder $>$ 72 timer). Det var til sammen 8 tilfeller av LOS dersom den var kulturpositiv. Majoriteten (19/22) av kulturnegative sepsistilfeller var hos

fullbårne barn født i uke 37 eller senere, hvor 17/19 (89%) av tilfellene var EOS (alder < 72 timer). Disse 17 tilsvarte også alle tilfeller av EOS hos kulturnegative sepsistilfeller.

Barna fremviste oftest symptomer og tegn relatert til respirasjonsorganene (82%). Blant de fullbårne som utviklet sepsis viste 18 (78%) tegn på irritabilitet, hvorav kun 4 (36%) av de premature ble registrert som irritable. Alle som hadde feber (>38°C) var fullbårne barn.

Vanligste valg av antibiotika hos fullbårne var penicillin sammen med gentamicin (91%) og cefalotin sammen med gentamicin hos premature (64%). Full oversikt over valg av antibiotika, symptomer og grad av respirasjonsstøtte ved oppstart av antibiotika kan en finne i tabell 8. Fordeling av sepsistilfeller finner en i tabell 2.

3.3.1 Blodprøver og blodkultursvar

De blodprøver ansett som mest relevante, samt blodkultursvar er ført opp i tabell 8 og kategorisert for kulturnegativ og kulturpositiv sepsis. Mellom gruppene har man funnet signifikant lavere nivå av leukocytter ved kulturpositiv sepsis, enn ved kulturnegativ sepsis. For øvrig var det ingen signifikant forskjell på blodprøveverdiene. En registrerer at det kun foreligger 7 målte verdier av PCT før/ved oppstart antibiotika og 4 målte verdier 24-36 timer etter oppstart, hos sepsispasientene. Fem av de syv var født etter uke 34, og er beskrevet i siste avsnitt under 3.2. Følgelig var da 2 av pasientene født før uke 34. Disse hadde positive prøver tatt høyde for aldersjusterte verdier med prøvesvar på 51,0 ng/ml ved 28 timers alder og 9,6 ng/ml ved 96 timers alder (figur 1).

Vanligste agens ved dyrkning var *Staphylococcus epidermidis* (n=3) og *Escherichia coli* (n=3) som til sammen tilsvarte 50% av alle kulturpositive sepsistilfeller. Åtte (67%) av tilfellene var LOS. For full oversikt over agens se Figur 2. Det er ett tilfelle som er blitt registrert som kulturpositiv sepsis i epikrisen, og anført i journal at blodkultur er tatt. Ved gjennomgang av blodprøvesvar kan en ikke finne mikrobiologisk svar. I dette tilfelle har man valgt å la registreringen som kulturpositiv sepsis stå.

4 Diskusjon

I denne oppgaven har jeg som ledd i et nasjonalt kvalitetsprosjekt (ASAP) sammenlignet data 1 år i forveien og 1 år i etterkant av at PCT ble introdusert som rutinemessig blodprøve ved mistanke om sepsis hos nyfødte. Hovedformålet var å sammenligne varigheten av antibiotikabehandling. Funnet i denne oppgaven viser ingen statistisk signifikant forskjell før og etter innføring av PCT som inflammasjonsmarkør. En må dog se dette i sammenheng med andel gjennomførte prøvetakinger før oppstart av antibiotika (53%), som var relativt lav. Da prøven for mange er ny, kan man forvente at andel gjennomførte prøvetakinger hadde vært høyere dersom man hadde utvidet prosjektperioden til mer enn 1 år etter innføring. Ved å henvende seg til de britiske (NICE), amerikanske (AAP) og Tromsøs egne anbefalinger for behandlingsvarighet burde en avslutte behandlingen 36-48 timer etter oppstart ved liten/ingen mistanke om sepsis (17, 27, 28). Sammenlignet med dette stiller Tromsø med tall som er godt innenfor anbefalingene både før (median=43 timer) og etter (median=36 timer) introduksjon av PCT. En må da vurdere hvorvidt det ville vært mulig å oppnå noe særlig kortere behandlingsvarighet.

Det var en signifikant reduksjon av sepsistilfeller i ASAP-populasjonen etter PCT-introduksjon. Dette er et interessant funn da et mulig utfall av den ekstra ressursen kan være at man ble mer kritisk til å sette diagnosen sepsis uten oppvekst i blodkultur. Videre analyse av dette viste en ikke-signifikant reduksjon av kulturnegative sepsistilfeller; 13 tilfeller før PCT og 6 tilfeller etter PCT ($p=0,11$). Med en større populasjon ville en muligens kunne sett en signifikant reduksjon av kulturnegative sepsistilfeller.

De fleste (65%) av pasientene med sepsis fikk diagnosen P36.9, altså sepsis uten oppvekst i blodkultur. Det bemerkes at 77% av tilfellene var EOS, hvor alle var fullbårne barn. Dette stemmer godt overens med tidligere tall angående EOS fra Norge som viser at man oftest ikke finner oppvekst i blodkultur ved EOS (2).

Et av sekundærendepunktene for oppgaven var å se hvordan blodprøvene fordelte seg mellom sepsistilfellene. Ettersom det kun foreligger 7 svar av PCT før/ved oppstart av behandling, må en være kritisk til hvor mye en kan vektlegge verdiene da det foreligger en stor spredning av blodprøvesvarene. Man må imidlertid registrere at 5 av resultatene var

positive tatt høyde for alder i timer, og ett av resultatene var grensehøyt. Hva gjelder CRP-verdiene var det som forventet ingen forskjell mellom kulturpositiv og kulturnegativ sepsis ved oppstart antibiotika. En så også at verdiene var høyere 0-48 timer etter oppstart av behandling, som samsvarer godt med kjent kunnskap vedrørende CRP-kinetikken, og at dets toppunkt kommer etter 2-3 dager (29). Man fant imidlertid signifikant forskjell i totale leukocytter ved behandlingsstart mellom gruppene kulturnegativ og kulturpositiv sepsis. Som i en tidligere studie var leukocytene lavere ved kulturpositiv sepsis. Dette tilsier at høye leukocyt-verdier ikke sier noe om alvorlighetsgrad, som en har sett i tidligere studier (30). Det er ellers kjent at lave leukocytverdier er «faretegn» for alvorlig sepsis, og våre tall understøtter dette.

For fremstilling av variablene ble det vurdert at median (IKB) var en bedre representativ verdi for den reelle populasjonen enn hva gjennomsnittet (SD) ville ha vært. Dette skyldes at de ulike variablene alle har utstikkere fra normalen grunnet individuelle forskjeller som gir store utslag i gjennomsnittsverdien med den relativt lille populasjonen. Videre angående variablene forelå det, hos de aller fleste, en ikke-normalfordeling. Dette har en tatt høyde for med å bruke en ikke-parametrisk test (Mann-Whitney U test) for statistisk analyse av kontinuerlige variabler. Det ble brukt Mann-Whitney U test og T-test ved sammenligning av behandlingsvarighet før og etter introduksjon av PCT for å sammenligne hvorvidt det forelå noe som ga utslag på signifikansnivået. Med p-verdi på henholdsvis 0,8 og 0,7 kunne en se at begge testene ville gitt samme sluttresultat.

4.1 Styrker og svakheter

Oppgavens styrker er et alle pasientene har vært innlagt ved samme avdeling på samme sykehus samt at det er tatt høyde for de mer premature ved å sette inklusjonskriteriet for ASAP til $GA \geq 34$ uker. Dermed blir populasjonsgrunnlaget både før og etter introduksjon av PCT mer homogent og sammenlignbart. Alle inkluderte pasienter ble kontrollert med tanke på om de faktisk hadde mottatt antibiotika, og varighet av behandling, via medikamentskjema i DIPS.

Først og fremst er studiedesignet (retrospektiv) en svakhet da en må vurdere data som ikke er produsert med hensikt på en senere analyse. Dette medfører blant annet at en øker

risikoen for manglende registreringer av essensielle variabler. Videre er størrelsen på populasjonen i studien relativt liten. Dette har gitt utslag i flere variabler med store spredningsmål, som igjen kan ha påvirket signifikansnivået.

5 Konklusjon

I denne oppgaven forelå det ingen signifikant forskjell i varighet av antibiotikabehandling før og etter introduksjon av PCT som infeksjonsmarkør. Det er dog en behandlingsvarighet i perioden før og etter introduksjon som er godt innenfor internasjonale retningslinjer, og en må således si at det synes å være gode rutiner for seponering av antibiotika ved Nyfødt intensivavdeling UNN Tromsø. Man fant en signifikant reduksjon av totale sepsisdiagnoser hos pasienter født i/etter uke 34 etter introduksjon av PCT, men ingen signifikant reduksjon av kulturnegative sepsisdiagnoser. Det var en majoritet av kulturnegative sepsistilfeller, og av disse var EOS mest fremtredende. Et av hovedfunnene i oppgaven var at det ble tatt PCT-prøve før oppstart av antibiotika i 53% av den aktuelle pasientgruppen, og det ble kun fulgt opp med ny PCT-prøve 24-36 timer etter første prøve i 21% av tilfellene. Man har med andre ord ikke vært flinke nok til å følge de nye retningslinjene for hvilke prøver som skal tas ved mistenkt sepsis hos nyfødte.

Alt i alt burde en foreta en ny analyse over en lengre tidsperiode for å øke antall pasienter som inkluderes og for å øke andelen av utførte PCT-prøver. Dette vil gi et bedre estimat av PCT sin effekt på behandlingsvarighet, i tilfeller hvor det ikke foreligger en bakteriell infeksjon

6 Referanser

1. WHO. Department of maternal, newborn, child and adolescent health (MCA): progress report 2014–15.2016:[38 p.]. Available from: <http://www.who.int/iris/handle/10665/205631>.
2. Fjalstad JW, Stensvold HJ, Bergseng H, Simonsen GS, Salvesen B, Ronnestad AE, et al. Early-onset Sepsis and Antibiotic Exposure in Term Infants: A Nationwide Population-based Study in Norway. *The Pediatric infectious disease journal*. 2016;35(1):1-6.
3. Weintraub AS, Ferrara L, Deluca L, Moshier E, Green RS, Oakman E, et al. Antenatal antibiotic exposure in preterm infants with necrotizing enterocolitis. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association*. 2012;32(9):705-9.
4. Kuppala VS, Meinen-Derr J, Morrow AL, Schibler KR. Prolonged initial empirical antibiotic treatment is associated with adverse outcomes in premature infants. *The Journal of pediatrics*. 2011;159(5):720-5.
5. Esaiassen E, Fjalstad JW, Juvet LK, van den Anker JN, Klingenberg C. Antibiotic exposure in neonates and early adverse outcomes: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2017;72(7):1858-70.
6. Cotten CM. Adverse Consequences of Neonatal Antibiotic Exposure. *Current opinion in pediatrics*. 2016;28(2):141-9.
7. Organization WH. Obesity and Overweight 2016 [updated June, 2016; cited 2017 22.08]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>.
8. Azad MB, Bridgman SL, Becker AB, Kozyrskyj AL. Infant antibiotic exposure and the development of childhood overweight and central adiposity. *International Journal of Obesity*. 2014;38(10):1290-8.
9. Turta O, Rautava S. Antibiotics, obesity and the link to microbes - what are we doing to our children? *BMC Medicine*. 2016;14.
10. Muller AA, Mauny F, Bertin M, Cornette C, Lopez-Lozano JM, Viel JF, et al. Relationship between spread of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and antimicrobial use in a French university hospital. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2003;36(8):971-8.
11. Asensio A, Oliver A, Gonzalez-Diego P, Baquero F, Perez-Diaz JC, Ros P, et al. Outbreak of a multiresistant *Klebsiella pneumoniae* strain in an intensive care unit: antibiotic use as risk factor for colonization and infection. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2000;30(1):55-60.
12. Fjalstad JW, Esaiassen E, Juvet LK, van den Anker JN, Klingenberg C. Antibiotic therapy in neonates and impact on gut microbiota and antibiotic resistance development: a systematic review. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2017.
13. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Medicine*. 2003;29(4):530-8.
14. Singer M, Deutschman CS, Seymour C, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801-10.
15. Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatric critical care*

medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies. 2005;6(1):2-8.

16. Edwards MS. Clinical features, evaluation, and diagnosis of sepsis in term and late preterm infants 2016 [updated 11.04.2016; cited 2016 21.09]. Available from:

http://www.uptodate.com/contents/clinical-features-evaluation-and-diagnosis-of-sepsis-in-term-and-late-preterm-infants?source=search_result&search=neonatal+infection&selectedTitle=1~150.

17. Tromsø BU. Infeksjoner. 2017 30.05.2018 [cited 30.05.2018]. In: Metodebok i nyfødtdmedisin [Internet]. Tromsø: Barneavdelingen, UNN Tromsø. 5. [cited 30.05.2018]; [53-88]. Available from:

<https://unn.no/Documents/Metodeb%C3%B8ker/Metodebok%20i%20nyf%C3%B8dtmedisin/Metodebok%20nyf%C3%B8dtmedisin.pdf>.

18. Stoll BJS, Andi L. Infections of the Neonatal Infant. In: Kliegman RMS, Bonita F., St Geme III, Joseph W.; Schor, Nina F.; Behrman, Richard E., editor. Nelson Textbook of Pediatrics 1. 20 ed. 1600 John F. Kennedy Blvd. Ste. 1800 Philadelphia, PA 19103-2899: Elsevier; 2016. p. 909-25.

19. WHO. Pocket book of hospital care for children: WHO; 2013 [cited 2016 24.09]. Available from:

http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/child_hospital_care/en/.

20. Fouda GG, Martinez DR, Swamy GK, Permar SR. The Impact of IgG Transplacental Transfer on Early Life Immunity. ImmunoHorizons. 2018;2(1):14-25.

21. Biokjemi NbiM. Prokalsitonin, P 2014 [updated 09.09.2014; cited 2017 18.08].

1.0:[Available from:

http://brukerhandboken.no/index.php?action=showtopic&topic=0ffc0d5476387b646c2d&book_request=biokjemi&highlight=true.

22. Becker KL, Snider R, Nysten ES. Procalcitonin assay in systemic inflammation, infection, and sepsis: Clinical utility and limitations. Critical Care Medicine. 2008;36(3):941-52.

23. Stein M, Schachter-Davidov A, Babai I, Tasher D, Somekh E. The Accuracy of C-Reactive Protein, Procalcitonin, and s-TREM-1 in the Prediction of Serious Bacterial Infection in Neonates. Clinical Pediatrics. 2015;54(5):439-44.

24. Lautz AJ, Dziorny AC, Denson AR, O'Connor KA, Chilutti MR, Ross RK, et al. Value of Procalcitonin Measurement for Early Evidence of Severe Bacterial Infections in the Pediatric Intensive Care Unit. The Journal of pediatrics. 2016;179:74-81.e2.

25. Jacobs DM, Holsen M, Chen S, Fusco NM, Hassinger AB. Procalcitonin to Detect Bacterial Infections in Critically Ill Pediatric Patients. Clinical Pediatrics. 2017;56(9):821-7.

26. Stocker M, van Herk W, El Helou S, Dutta S, Fontana MS, Schuerman F, et al. Procalcitonin-guided decision making for duration of antibiotic therapy in neonates with suspected early-onset sepsis: a multicentre, randomised controlled trial (NeoPIIn). Lancet (London, England). 2017;390(10097):871-81.

27. NICE. Neonatal infection (early onset): antibiotics for prevention and treatment: National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE); 2012 [updated October 2012; cited 2016 03.10.]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg149/chapter/1-Guidance>.

28. Polin RA. Management of Neonates With Suspected or Proven Early-Onset Bacterial Sepsis. Pediatrics. 2012;129(5):1006-15.

29. Markanday A. Acute Phase Reactants in Infections: Evidence-Based Review and a Guide for Clinicians. *Open Forum Infectious Diseases*. 2015;2(3).
30. Martin D, Widding FJ, Sven M, Claus K. Management of early - onset neonatal sepsis differs in the north and south of Scandinavia. *Acta Paediatrica*. 2017;106(3):375-81.

7 Tabeller

TABELL 1; Målte variabler

PCTintro	Var PCT-prøve introdusert som infeksjonsmarkør
FV	Fødselsvekt i gram
GA	Hvilken graviditetsuke barnet ble født i
CaesarianSection	Ble barnet forløst med keisersnitt; ja/nei
Keisersnitt2	1. Akutt uten vannavgang, 2. Akutt etter vannavgang, 3. Akutt ukjent vannavgangstatus, 4. Elektiv
MaternalGBS	GBS-positiv mor; ja/nei
Rupturemembranes	Antall timer fra vannavgang til fødsel
Apgar5	Apgar-score etter 5 min
SymptomsResp	Symptomer/tegn før oppstart av antibiotika fra respirasjonsorganene; Tachypné, inndragninger, overfladisk respirasjon, behov for ventilasjonsstøtte osv.
SymptomsGIT	Symptomer/tegn før oppstart av antibiotika fra gastrointestinale organer; Oppkast, hepatomegali, utspilt buk, ikterus.
SymptomsIrritab	Dersom barnet er irritabelt, slapt, skriker, før oppstart av antibiotika
Feber	Målt temperatur $\geq 38^{\circ}\text{C}$ før oppstart av antibiotika
AntibioticChange	Endret antibiotika under behandling; 1. Uendret, 2. Endret på bakgrunn av mikrobiologiske funn, 3. Endret pga feil empirisk valg, 4. Endret av ukjent grunn, 4. Endret grunnet mistanke om meningitt, 6. Endret pga nyreaffeksjon
AntibioticDuration	Varighet av antibiotikabehandling fra første til siste dose målt i timer. Dersom det er gitt en dose er behandlinglengde=0
AntibioticGivenEmpirically	Hvilken antibiotika ble gitt som oppstartsbehandling; 1. Penicillin og Gentamicin, 2. Cefalotin og Gentamicin, 3. Ampicillin og Gentamicin, 4. Cefotaksim i monoterapi, 5. Vankomycin med et annet antibiotika, 6.

	Cefuroksim, 7. Cefuroksim med et annet antibiotika, 8. Ampicillin, Gentamicin og Dikloksacillin, 9. Annet
Bloodculture	Resultat av blodkultur; 0. Ikke tatt, 1. Positiv og trolig reell, 2. Positiv, men trolig kontaminert, 3. Negativ, ingen vekst
Meningitis	Ble det satt meningittdiagnose; ja/nei
RespSupportStart	Forelå det respirasjonsstøtte ved oppstart antibiotika; 1. Respirator, 2. CPAP, 3. High flow, 4. Ingen støtte.
RespSupportUnderSepsis	Største behov for respirasjonsstøtte under sepsisperiode; 1. Respirator, 2. CPAP, 3. High flow, 4. Ingen støtte
Dødsårsak	Oppgitt dødsårsak i endelig epikrise
Utskrivingsstatus	Utskrivet i live; ja/nei
CRPstart	CRP-verdi før/ved oppstart antibiotika
CRPfirst2days	Maks målte CRP-verdi 0-48 timer etter oppstart av antibiotika
CRPmax	Maks målte CRP-verdi etter 48 timer etter oppstart av antibiotika
PCT1	PCT-verdi før/ved oppstart antibiotika
AlderPCT1	Alder i timer ved første målte PCT-verdi
PCT2	PCT-verdi 24-36 timer etter oppstart antibiotika
AlderPCT2	Alder i timer ved PCT-verdi i perioden 24-36 timer etter oppstart antibiotika
LaktatStart	Laktatverdi før/ved oppstart av antibiotika
LaktatFirst2days	Maks målte laktatverdi 0-48 timer etter oppstart av antibiotika
Leuko1	Nivå av Leukocytter før/ved oppstart av antibiotika
Trombo1	Nivå av Trombocytter før/ved oppstart av antibiotika
Trombo2	Laveste nivå av Trombocytter under infeksjonsperioden
BloodCultureResult	Mikrobiologisk svar på oppvekst av agens

BloodCulture2	Angi hvilken gruppe bakterien tilhører; 1. GBS, 2. S. Aureus, 3. CoNS, 4. E. Coli, 5. Klebsiella, 6. Andre Gram-negative, 7. Andre Gram-positive
AgeOnsetSepsis	Hvor gammel var pasienten, i dager, ved oppstart av antibiotika
SepsisDiagnoseTredelt	Hvilken diagnose er satt i forhold til sepsis; 0. Ingen sepsisdiagnose, 1. Kulturnegativ sepsis, 2. Kulturpositiv sepsis
SepsisDiagnoseTodelt	Er det satt sepsisdiagnose; ja/nei

TABELL 2; Kliniske variabler, risikofaktorer og utfall

	Premature (GA < 37 uker)			Født til termin (GA ≥ 37 uker)	Totalt
	GA<34	GA≥34-<37	Totalt		
Pasienter, n (%)	45 (79)	12 (21)	57 (44)	72 (56)	129
Gestasjonsalder (uker)	28 (26-31)	35 (35-35)	29 (26-33)	40 (39-41)	38 (30-41)
Fødselsvekt (g)	1060 (813-1639)	2723 (2144-3001)	1350 (883-2041)	3857 (3459-4215)	3160 (1446-3925)
Forløst ved keisersnitt, n (%)	31 (69)	3 (25)	34 (60)	24 (33)	58 (45)
Vannavgang (timer)	0 (0-30)	13 (1-42)	1 (0-31)	5 (1-17)	3 (0-18)
5-min Apgar-score	8 (5-9)	8 (5-9)	8 (5-9)	9 (7-10)	9 (6-10)
Respirasjonsstøtte ved oppstart av antibiotika					
Ingen, n (%)	3 (7)	3 (25)	6 (10)	38 (53)	44 (34)
High Flow, n (%)	1 (2)	1 (8)	2 (4)	7 (10)	9 (7)
CPAP, n (%)	25 (55)	7 (59)	32 (56)	23 (32)	55 (43)
Respirator, n (%)	16 (36)	1 (8)	17 (30)	4 (5)	21 (16)
Antibiotika (timer)	48 (24-97)	36 (24-49)	48 (24-95)	60 (24-97)	48 (24-96)
Sepsisdiagnose, n (%)	11 (244)	0 (0)	11 (19)	23 (32)	34 (26)
Pos. blodkultur, n (%)	8 (73)		8 (73)	4 (17)	12 (35)
Neg. blodkultur, n (%)	3 (27)		3 (27)	19 (83)	22 (65)
Død ved utskrivelse, n (%)	3 (7)	0 (0)	3 (5)	1 (1)	4 (3)
<i>Kontinuerlige data er oppgitt som median (IKB), og kategoriske data er oppgitt som frekvens (%)</i>					

TABELL 3; Populasjonsdata for pasienter med GA \geq 34 uker (Hele ASAP-populasjon)

	Før PCT-introduksjon	Etter PCT-introduksjon	P	Total
Pasienter, n (%)	50 (60)	34 (40)		84
Gestasjonsalder (uker)	40 (39-41)	39 (37-41)	0,12	40 (38-41)
Fødselsvekt (g)	3908 (3186-4205)	3539 (3001-3772)	0,07	3685 (3171-4070)
Forløst ved keisersnitt, n (%)	16 (32)	11 (32)	0,93	27 (32)
Tid fra vannavgang til fødsel (timer)	4 (1-15)	11 (3-19)	0,16	7 (1-18)
5-min Apgar-score	9 (7-10)	8 (6-10)	0,26	9 (7-10)
Varighet Antibiotikabehandling (timer)	60 (33-99)	36 (24-75)	0,11	49 (24-96)
Sepsisdiagnose, n (%)	17 (34)	6 (18)	0,022*	23 (27)
Positiv blodkultur, n (%)	4 (24)	0 (0)	**	4 (17)
Negativ blodkultur, n (%)	13 (76)	6 (100)	0,11	19 (83)
Død ved utskrivelse, n (%)	0 (0)	1 (3)		1 (1)

Kontinuerlige data er oppgitt som median (IKB), og kategoriske data er oppgitt som frekvens (%)

P-verdier ble beregnet ved bruk av Mann-Whitney U test (kontinuerlige data) og Kji-kvadrat (X^2) test (kategoriske data).

**Signifikant lavere andel sepsistilfeller etter PCT-introduksjon, dog ikke lavere andel med negativ blodkultur.*

***Kji-kvadrat test kunne ikke kjøres ved n=0 etter PCT-introduksjon. Det er ikke noe som tilsier at PCT-prøven skulle påvirke andel kulturpositive sepsistilfeller. En har derfor utelatt p-verdi for denne undergruppen.*

TABELL 4; Varighet av empirisk antibiotikabehandling *før* og *etter* introduksjon av PCT hos pasienter med GA \geq 34 uker uten en sepsisdiagnose eller annen diagnose som ga indikasjon for langvarig antibiotikabehandling (N=59)

	Før PCT- introduksjon	Etter PCT- introduksjon	P-verdi		Total
Pasienter, n (%)	32 (54)	27 (46)	Uavhengig T-test	Mann-Whitney U test	59
Varighet antibiotika- behandling (timer),	43 (24-60) 42 (28)	36 (24-72) 43 (29)	0,7	0,8	36 (24-60) 43 (28)

Kontinuerlige data er oppgitt som median (IKB), gjennomsnitt (SD).

TABELL 5; Frekvenstabell for varighet av antibiotikabehandling ved GA \geq 34 og ingen sepsis

Varighet (timer)	Frekvens, (n)	Prosent (%)	Kumulativ prosent (%)
0*	4	6,8	6,8
12	6	10,2	16,9
13	1	1,7	18,6
24	11	18,6	37,3
36	9	15,3	52,5
37	2	3,4	55,9
48	5	8,5	64,4
49	4	6,8	71,2
60	3	5,1	76,3
72	8	13,6	89,8
84	2	3,4	93,2
86	1	1,7	94,9
99	1	1,7	96,6
114	1	1,7	98,3
120	1	1,7	100
Totalt	59	100	

*Null – 0 – timer behandling innebærer at pasienten kun har fått én – 1 – dose med antibiotika

TABELL 6; Frekvenser for PCT-prøvetaking ved GA≥34 uker

Pasienter, n	34
Gestasjonsalder (uker)	39 (37-41)
Fødselsvekt (g)	3539 (3001-3772)
Død ved utskrivelse, n (%)	1 (3)
Sepsisdiagnose, n (%)	6 (18)
Positiv blodkultur, n (%)	0 (0)
Negativ blodkultur, n (%)	6 (100)
PCT tatt ved/før oppstart antibiotika, n (%)	18 (53)
PCT tatt 24-36 timer etter oppstart antibiotika, n (%)	12 (35)
PCT tatt både ved/før oppstart og 24-36 timer etter oppstart, n (%)	7 (21)
PCT tatt, men for dårlig prøvemateriale for analyse, n (%)	3 (9)
Andel av disse hvor det er tatt PCT i etterkant, n (%)	0 (0)

Kontinuerlige data er oppgitt som median (IKB), og kategoriske data er oppgitt som frekvens (%)

TABELL 7; Risikofaktorer, kliniske symptomer/tegn, antibiotikabruk og assistert ventilering hos sepsispasienter

	Premature GA<37	Født til termin GA≥37	Total
Pasienter, n (%)	11 (32)	23 (68)	34
Gestasjonsalder (uker)	26 (25-27)	40 (39-41)	40 (27-41)
Fødselsvekt (g)	796 (671-1060)	4080 (3920-4400)	3938 (1026-4296)
Forløst ved keisersnitt, n (%)	7 (64)	5 (22)	12 (35)
5-min Apgar-score	8 (4-8)	9 (8-10)	9 (7-10)
Symptomer før oppstart antibiotika			
Respiratorisk, n (%)	10 (91)	18 (78)	28 (82)
Gastrointestinale, n (%)	5 (46)	11 (48)	16 (47)
Irritabilitet/slapphet, n (%)	4 (36)	18 (78)	22 (65)
Feber ≥38°C, n (%)	0 (0)	8 (35)	8 (24)
Varighet antibiotikabehandling (timer)	120 (97-218)	108 (93-120)	108 (95-122)
Antibiotikaregime ordinert ved oppstart			
Penicillin + Gentamicin, n (%)	1 (9)	21 (91)	22 (65)
Ampicillin + Gentamicin, n (%)	1 (9)	0 (0)	1 (3)
Cefalotin + Gentamicin, n (%)	7 (64)	0 (0)	7 (21)
Cefotaxim monoterapi, n (%)	1 (9)	2 (9)	3 (9)
Annet, n (%)	1 (9)	0 (0)	1 (3)
Endring av antibiotika underveis			
Ingen endring, n (%)	8 (73)	21 (91)	29 (85)
Grunnet mikrobiologiske funn, n (%)	3 (27)	1 (4,5)	4 (12)
Uten at begrunnelse er oppgitt, n (%)	0 (0)	1 (4,5)	1 (3)
Respirasjonsstøtte ved oppstart av antibiotika			
Ingen, n (%)	0 (0)	12 (52)	12 (35)
High-flow, n (%)	0 (0)	5 (22)	5 (15)
CPAP, n (%)	5 (46)	6 (26)	11 (32)
Respirator, n (%)	6 (54)	0 (0)	6 (18)
Død ved utskrivelse, n (%)	2 (18)	1 (4)	3 (9)
<i>Kontinuerlige data er oppgitt som median (IKB), og Kategoriske data er oppgitt som frekvens (%)</i>			

TABELL 8; Blodprøveresultater ved sepsis hos nyfødte

	Kulturnegativ sepsis	Kulturpositiv sepsis	P	Totalt
Pasienter, n (%)	22 (65)	12 (35)		34
Crp før/ved oppstart antibiotika (mg/l)	22 (5-47)	6 (5-29)	0,25	16 (5-40)
Max Crp-verdi 0-48 timer etter oppstart (mg/l)	43 (25-69)	53 (12-92)	0,97	47 (18-70)
PCT før/ved oppstart antibiotika (ng/ml)	7 (3-42)	30 (10-)*	0,44	10 (5-51)
PCT 24-36 timer etter oppstart (ng/ml)	3 (0-)*	18 (6-)*	0,12	6 (2-24)
Laktat ved/før oppstart antibiotika (mmol/l)	3 (2-3), 2,7 (1,4)	3 (2,0-7)	0,63	3 (2-3)
Max Laktat 0-48 timer etter oppstart (mmol/l)	2 (1-3)	2 (1-5)	0,26	2 (1-3)
Leukocytter ved/før oppstart antibiotika ($10^9/l$)	18(13-21)	11 (5-17)	0,047**	15 (11-21)
Trombocytter ved/før oppstart antibiotika ($10^9/l$)	248 (202-301)	225 (111-335)	0,44	246 (187-300)
Laveste trombocytterverdi under infeksjon ($10^9/l$)	229 (165-289)	42 (22-275)	0,12	222 (46-283)
Blodkultursvar				
GBS, n (%)		1 (8)		
S. aureus, n (%)		1 (8)		
CoNS, n (%)		4 (33)		
E.coli, n (%)		3 (25)		
«Andre» Gram positive, n (%)		2 (17)		

Kontinuerlige data er oppgitt som median (IKB) og kategoriske data er oppgitt som frekvens (%)

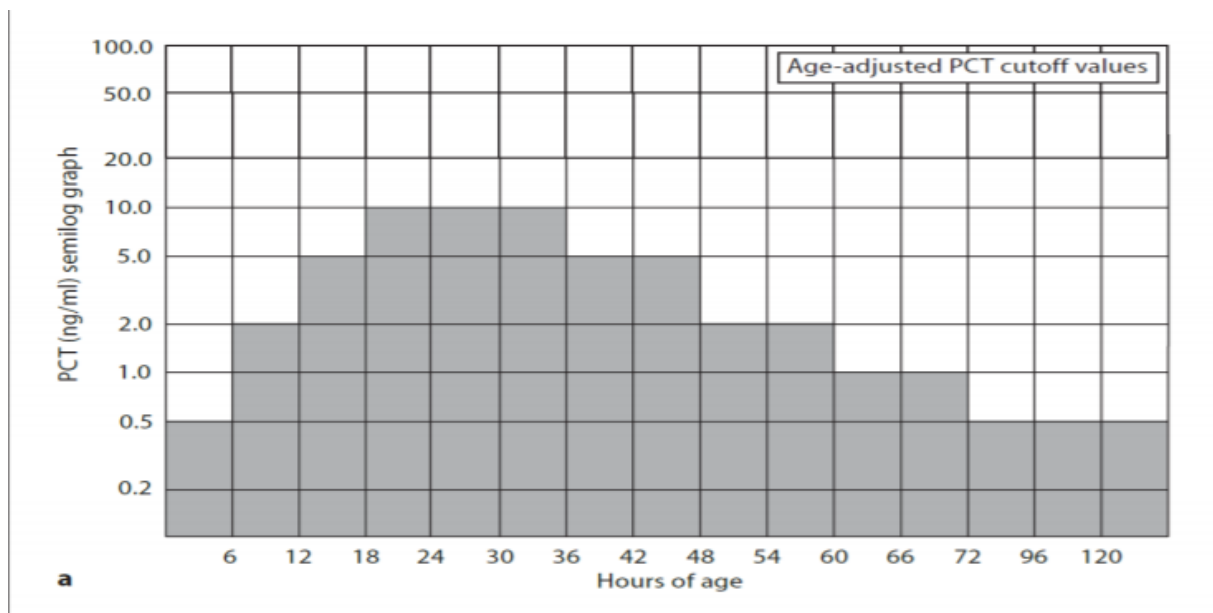
P-verdi er beregnet ved hjelp av Mann-Whitney U test.

**Kun 2 verdier er registrert, derfor fins det ingen 75% kvartil*

***Signifikant større mengde leukocytter ved/før oppstart antibiotika ved kulturnegativ sepsis*

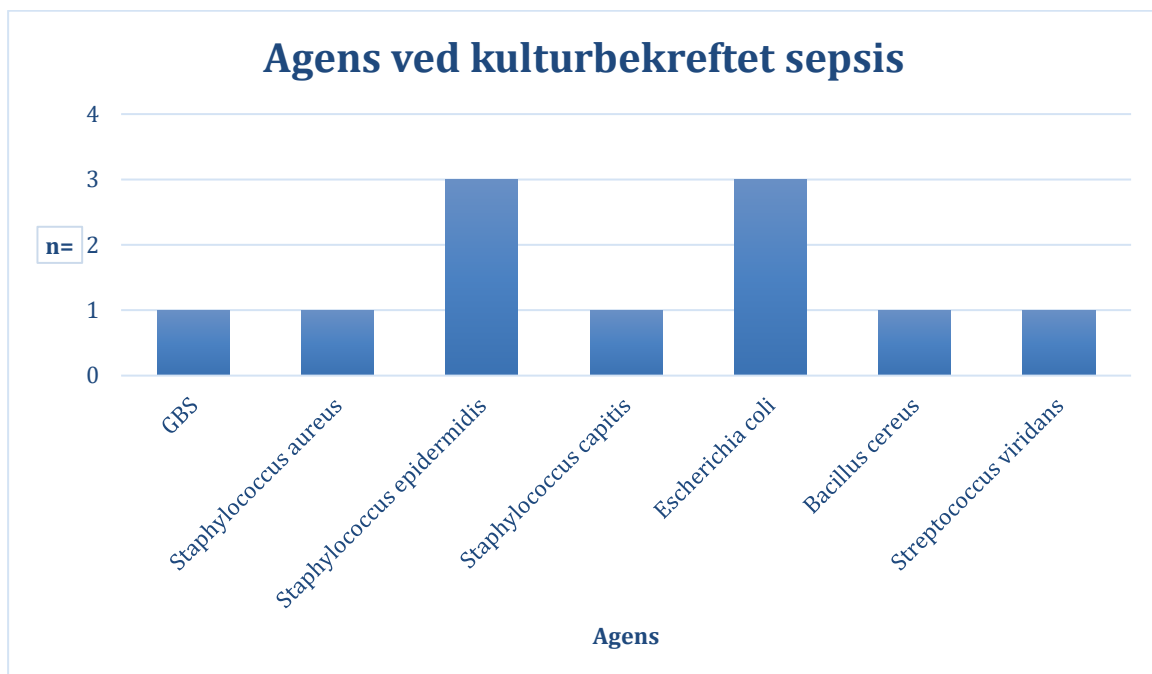
8 Figurer

Figur 1; Aldersjusterte PCT-verdier

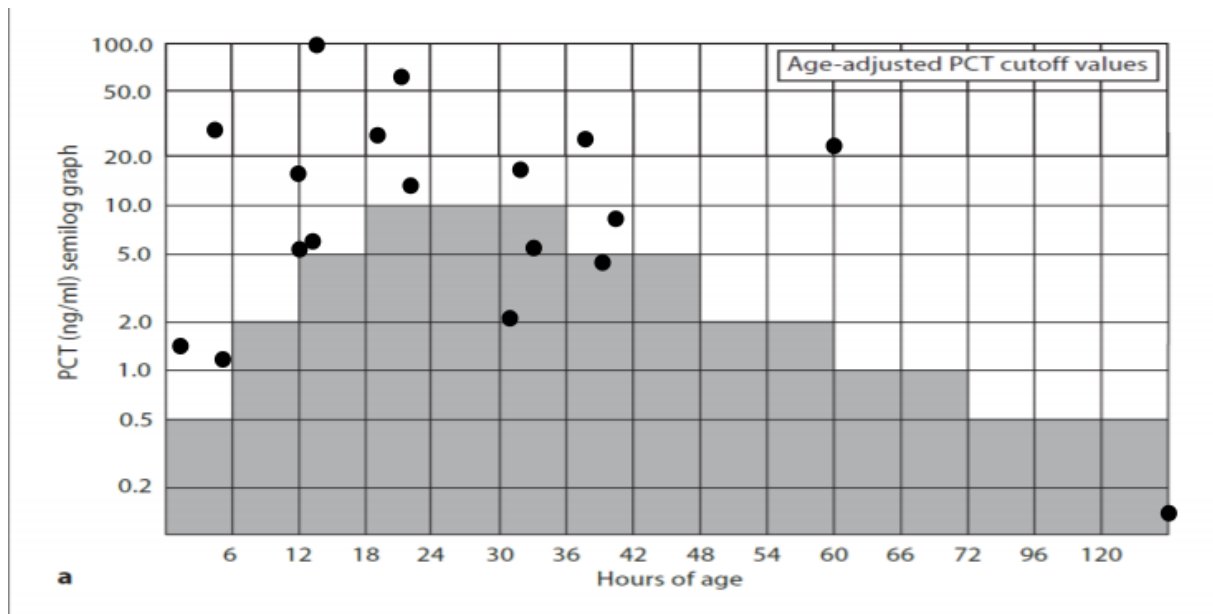


Kilde: (17)

Figur 2; Hvilke bakterier har forårsaket sepsis?



Figur 3; Fordeling av prøvesvar sett i forhold til aldersjusterte PCT-verdier tatt hos pasienter med GA \geq 34 uker og ved/før oppstart av IV antibiotikabehandling



Modifisering av figur 1, se kilde (17)

9 Kunnskapsevaluering

Referanse: Procalcitonin-guided decision making for duration of antibiotic therapy in neonates with suspected early-onset sepsis: a multicentre, randomized controlled trial (NeoPINS)			
Formål	Materiale og metode	Resultater	Design: RCT
Kan procalcitonin-veiledete avgjørelser for mistenkt early-onset sepsis (EOS) sikket redusere varigheten av antibiotikabehandling?	Nyfødte født i uke 34 eller senere, med mistenkt EOS og behov for antibiotikabehandling ble stratifisert i 4 risikokategorier: 1. Bevist infeksjon, 2. Sannsynlig infeksjon, 3. Mulig infeksjon og 4. Usannsynlig infeksjon, gruppe 1 og 2 ble gitt antibiotika. Gruppe 3 og 4 ble randomisert i 1:1 skala mellom standard rutine behandling og Procalcitonin-assistert behandling, hvor 2 konsekutive målinger innenfor referanseområdet ga indikasjon for å avslutte behandlingen.	2440 nyfødte ble screenet. Det ble ikke oppnådd samtykke hos 622 barn, 93 hadde faktorer som ekskluderte dem, 14 ble ekskludert grunnet liten mulighet for 100% dataovervåking, og 1 ble ekskludert ettersom procalcitoninmåling ikke var mulig. 1710 ble med i studien. Intention to treat var 866 i Procalcitonin-gruppen (121 protokollbrudd) og 844 (181 protokollbrudd) i standardgruppen. Dette førte til 745 i per-protokoll-gruppen for PCT-veiledet og 633 for standard, og otalt 71% fikk behandling med Betalaktam+Aminoglykosid og 29% fikk behandling med 2 ulike Betalaktamer i per-protokoll gruppen.	Dokumentasjonsnivå lb Grade: +++
Konklusjon Procalcitonin-veiledete avgjørelser reduserte varigheten av antibiotikabehandling og tid på sykehus, med en lav rate av reinfeksjon og uten studierelatert mortalitet.	Randomisering skjedde via å trekke gruppekort i Sveits og Tsjekka, mens i Nederland og Canada ble det randomisert via databasert «block» randomisering. Foreldre, behandlere, lokale undersøkere visste om gruppefordeling, hovedforsker var blindet.	71% fikk behandling med Betalaktam+Aminoglykosid og 29% fikk behandling med 2 ulike Betalaktamer i per-protokoll gruppen. I per-protokoll gruppen ble det en median forskjell i behandlingstid på -12,2 timer (51,8 (48,2-56,0) timer i PCT-gruppen og 64,0 (61,0-68,1) timer i standardgruppen, p=0,0001). Det var en median forskjell på -5,2 timer i sykehusopphold for PCT-gruppen (p=0,0039)	Sjekkliste: <ul style="list-style-type: none"> • Er formålet med studien klart formulert? Ja • Ble utvalget fordelt til de ulike gruppene med randiseringsprosedyre? Ja • Ble alle deltakerne gjort rede for på slutten av studien? Ja • Ble deltakerstudiepersonell blindet mht gruppetilhørighet? Nei, foreldre, lokale forskere og behandlere var ikke blindet, hovedforsker var blindet. • Var gruppene like ved starten? Ja • Ble gruppene behandlet likt? Ja • Hva er resultatene? Kontore behandlingstid hvor det ikke er nødvendig med behandling uten økt risiko. • Kan resultatene overføres til praksis. Ja • Ble alle utfallsmål vurdert? Ja • Er fordelene verdt utemper/kostnader? Ja
Land Nederland, Sveits, Canada og Tsjekka.		Det var 9 (<1%) av 1710 med mulig reinfeksjon, 5 (0,7%) i PCT-gruppen og 4 (0,6%) i standardgruppen. Det var ingen sepsis-relatert dødsfall. Risikoforskjell for non-inferiority var 0,1% (95% KI -4,6 til 4,8).	Styrke Pragmatisk tilnærming. Brede inkluderingskriterier som passer bra mhp sykdommen og populasjonen det er snakk om.
Ar data innsamling 2009-2015.			Svakhet Kan ikke overføres til barn født før uke 34, populasjoner med høyere andel nyfødte med høy risiko for EOS, land med høyere insidens av bevist EOS eller land med annen safety-netting system. Det er tatt i bruk et ikke-valideret vurderingsverktøy for risiko for EOS.

Referanse: Value of Procalcitonin Measurement for Early Evidence of Severe Bacterial Infections in the Pediatric Intensive Care Unit

Design: Retrospektiv Observasjonsstudie		
Dokumentasjonsnivå	III	
Grade:	++	
Diskusjon/kommentarer		
Sjekkliste:	<p>Var gruppene sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? Ja</p> <p>Er gruppene rekruttert fra samme populasjon/befolkningsgruppe? Ja</p> <p>Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/populasjon? Ja</p> <p>Var inklusjonskriteriene for utvalget klart definert? Ja</p> <p>Var oppfølgingstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall? Ja</p> <p>Er den som vurderte resultatene (endepunktene) blindet gruppetilhørighet?</p>	
Styrke	Tatt hensyn til manglende gullstandard for kategorisering og forsøkt å begrense bias.	
Svakhet	Ikke validert kategoriseringssystem så noen kan være kategorisert feil. Kun 12% av innleggelser hadde PCT-testing tilgjengelig i studieperioden. Kinetikken til infeksjonsmarkørene ble ikke tatt hensyn til. Kun 1 institusjon.	
Formål	Materiale og metode	Resultater
<p>Kan toppnivå av PCT målt innen 48 timer av en pediatrik intensivavdeling differensiere alvorlige bakterielle infeksjoner fra steril infammasjon og viral infeksjon</p>	<p>Alle pasienter fra 29 dager til 21 år innlagt på en 55-sengs pediatrik intensivavdeling. Pasienter ble inkludert dersom PCT ble tatt innen 48 timer etter innleggelse, hvor maksverdi ble tatt med. For dem som ble innlagt i flere omganger ble data fra første episode inkludert.</p> <p>Pasienter med noninvasive bakterielle infeksjoner, overført fra annet sykehus med etablert antibiotikabehandling >48 t og hos dem hvor infeksjonsstatus ikke ble bestemt ble ekskludert.</p>	<p>Av 5512 innleggelser møtte 667 pasienter initial inklusjonskriterier. 21 ble ekskludert etter full journalgjennomgang, med 646 pasienter igjen for sluttanalyse.</p> <p>Pasienter med mistenkt og dokumentert bakteriell infeksjon uten sjokk hadde høyere median PCT nivå (1,51 [0,41-4,04] og 0,91 [0,10-10,80] ng/ml) enn for dem uten infeksjon/viral infeksjon, P<0,05. Dem i sjokk hadde høyest median PCT-verdi (7,16 [2,21-42,28] og 3,22 [0,36-24,93] ng/ml), P=0,05 sammenlignet med de andre gruppene. Areal under ROC-kurve var lik for PCT (0,73, 95% KI 0,69, 0,77) og CRP (0,75, 95% KI 0,71, 0,79), P=0,36. Begge fikk bedre resultater en hvite blodceller, neutrofile granulocytter og % umodne neutrofile (0<0,01 for parvis sammenligning).</p>
Konklusjon	<p>Pasienter ble stratifisert til 6 kategorier basert på infeksjonsstatus: 1. ingen infeksjon, 2. viral infeksjon, 3. mistenkt bakteriell infeksjon uten sjokk, 4. Dokumentert bakteriell infeksjon uten sjokk, 5. Bakteriell infeksjon med sjokk og 6. septisk sjokk uten positiv blodkultur. Det ble sammenlignet toppnivå av PCT, CRP, hvite blodceller, Neutrofile Granulocytter og % umodne Neutrofile.</p> <p>Areal under ROC-kurve ble bestemt for hver biomarkør for å diskriminere bakterielle infeksjoner.</p>	
Toppnivå av PCT-nivå målt ved innleggelse var ikke bedre enn CRP i differensiering av alvorlig bakterielle infeksjoner fra viral sykdom og steril infammasjon. CRP og PCT var bedre enn hvite blodceller, neutrofile og % av umodne neutrofile.	Land	USA
Ar data innsamling	2012-2014.	

Referanse: Prolonged initial empirical antibiotic treatment is associated with adverse outcomes in premature infants.		Design: Retrospektiv Kohortestudie	
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
Undersøke utfall av forlenging antibiotikabehandling til premature i første leveuke	Retrospektiv studie av 365 veldig lavvektige nyfødte (≤ 32 uker GA og ≤ 1500 gram fødselsvekt) som overlevde første leveuke uten sepsis eller NEC. Alle pasienter var fra 3 intensivavdelinger i Cincinnati, USA. 8 døde, 11 med kulturpositiv sepsis og 2 med NEC i første leveuke ble ekskludert. 19 andre som ikke mottok empirisk behandling på første levevåg, men gjennomgikk evaluering for sepsis og mottok antibiotika i 1. leveuke ble ekskludert. Initial empirisk antibiotikabehandling ble definert som behandling 1. levevåg. De ble kategorisert til 0 dager, 1-4 dager (begrenset) og ≥ 5 dager med behandling (forlenging). De kombinerte utfall av Late-onset sepsis, NEC eller død (91 cases) og LOS alene (76 cases) ble brukt som primært utfall variabler for å sikre 80% power for å oppdage en 2-dels assosiasjon mellom forlenging og kortere varighet av antibiotika bruk. Død og NEC alene var for få for å få nok power til å analysere uavhengig.	76 (21%) fikk LOS-diagnose. 17 (4,6%) fikk NEC-diagnose. 20 (5,5%) døde. LOS, NEC og død skjedde oftere i forlenging antibiotikabehandlings gruppen sammenlignet med begrenset antibiotika. ($p=0,0001$). LOS alene og død, men ikke NEC alene, skjedde oftere i forlenging antibiotikagruppe sammenlignet med begrenset gruppe. ($p=0,0001$ LOS, og $p=0,03$ død) For hver dag med initial antibiotikabehandling økte oddsen av LOS, NEC og død signifikant ($p=0,005$)	Sjekkliste: Sjekkliste: Var gruppene sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? Ja Er gruppene rekruttert fra samme populasjon/befolkningsgruppe? Ja Var de eksponerte individene representative for den definerte befolkningsgruppe/populasjon? Ja Var studien prospektiv? Nei Ble eksposisjon og utfall målt likt og pålitelig i de to gruppene? Ja Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp? Ikke relevant. Er det utført frafallsanalyser? Ikke relevant. Var oppfølgingstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall? Ja. Er det tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/gjennomføring? Usikker. Er den som vurderte resultatene (endepunktene) blindet gruppetilhørighet? Nei
Konklusjon			Syrke Viktig klinisk relevans. Svakhet Mangel på å kunne kontrollere alle faktorer som indikerer alvorlighetsgrad av sykdom. Mengden pasienter begrenser muligheten for å oppdage potensielle signifikante forskjeller i død alene eller NEC alene.
Land	USA		
År data innsamling	2000-2004		

Referanse: Antibiotic therapy in neonates and impact on gut microbiota and antibiotic resistance development: a systematic review		Design: Systematic review	
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
Systematisk review av påvirkningen av antibiotikabehandling i nyfødtpæren og endring i mikrobiomet i tarmsystemet og/eller antibiotikaresistens	Review ble rapportert etter anbefalinger fra Cochrane Handbook for Systematic Reviews and Interventions. Det ble satt opp søkestrategi hvor søk foregikk i PubMed, Embase, Medline og Cochrane Database ved bruk av MeSH-termer og frit-tekst søk uten tidsrestriksjoner.	Av 3380 studier ble 137 fullektet artikler evaluert. 48 studier møtte inklusjonskriterier. 2 artikler presenterte data fra samme studiepopulasjon og ble definert som en studie. Det var 45 observasjonsstudier og 3 RCT'er. Forlengte antibiotikabehandling var assosiert med redusert tarmflora diversitet, som tidligere har blitt assosiert med NEC, overvekt og inflammatorisk sykdom. Det var dog lav QoE. Det ble rapportert økt mengde/olonisering av Enterobacteriaceae etter antibiotikabehandling, men hadde lav QoE. Antibiotikabehandling ble sterkt assosiert med redusert mengde av beskyttende bakterier. Det var veldig lav QoE, men passer med funn fra voksen populasjon. Det viste en økt risiko for resistensutvikling, spesielt ESBL-produserende gram-negative bakterier. Det var moderat QoE.	Sjekkliste: Ble et klart fokusert spørsmål adressert? Ja. Så forfatterne etter riktig type artikler? Ja. Ble alle de viktige, relevante studier inkludert? Usikker. Vurderte forfatterne kvaliteten på studiene nok? Ja. Hvis resultatene av review ble kombinert, var det fornuftig å gjøre det? Usikker. Hva er resultatene? Moderat sikker på at antibiotikabehandling fører til resistensutvikling. Det synes å forekomme endring i tarmflora som potensielt er sykdomsfremkallende ved antibiotikabruk i nyfødtpæren. Hvor presise er resultatene? Ikke veldig presise. Kan resultatene appliseres til lokal populasjon? Ja. Ble alle viktige utfall vurdert? Ja. Er fordelene verdt skade/kost? Ja. Syrke Streng og sensitiv søkestrategi basert på tidligere søkeprotokoller. Det er av stor klinisk og vitenskapelig interesse. Svakhet Manglende RCT'er, og flere studier med forskjellige svar. Det ble brukt sem-kvantitativ stemmetelling metode for å vurdere effekt av neonatal antibiotika behandling på relevante utfall.
Konklusjon	En studie var mulig å bruke i reviewet hvis det rapporterte forskjellige kategorier av IV antibiotikabehandling i neonatalperioden og evaluerte påvirkning på endring i tarmfloraen og eller resistensutvikling. Det ble tatt hensyn og kategorisert etter antibiotikabehandling j/nei, kort/lang og bredspektrumsalspektret. Rapportert og case-serier, studier med ikke-neonatal eller ikke-menneskelig populasjon, annet språk enn engelsk, og antenatal antibiotika, oral antibiotika og/eller lavdose IV vankomycin profylakse ble ekskludert. To personer screenet søkeresultatene uavhengig av hverandre. Artikler ble kun ekskludert dersom man var enige om det, dersom man var uenige ble en tredje forsker avgjørende for inklusjon/eksklusjon.		
Land	Norge		
År data innsamling	2016-2017		

Referanse: Acute Phase Reactants in Infections: Evidence-Based Review and a Guide for Clinicians

Design: Systematic review	
Dokumentasjonsnivå	III
Grade:	++
Formål	Materiale og metode
Systematisk review av publisert evidens og oppsummering rollen til varierte akutt-fase markører ved infeksjoner.	Det ble søkt MEDLINE etter Engelsk-språklige artikler på akutfase reaktanter og infeksjoner publisert mellom 1986 og 2015. Tilleggsartikler ble identifisert gjennom et søk av referanser fra de gjeldende artikler, guidelines, systematic reviews og metaanalyser.
Konklusjon	Resultater
Det er økende evidens for å støtte bruk av forskjellige akutfasereaktanter i forskjellige pasientpopulasjoner og kliniske settinger. PCT har en fordel over CRP og ESR grunnet bedre spesifisitet	ESR øker innen 24-48 timer etter onset av inflammasjon og faller tilbake sakte etter inflammasjonsslutt, hvor et resultat på 100 mm/time hadde en spesifisitet for sykdom på 0,99. CRP er mer akutfase reaktant og mer sensitiv enn ESR til subtile endringer i akutfasen. CRP stiger etter 12-24 timer og har toppunkt etter 2-3 dager. Ved mild til moderat stimulus kan den stige til 50-100 mg/L innen 6 timer. CRP nivå over 500 mg/L var assosiert med mer enn 80% sannsynlighet for bakteriell infeksjon. PCT stiger mer ved bakterielle enn virale infeksjoner. Serum konsentrasjon er vanligvis <0,05 ng/ml, og økning blir synlig etter 3-4 timer og når toppunkt etter 6-24 timer. PCT ble funnet mer sensitiv enn CRP, 0,88 (95%KI 0,80-0,93) vs 0,75 (95%KI 0,62-0,84) med Q-verdi på 0,82 vs 0,73. (Qverdi er justert P-verdi som tilbyr kvantitativ informasjon om sannsynlighet for klinisk signifikans). Det var større sensitivitet for å differensiere bakteriell fra viral infeksjon ved PCT vs CRP med Q-verdi på 0,89 vs 0,83.
Canada	Sensitivitet for tidlig diagnose av sepsis ved PCT var 0,77 og spesifisitet på 0,79. Jo høyere PCT-nivå, jo større var 90-dags mortaliteten. Ved neonatal sepsis ble samlet sensitivitet fra 16 studier 0,81 og spesifisitet 0,91.
Ar data innsamling	
Søkeperiode: 1986-2015	
Land	Diskusjon/kommentarer
	Sjekkliste: Ble et klart fokusert spørsmål adressert? Ja. Så forfatterne etter riktig type artikler? Ja. Ble alle de viktige, relevante studier inkludert? Ja. Vurderte forfatterne kvaliteten på studiene nok? Usikker. Hvis resultatene av review ble kombinert, var det fornuftig å gjøre det? Ja. Hva er resultatene? PCT har best resultat for å differensiere bakteriell fra viral infeksjon av akutfasereaktantene, stiger tidligere og har bedre sensitivitet og spesifisitet. Hvor presise er resultatene? Moderat til god presisjon. Kan resultatene appliseres til lokal populasjon? Ja. Ble alle viktige utfall vurdert? Usikkert. Er fordelene verdt skade/kost? Ja.
	Styrke Det er av stor klinisk og vitenskapelig interesse. Gjennomgått stor mengde artikler over en stor tidsperiode.
	Svakhet Kun søkt i MEDLINE. Ikke oppgitt hvor mange artikler eller hvilke søkeord som er brukt.