

Neonatal sepsis

– bakgrundsdocumentation

Artiklar publicerade under rubriken Bakgrundsdocumentation är författarens enskilda manuskript. Budskapet i dessa delas därför inte alltid av expertgruppen i sin helhet.

Neonatal sepsis – epidemiologi, riskfaktorer och sequelae

Stellan Håkansson

Det nyfödda barnet – speciella faktorer att ta hänsyn till vid läkemedelsbehandling

Anders Rane

Läkemedelshantering på neonatalavdelningen

Per Nydert

Koncentrationsbestämning av infektionsläkemedel vid allvarliga, neonatala infektioner

Erik Eliasson

Klinisk diagnostik av neonatal sepsis

Andreas Ohlin

Bakteriologisk diagnostik i neonatalperioden

Åsa Melhus

Mykologisk diagnostik i neonatalperioden

Lena Klingspor

Antibiotikaval vid allvarliga neonatala bakteriella infektioner

Ingemar Tessin, Erik Normann

Behandling av invasiva svampinfektioner under neonatalperioden

Vanda Friman

Virusinfektioner i neonatalperioden

– kliniska symtom, diagnostik, prognos, profylax och behandling

Marie Studahl, Ilona Lewensohn Fuchs

Grundläggande principer för antibiotikaval

– effekt, risk för resistensutveckling, kombinationsbehandling

Mats Kalin

Vårdrelaterade infektioner, antibiotika och antibiotikaresistens

Inger Riesenfeld-Örn, Olov Aspevall

Neonatal sepsis – epidemiologi, riskfaktorer och sequelae

Stellan Håkansson

Sammanfattning

Bakteriella infektioner som drabbar nyfödda är ett vanligt problem. Svenska studier redovisar en incidens av verifierad neonatal sepsis på 3–4 per 1 000 levande födda, med en mortalitet omkring 9–15 %. Mortaliteten i neonatal sepsis är väsentligt högre för barn som är underburna. Många gånger kan blododling vara negativ trots att det kliniska förloppet och blodmarkörer talar för att en allvarlig infektion föreligger, så kallad klinisk sepsis.

Risken för infektion sammanhänger med till exempel virulensfaktorer hos den mikroflora som barnet möter, expositionstiden och ett omoget infektionsförsvar. Vid intensivvård efter födelsen kan upprepade invasiva procedurer som bryter igenom naturliga barriärer i hud och slemhinnor ytterligare öka risken för infektioner (1).

Tidig sepsis (debut under de första tre levnadsdygnen) orsakas vanligen av vertikal spridning av bakterier från modern till barnet i samband med förlossningen. Vid sent debuterande sepsis (debut senare än 72 timmar efter födelsen) är spridningen vanligen horisontell och vårdrelaterad. Neonatala infektioner med GBS definieras på ett annorlunda sätt. ”Tidigt debuterande” GBS-infektion debuterar dag 0–6, och ”sent debuterande” debuterar från sju dagars ålder.

Barn som överlever en neonatal sepsis löper ökad risk att drabbas av psykomotorisk utvecklingsförsening, till exempel utveckling av CP-syndrom och möjligen i ett längre perspektiv neuropsykiatrisk sjukdom. Risken för sequelae efter neonatal sepsis är särskilt ökad i gruppen för tidigt födda barn, där flera bidragande faktorer kan påverka barnets utveckling i negativ riktning. Vid meningit är risken för framtida handikapp mycket stor, 20–30 %. Stora ansträngningar måste göras för att optimera diagnostik, antibiotikaval och behandlingstidens längd.

Bakgrund

Under den normala graviditeten befinner sig fostret i en steril miljö och möter vid den vaginala förlossningen moderns lokala bakterieflora. Vid förekomst av virulenta bakterier, till exempel grupp B-streptokocker (GBS) och långvarig vattenavgång, ökar risken för att barnet drabbas av infektion avsevärt. Vid för tidig födelse är barnets infektionsförsvar i än högre grad försvagat, vilket i sin tur ytterligare ökar risken. Det nyfödda barnets exposition för moderns bakterieflora är i det normala fallet till gagn för barnet och medför en koloniseringsprocess som är av betydelse för utmognaden av barnets immunsystem och skapandet av barnets normala mikrobiota. Koloniseringsprocessen kan störas av olika moment i vården, till exempel förlossning med kejsarsnitt och

tidig antibiotikabehandling, som förvisso kan vara livräddande men samtidigt ha negativa konsekvenser i ett ekologiskt perspektiv och påverka framtida sjuklighet (1–7).

Epidemiologi, definitioner, etiologi och mortalitet

Verifierad neonatal sepsis definieras av positiv blododling i kombination med kliniska symtom och tecken som är förenliga med infektion. Många gånger kan blododlingen vara negativ trots att det kliniska förloppet och blodmarkörer talar för att en allvarlig infektion föreligger. Man talar då om en klinisk sepsis.

Tidig sepsis debuterar under de första tre levnadsdygnen (dag 0–2) enligt den definition som är bruklig internationellt, och orsakas vanligen av vertikal spridning av bakterier från modern till barnet i samband med förlossningen. Med sent debuterande sepsis avses episoder som uppkommer senare än 72 timmar efter födelsen. Här är spridningen horisontell och vanligen vårdrelaterad (8). Neonatala GBS-infektioner definieras i detta avseende traditionellt på ett något annorlunda sätt. Tidigt debuterande GBS-infektion debuterar under dag 0–6, och sent debuterande GBS från sju dagar till tre månaders ålder (9).

Globalt utgör neonatala infektioner en dominerande orsak till neonatal morbiditet och mortalitet. Årligen beräknas att omkring 20 % av alla nyfödda (≈ 30 miljoner) i utvecklingsländer drabbas av infektion under neonatalperioden och att omkring 1,5 miljoner barn avlider (10). Jämförande studier från olika industrialiserade länder kan vara vanskliga att tolka eftersom resultaten ofta baseras på data som inte är populationsbaserade och inkluderar barn med olika komplicerande bakomliggande faktorer.

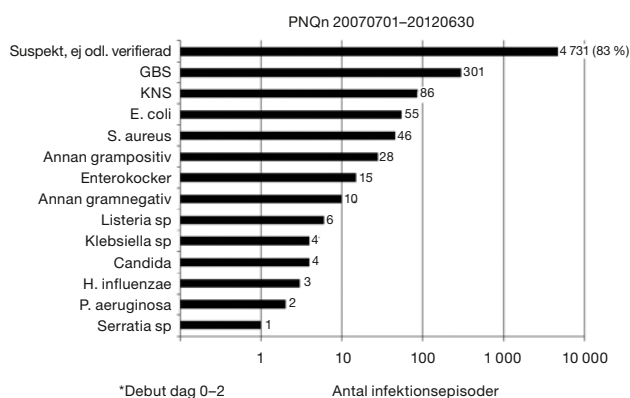
Svenska studier redovisar en incidens av neonatal sepsis på 3–4 per 1 000 levande födda, med en mortalitet omkring 9–15 %. Mortaliteten rapporteras vara väsentligt högre för barn födda före 30 graviditetsveckor jämfört med fullgångna barn, 23 respektive 3 % (11,12). Under femårsperioden 1997–2001 var incidensen av tidigt debuterande GBS-sepsis i Sverige 0,4/1 000, med en mortalitet på drygt 7 % (13). Mortaliteten vid gramnegativ sepsis är högre än vid grampositiv genes och rapporteras vara upp till drygt 40 % för prematura barn i vissa undersökningar (14).

En redovisning av fall med neonatal sepsis under en 60-årsperiod (1928–1999) i USA, visar att dominerande agens har varierat över tid (15). Under 1930-talet dominerade grupp A-streptokocker. De kommande decennierna blev neonatala infektioner orsakade av *E. coli* och *S. aureus* mer frekventa och sedan slutet av 1960-talet är GBS, *E. coli* och koagulasnegativa stafylokocker (KNS) dominerande agens. Under samma period sjönk mortaliteten vid neonatal sepsis från 87 till 16 %.

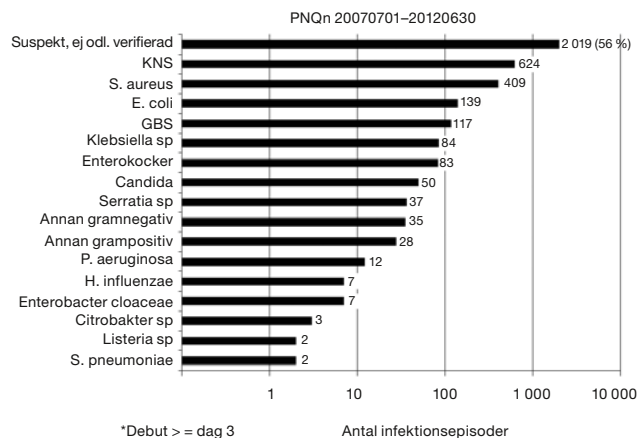
Under de senaste fem åren (070701-120630) inkluderades 47 090 vårdade barn i det svenska kvalitetsregistret för neonatalvård (PNQn = PeriNatalt Qualitätsregister/neonatalogi). Under samma tid fanns omkring 9 500 infektionsepisoder hos drygt 8 000 barn registrerade. I 73 % av fallen av infektion förelåg klinisk misstanke utan odlingsverifiering. Antalet infektionsepisoder var högst hos de mest prematura barnen med 1,4 episoder per barn för dem som var födda vid 22–24 veckors gestationsålder.

Antalet episoder med tidigt debuterande infektion var drygt 3 600, varav 83 % saknade mikrobiologisk verifiering. Bland de agens som isolerades dominerade GBS, koagulansnegativa stafylokocker (KNS), *E. coli* och *S. aureus* i nämnd ordning. Bland episoder med sen debut (n = 2 588) var andelen kliniska infektioner lägre (53 %). För verifierade infektioner dominerade samma agens men i annan rangordning. Här var KNS vanligast, följt av *S. aureus*, *E. coli* och GBS. Vid meningit var GBS och *E. coli* dominerande agens. Vid tidig debut var andelen infekterade barn som hade meningit 6 och 15 % för respektive agens. Vid sen debut var motsvarande siffror 18 och 22 % (Figur 1–6).

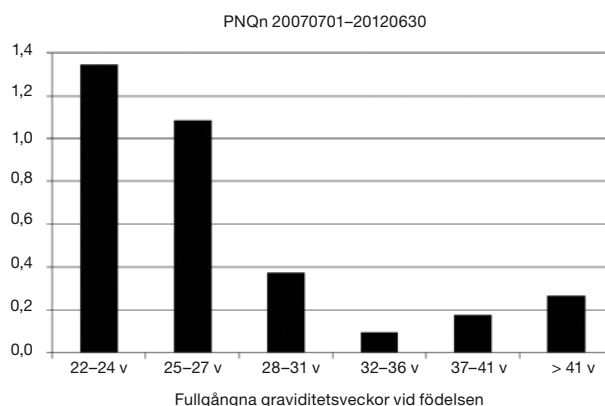
Figur 1. Antal tidiga* infektionsepisoder per agens (n = 5 288).



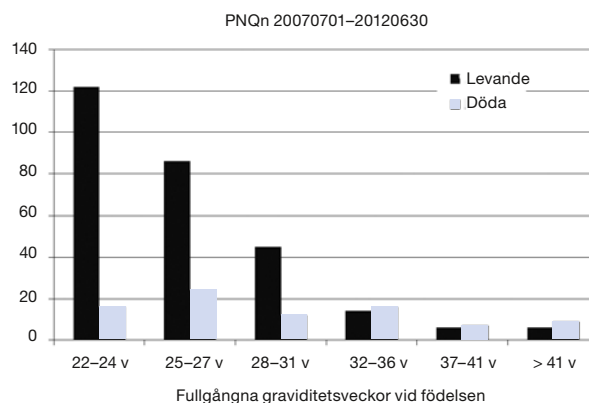
Figur 2. Antal sena* infektionsepisoder per agens (n = 3 608).



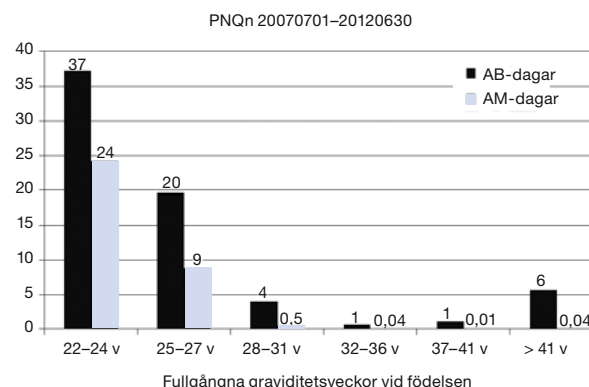
Figur 3. Antal misstänkta eller verifierade infektionsepisoder per barn och gestationsålder vid födelsen (N = 47 090).



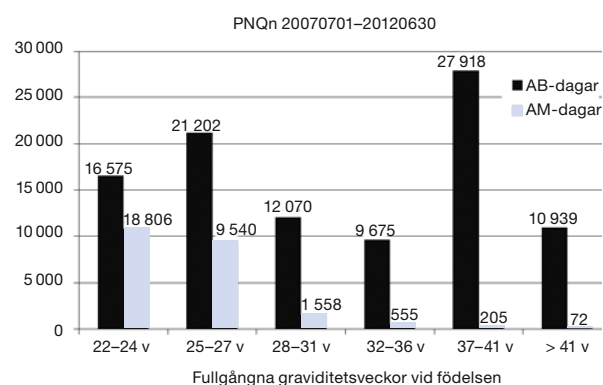
Figur 4. Vårddygn, medeltal per gestationsålder uppdelat på levande utskrivna och döda (N = 44 511).



Figur 5. Antal dagar i medeltal med antibiotika (AB) respektive antimykotika (AM) per barn och gestationsålder vid födelsen.



Figur 6. Antal dagar i medeltal med antibiotika (AB) respektive antimykotika (AM) per gestationsålder vid födelsen.



Uppgifterna i registret medger inte någon analys av kausalsamband mellan infektion och dödlig utgång men man kan konstatera att vid tidigt debuterande sepsis orsakad av GBS och *E.coli* var mortaliteten 3 respektive 13 %. För sent debuterande sepsis var motsvarande siffror 9 respektive 16 %. Fall med sent debuterande KNS-sepsis hade en mortalitet på drygt 4 %. KNS-infektion är företrädesvis vanlig i gruppen barn som är extremt för tidigt födda varför det är särskilt vanskligt att utifrån registerdata bedöma huruvida infektionen i sig varit en väsentligt bidragande orsak till dödsfallet.

Riskfaktorer

Vid tidig debut sker spridningen av bakterier från modern till barnet framför allt efter att fosterhinnorna brustit, men bakterier kan också passera genom ”intakta” fosterhinnor, förmodligen genom smärre försvagningar i hinnorna som inte ger upphov till vattenavgång (8). Spridningen av bakterier till barnet sker via fostervattnet till barnets andningsvägar. Aktiva andningsrörelser gör att infektionen etableras i lungorna och sprids sedan till blodet och eventuellt till meningerna.

I Sverige, liksom i många andra länder i den industrialiserade delen av världen, är 25–30 % av alla kvinnor koloniserade vaginalt/rektalt med GBS som är den dominerande orsaken till tidigt debuterande sepsis hos nyfödda (9,16,17). Baserat på incidensen av tidigt debuterande GBS-sepsis i Sverige (verifierad och klinisk sepsis \approx 1 per 1 000 födda) kan man beräkna att omkring 1 av 250 koloniserade kvinnor får ett barn som insjuknar. Incidensen av GBS-pneumoni, med negativ blododling, uppskattas vara omkring tre gånger högre än incidensen för sepsis (14,18).

Särskilda obstetriska riskfaktorer för att barnet ska utveckla tidigt debuterande GBS-sepsis/pneumoni har identifierats (se Faktaruta). Långvarig vattenavgång, intrapartumfeber och prematuritet är generella riskfaktorer för tidig infektion hos barnet, liksom amnionit där spridning kan ske intrauterint eller hematogent via placenta (9,19).

Sequelae och framtida hälsorisker

Barn som överlever en neonatal sepsis löper ökad risk att drabbas av psykomotorisk utvecklingsförsening. Särskilt vid perinatale infektioner med gramnegativt agens, med inflammation och exponering för lipopolysackarid, finns risk för utveckling av neurologiska resttillstånd (20,21).

Risken för sequelae är särskilt ökad i gruppen barn som är för tidigt födda, där flera bidragande faktorer kan påverka barnets utveckling i negativ riktning. En omfattande amerikansk studie av för tidigt födda barn kunde påvisa en ytterligare sämre prognos för de barn som dessutom drabbades av infektion (22). En aktuell studie påvisade en tre gånger ökad, oberoende risk för psykomotorisk funktionsnedsättning hos barn med sent debuterande sepsis (23). Vid meningit är risken för framtida handikapp hos överlevande barn mycket stor, 20–30 % (8,24).

Det finns ett ökat medvetande om att tidig och långvarig antibiotikabehandling i sig kan öka risken för sena infektioner. Den ökade användningen av intrapartal antibiotikaproxylax reducerar antalet tidiga infektioner men möjligen på bekostnad av ett ökat antal sent debuterande infektionsepisoder (25–27) och ökad resistensutveckling (27,28). På lång sikt finns också farhågor för att ett avvikande koloniseringsmönster av tarmfloran kan vara bidragande orsak till senare sjuklighet som allergisk astma, rinit och inflammatorisk tarmsjukdom (29–32).

Framtidsmöjligheter

Den omfattande användningen av antibiotika på neonatalavdelningar har i hög grad bidragit till att fler barn överlever kritiska tillstånd. Riskerna med antibiotikaanvändningen i form av resistensutveckling och eventuella framtida hälsorisker för barnet, kräver att stora ansträngningar måste göras för att optimera diagnostik, antibiotikaval och behandlingstidens längd. Detta måste ske parallellt med uthållig tillämpning av strikta hygienrutiner för att förhindra horisontell spridning inom vårdenheten.

För att kunna uppfylla målsättningen att optimera antibiotikaval och behandlingstid är det väsentligt att ha en kontinuerlig övervakning av infektionsproblematiken hos nyfödda i ett nationellt perspektiv. Den neonatala intensivvården är starkt centraliserad vilket innebär att många barn under sin sjukdomstid transporteras mellan olika vårdnivåer. Den omfattande transportverksamheten medför att man i mindre grad kan förlita sig på antibiotikaval i relation till lokala förhållanden avseende etiologiska agens och resistensmönster.

Därför behövs ett nationellt register med laboratorierapporterade data från blod- och likvorodlingar på barn vars första värdeepisod påbörjas under neonatalperioden. Ett sådant register skulle ge en kontinuerlig övervakning av infektionspanoramats i nyföddhetsperioden, inklusive förändringar i resistensutveckling. Tillsammans med det nationella kvalitetsregistret för neonatalvård (PNQn) skulle därmed en samlad bild av infektionsproblematiken inom svensk neonatalvård kunna erhållas och ligga till grund för ett nationellt förbättringsarbete med målsättningen att optimera och minimera användningen av antibiotika utan försämrade vårdkvalitet.

Faktaruta. Riskfaktorer för neonatal sepsis.

Tidig debut

- underburenhet
- långvarig vattenavgång (18–24 timmar)
- korioamnionit/feber intrapartum

Sen debut

- underburenhet
- invasiva vårdåtgärder, parenteral nutrition
- långvarig antibiotikabehandling
- bristande hygienrutiner (låg personaltäthet/överbeläggning)

Tidigt debuterande GBS-sepsis/pneumoni

- långvarig vattenavgång ≥ 18 timmar
- feber under förlösningsen ≥ 38 °C
- underburenhet (dvs. graviditetslängd < 37 veckor)
- fynd av GBS i moderns urin under graviditeten
- tidigare barn med invasiv GBS-infektion

Referenser

1. Klein J, Baker C, Remington J, et al. Current concepts of infections of the fetus and the newborn infant. In: Remington J, Klein J, Wilson C et al, eds. Infectious diseases of the fetus and newborn infant, 6th ed. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2006:3–25.
2. Kero J, Gissler M, Grönlund MM, et al. Mode of delivery and asthma - is there a connection? *Pediatr Res* 2002;52:6–11.
3. Grönlund MM, Lehtonen OP, Eerola E, et al. Fecal microflora in healthy infants born by different methods of delivery: permanent changes in intestinal flora after cesarean delivery. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;28:19–25.
4. Håkansson S, Källén K. Caesarean section increases the risk of hospital care in childhood for asthma and gastroenteritis. *Clin Exp Allergy* 2003;33:757–64.
5. Grönlund MM, Arvilommi H, Kero P, et al. Importance of intestinal colonisation in the maturation of humoral immunity in early infancy: a prospective follow up study of healthy infants aged 0-6 months. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2000;83:F186–92.
6. Alm B, Erdes L, Möllborg P, et al. Neonatal antibiotic treatment is a risk factor for early wheezing. *Pediatrics* 2008;121:697–702.
7. McElroy SJ, Weitkamp JH. Innate immunity in the small intestine of the preterm infant. *Neoreviews* 2011;12:e517-e526.
8. Palazzi D, Klein J, Baker C. Bacterial sepsis and meningitis. In: Remington J, Klein J, Wilson C et al, eds. Infectious diseases of the fetus and newborn infant, 6th ed. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2006:247–96.
9. Edwards MS, Nizet M, Baker C. Group B streptococcal infections. In: Remington J, Klein J, Wilson C et al, eds. Infectious diseases of the fetus and newborn infant, 6th ed. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2006:403–64.
10. Stoll BJ. Neonatal infections: A global perspective. In: Remington J, Klein J, Wilson C et al, eds. Infectious diseases of the fetus and newborn infant, 6th ed. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2006:27–58.
11. Tessin I, Trollfors B, Thiringer K. Incidence and etiology of neonatal septicaemia and meningitis in Western Sweden 1975-1986. *Acta Paediatr Scand* 1990;79:1023–30.

12. Persson E, Trollfors B, Brandberg LL. Septicaemia and meningitis in neonates and during early infancy in the Göteborg area of Sweden. *Acta Paediatr* 2002;91:1087–92.
13. Håkansson S, Källén K. Impact and risk factors for early-onset group B streptococcal morbidity: analysis of a national, population-based cohort in Sweden 1997-2001. *BJOG* 2006;113:1452–8.
14. Downey LC, Smith PB, Benjamin DK Jr. Risk factors and prevention of late-onset sepsis in premature infants. *Early Hum Dev* 2010;86, Suppl 1:7–12.
15. Gladstone IM, Ehrenkranz RA, Edberg SC, et al. A ten-year review of neonatal sepsis and comparison with the previous fifty-year experience. *Pediatr Infect Dis J* 1990;819–25.
16. Håkansson S, Axemo P, Bremme K, et al. Group B streptococcal carriage in Sweden: a national study on risk factors for mother and infant colonization. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008;87:50–8.
17. Barcaite E, Bartusevicius A, Tameliene R, et al. Prevalence of maternal group B streptococcal colonization in European countries. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008;87:260–71.
18. Luck S, Tornay M, d'Agapeyeff K, et al. Estimated early-onset group B streptococcal neonatal disease. *Lancet* 2003;361:1953–4.
19. Verani J, McGee L, Schrag S. Prevention of perinatal group B streptococcal disease. Revised guidelines from CDC, 2010. *MMWR*. 2010;59(RR-10):1–32. [http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5910a1.htm?s_cid=rr5910a1_w].
20. Wang X, Rousset CI, Hagberg H, et al. Lipopolysaccharide-induced inflammation and perinatal brain injury. *Semin Fetal Neonatal Med* 2006;11:343–53.
21. Hagberg H, Gressens P, Mallard C. Inflammation during fetal and neonatal life: implications for neurologic and neuropsychiatric disease in children and adults. *Ann Neurol* 2012;71:444–57.
22. Stoll BJ, Hansen NI, Adams-Chapman I, et al. Neurodevelopmental and growth impairment among extremely low birth weight infants with neonatal infection. *JAMA* 2004;292:2357–65.
23. Kiechl-Kohlendorfer U, Ralsler E, Pupp-Peglow U, et al. Adverse neurodevelopmental outcome in preterm infants: risk factor profiles for different gestational ages. *Acta Paediatr* 2009;98:792–6.
24. Polin RA, Harris MC. Neonatal bacterial meningitis. *Semin Neonatol* 2001;6:157–72.
25. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, et al. Changes in pathogens causing early-onset sepsis in very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med* 2002;347:240–7.
26. Didier C, Streicher MP, Chognot D, et al. Late-onset neonatal infections: incidences and pathogens in the era of antenatal antibiotics. *Eur J Pediatr* 2012;171:681–7.
27. Ecker KL, Donohue PK, Kim KS, et al. The impact of group B streptococcus prophylaxis on late-onset neonatal infections. *J Perinatol* 2013;33:206–11.
28. Guiral E, Bosch J, Vila J, et al. Antimicrobial resistance of *Escherichia coli* strains causing neonatal sepsis between 1998 and 2008. *Chemotherapy* 2012;58:123–8.
29. Neu J. Perinatal and neonatal manipulation of the intestinal microbiome: a note of caution. *Nutr Rev* 2007;65:282–5.
30. Bedford Russell AR, Murch SH. Could peripartum antibiotics have delayed health consequences for the infant? *BJOG* 2006;113:758–65.
31. Conroy ME, Shi HN, Walker WA. The long-term health effects of neonatal microbial flora. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009;9:197–201.
32. Mshvildadze M, Neu J. The infant intestinal microbiome: friend or foe? *Early Hum Dev* 2010 Jul;86 Suppl 1:67–71.

Det nyfödda barnet – speciella faktorer att ta hänsyn till vid läkemedelsbehandling

Anders Rane

Sammanfattning

Nyfödda barns svar på läkemedelsbehandling varierar stort mellan individer och med barnets tillväxt och mognad. Den omogna njurfunktionen och den ofullständigt utvecklade läkemedelsmetaboliska kapaciteten påkallar försiktig dosering och noggrann uppföljning av behandlingsresultatet. De flesta antibiotika är till största delen beroende av njurfunktionen för sin eliminering. Njurfunktionens mognad och utveckling hos underburna och fullgångna nyfödda barn är väl studerad och skiljer sig kvantitativt. För tidigt födda barn har lägre glomerulär filtration än fullgångna barn. Den glomerulära filtrationen vid födseln är relaterad till gestationsåldern men utvecklas parallellt under neonatalperioden oavsett utgångsvärdet. Trots det kan ökningen av clearance av glomerulärt filtrerade läkemedel, till exempel gentamycin, vara snabbare ju högre gestationsåldern var vid födseln. Utsöndringen av läkemedel följer således inte alltid utvecklingen av njurfunktionen såsom den mäts kliniskt. Den kan variera från läkemedel till läkemedel och mellan patienter vid var tidpunkt efter födseln. Alternativa elimineringsvägar såsom metabolism eller extrarenal utsöndring kan kompensera för den utvecklade njurut-söndringskapaciteten. Ett lågt dosbehov kan mötas med lägre dosering eller förlängt dosintervall eftersom halveringstiden ofta är lång. Om vetenskapligt eller empiriskt grundade rekommendationer inte finns tillgängliga kan man beräkna den dos som behövs för att uppnå önskvärd jämviktskoncentration bland annat utifrån uppgifter om läkemedlets clearance. På motsvarande sätt kan man beräkna vilken jämviktskoncentration som uppnås vid en given dos och dosintervall.

Inledning

Tillväxten och mognadsprocessen i olika organ påverkar barnets känslighet för läkemedel och dess förmåga att metabolisera och utsöndra läkemedel. De funktioner som har betydelse för behandlingsresultatet varierar mycket mer hos barn än hos vuxna, och därför är behovet av dokumentation av läkemedel på barn särskilt stort. De flesta läkemedel är bristfälligt studerade på barn vilket innebär att rekommendationer om användningen på barn ofta saknas eller innehåller förbehåll eller varningar för användning på barn.

De farmakologiska effekterna och biverkningsriskerna kan sammanfattas i begreppet farmakodynamik och avgörs delvis av barnets känslighet för läkemedlets effekter via receptorer, enzym eller andra mekanismer. Men resultatet avgörs sannolikt ännu mer av variationen i läkemedlets kinetik som innefattar upptag, fördelning, metabolism och utsöndring i kroppen (se Tabell I).

Barnet kan ha en annan känslighet för läkemedel än vuxna

Med ändrad känslighet menas här en starkare eller svagare effekt av läkemedlet jämfört med vuxna under förutsättning att koncentrationen vid verkningsstället (till exempel en receptor) är densamma. Vi kan i allmänhet inte mäta denna koncentration utan mäter i stället blodkoncentrationen. Läkemedelsanalys är meningsfull bara om blodkoncentrationen vid jämvikt (steady state) är proportionell till koncentrationen vid "receptorn".

Vi vet mycket litet om dessa faktorer på grund av svårigheterna att studera effekter och biverkningar av läkemedel på små barn. Kunskaperna bygger mest på klinisk erfarenhet. Nyfödda har till exempel en ökad känslighet för opiateras andningsdeprimerande effekt. Om orsaken är en sann skillnad i receptorns känslighet eller ökad transport av läkemedlet till hjärnan, alternativt minskad transport från hjärnan, är för närvarande oklart. Det åldersberoende dosbehovet av digoxin kan inte enbart förklaras av olikheter i utsöndringen (se nedan) utan kan också bero på ett ändrat farmakologiskt svar eller annorlunda fördelning i kroppen. När det gäller antibiotikabehandling är infektionsagens målet för behandlingen. Därför är det huvudsakligen barnets farmakokinetik som har betydelse för behandlingsresultatet (1,2).

Läkemedelsomsättningen förändras under den första tiden

Upptag av läkemedel

Olika funktioner i mag-tarmkanalen kan påverka läkemedelsabsorption. Både pH, motilitet och mikroorganismflora är viktiga för absorptionen och ändras under tillväxten. Vid födseln är pH i tarmen basiskt men sjunker efter någon dag. Därefter stiger det under de första veckorna och vid tre års ålder är pH på den vuxnes nivå. Förändringar i pH kan ha betydelse för absorptionen av läkemedel. Ett exempel är penicillin G som är syralabilt och därför absorberas bäst vid högt pH.

Tarmens motilitet varierar också under de första levnads-månaderna. En långsam ventrikeltömning kan påverka absorptions-hastigheten men behöver inte påverka *graden* av absorption. För digoxin har man visat en långsammare absorption hos nyfödda än hos äldre barn, men den totala absorptionen påverkas ej.

Tarmen koloniserar omedelbart efter födseln av mikroorganismerna. Floran är annorlunda hos bröstuppfödda barn jämfört med barn som får tillägg. Vid avvänjningen förändras floran, men betydelsen av detta för läkemedelsabsorptionen är oklar. Förmodligen kan floran påverka det enterohepatiska kretsloppet av läkemedel som utsöndras som konjugat via gallan.

Tabell I. Orsaker till variation i behandlingsresultatet.

Farmakodynamiska orsaker	Känslighet	Ändrad känslighet hos receptorn, enzymet etc.
Farmakokinetiska orsaker	Metabolism	Viktiga läkemedelsmetaboliserande enzym är omogna vid födseln och utvecklas olika fort. Under småbarnsåren är metabolismen av många läkemedel högre än hos vuxna.
	Utsöndring	Njurfunktionen mognar under första halvåret till den vuxnes nivå. Under småbarnsåren är njurutsöndringen högre än hos vuxna.
	Absorption	Variation i tarmens pH, mikroorganismflora, tarmmotilitet etc., särskilt i neonatalperioden.
	Fördelning	Ändrad fördelning av kroppsvattnet, till exempel extracellulära kroppsvattnet (högt i neonatalperioden). Förändrad proteinbindning.

Fördelning av läkemedel

Eftersom kroppssammansättningen ändras under tillväxten kan läkemedels fördelning påverkas, särskilt om läkemedlet har en liten distributionsvolym (V_d, se nedan). Extracellulärvätskan (ECV) minskar från 40 % av kroppsvikten vid födelsen till 20–25 % hos den vuxne. Motsvarande siffror för totala kroppsvattnet (TBW) är cirka 80 respektive 60 %. ECV förändras under tillväxten i förhållande till kroppsytan. Därför är den så kallade ytregeln för beräkning av dos (se nedan) tillämplig för läkemedel som till övervägande del fördelar sig i ECV.

Även proteinbindning påverkar fördelningen av läkemedel. De flesta läkemedel har lägre proteinbindning i blod från nyfödda jämfört med blod från vuxna. Det gäller till exempel digoxin, ampicillin, penicillin, salicylater, barbiturater, oxokinoloner, vissa antidepressiva och många andra läkemedel. Efter de första sex till tolv månaderna är proteinbindningen i regel på den vuxnes nivå. Även om det är den obundna fraktionen som förmedlar effekten av läkemedlet har bindningsgraden i de flesta fall liten klinisk relevans. Läkemedelsinteraktioner på bindningsnivå (bortträngning från bindningsstället av annat läkemedel) har i regel endast betydelse vid extremt hög proteinbindning, särskilt om terapeutiskt index är lågt, det vill säga om skillnaden mellan terapeutisk och toxic dos är liten. Denna situation är sällsynt vid behandling med antibiotika i nyföddhetsperioden.

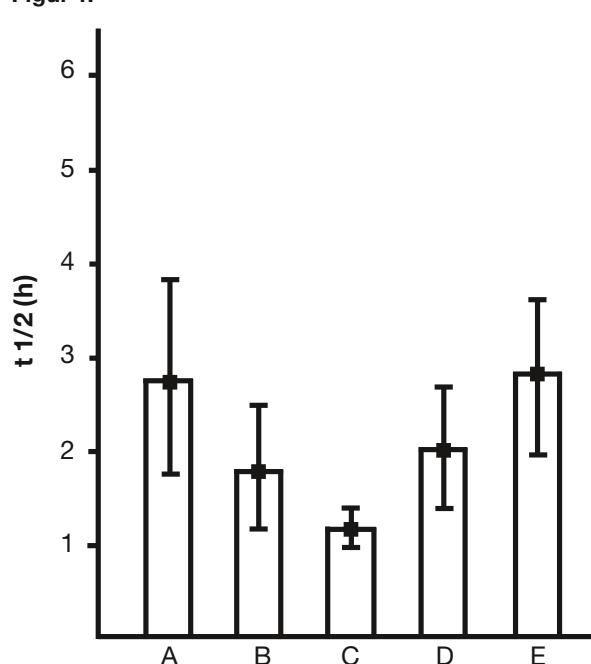
Utsöndring

Både glomerulär filtration och tubulär sekretion har betydelse för njurutsöndringen av läkemedel. Under nyföddhetsperioden är båda dessa funktioner omogna. Glomerulära filtrationen och tubulära sekretionen når den vuxnes nivå vid cirka 5 respektive 7–8 månaders ålder.

Clearance (Cl) av många läkemedel som utsöndras via njurarna ökar gradvis under de första levnadsåren men avtar därefter i tonåren för att hamna på nivån för vuxna individer. Clearanceförändringarna avspeglas i motsvarande, men motsatta, förändring av halveringstiden i blod (t_{1/2}) enligt formeln: $T_{1/2} = 0,693 \times V_d / Cl$

Exemplet med amikacin i Figur 1 illustrerar vackert dessa skeenden (3).

Figur 1.



Halveringstid i serum för amikacin i olika åldrar. A:6–25 dagar, B:4–18 mån, C:3–11 år, D:15–51 år, E: 60–78 år. Efter Lanao et al, 1982.

Clearance (Cl) av njurutsöndrade läkemedel visar således inte alltid en linjär ökning med postnatal ålder. Ett annat exempel på detta är digoxin vars Cl är låg under första levnadsveckan, cirka 2 mL/kg/minut, men ökar till 11 under första levnadsåret, varefter den minskar igen till 4 mL/kg/minut vid 2–5 års ålder. Det är för närvarande litet känt vilka andra läkemedel med njurutsöndring som följer detta mönster.

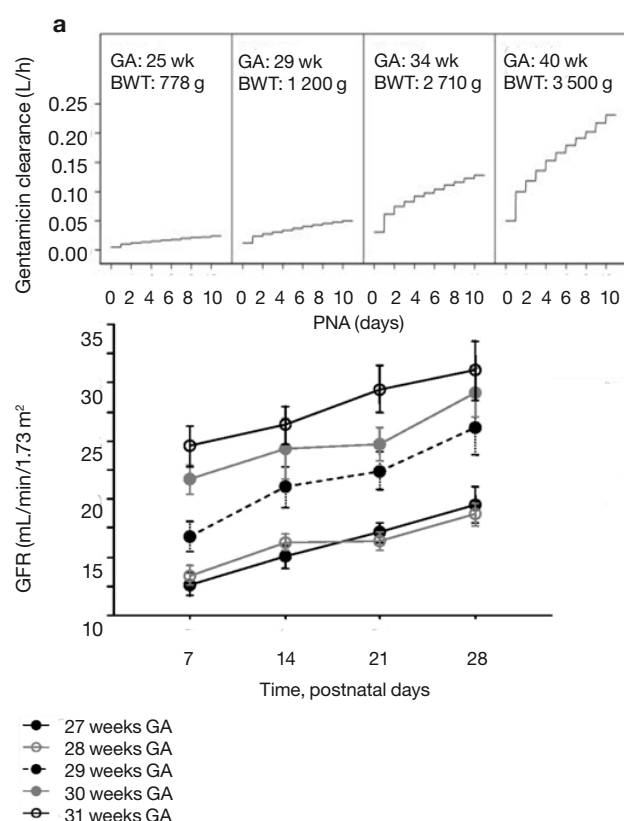
Njursjukdomar medför ofta en minskad clearance av läkemedel som huvudsakligen utsöndras renalt. Motsatsen gäller dock vid cystisk fibros där läkemedelsutsöndringen via njurarna kan öka. Detta är beskrivet för betalaktamantibiotika, kinoloner och aminoglykosider och kan kräva dosökning vid terapivikt.

Många antibiotika elimineras i stor utsträckning via renal utsöndring. Njurfunktionens mognad och utveckling hos

underburna och fullgångna nyfödda barn är väl studerad och skiljer sig kvantitativt. För tidigt födda barn har lägre glomerulär filtration än fullgångna barn vid födseln (4) men den utvecklas parallellt under neonatalperioden oavsett utgångsvärdet (Figur 2). Trots det kan ökningen av clearance av glomerulärt filtrerade läkemedel, till exempel gentamycin, vara större ju högre gestationsålder barnet hade vid födseln (5). Utsöndringen av läkemedel följer således inte alltid utvecklingen av njurfunktionen såsom den mäts kliniskt. Den kan variera från läkemedel till läkemedel och mellan patienter vid var tidpunkt efter födseln. Alternativa elimineringsvägar såsom extrarenal (er) utsöndring (Cl_{er}) eller metabolism (Cl_m) kan kompensera för den outvecklade njurutsöndringskapaciteten (Cl_r).

$$Cl = Cl_r + Cl_{er} + Cl_m$$

Figur 2.



Övre diagrammet: Gentamicin-clearance under första tio dagarna hos nyfödda med olika gestationsålder (efter Nielsen et al, Clinical Pharmacokinetics 2009;48(4):253–63). Nedre diagrammet: Utveckling av glomerulär filtration hos nyfödda med olika gestationsålder (efter Vieux R et al. 2010;125:e1186–e1192).

Hur är sambandet mellan njurfunktion, renal clearance och blodkoncentration av läkemedlet?

Detta samband beror delvis på hur stor andel av läkemedlet som metaboliseras och hur mycket den renala eliminationskonstanten påverkas vid olika grad av mognad respektive njurfunktionsnedsättning. I Tabell II ses hur jämviktsskoncentrationen relaterar till den fraktion som utsöndras renalt vid olika grad av njurfunktionsnedsättning (C_{ss} uttryckt

som en kvot mellan aktuell koncentration och koncentration vid fullgod njurfunktion, uppdelat på olika grader av njurutsöndring).

Flertalet läkemedel som är aktuella vid nyföddhetsinfektioner utsöndras hos vuxna till minst 70 % i urinen (Tabell III). I tabellen finns uppgifter om hur stor andel av läkemedlet (Q₀) som elimineras om njurfunktion saknas, det vill säga vid anuri. Det är viktigt att påpeka att uppgifterna gäller vuxna och informationen om kinetiken hos nyfödda är mycket sparsam. För en del av läkemedlen saknas myndighetens godkännande för användning på nyfödda.

Clearance såväl som distributionsvolym varierar med gestationsåldern. I allmänhet eftersträvas hög blodkoncentration men med minimal risk för biverkningar. En lång halveringstid ger mindre svängningar i blodkoncentrationen än en kort. En central fråga är om den sammanlagda exponeringen för läkemedlet (ytan under koncentration vs tidskurvan) eller toppkoncentrationen är viktigast ur behandlings-synpunkt.

De senare årens kliniska forskning och utveckling har visat att för aminoglykosider är topp- respektive dalkoncentrationen under ett dosintervall viktig för effekten på infektiöst agens respektive läkemedlets toxicitet. Doseringen av aminoglykosider och terapistyrning med plasmaanalyser av läkemedelskoncentrationen sker enligt nya farmakokinetiska principer. Det har visats både på vuxna (6) och nyfödda (7) att en engångsdos per dag av aminoglykosider ger fullgod klinisk effekt och mindre njurtoxicitet jämfört med flera doser per dygn.

Detta leder till ett dilemma vid behandling med aminoglykosider om man ska undvika höga dalvärden (toxicitetsrisk) och låga toppvärden (risk för suboptimering av behandlingen). Problemet blir mer uppenbart ju yngre det nyfödda barnet är, i synnerhet hos underburna barn, eftersom deras Cl är låg och halveringstiden lång. Doseringsintervallet kan därför behöva förlängas till över ett dygn.

I praktisk klinisk verksamhet finns ett flertal analysmetoder med provtagningsanvisningar tillgängliga för att optimera behandlingen med infektionsläkemedel, till exempel penicilliner, aminoglykosider och vissa cefalosporiner (se annat kapitel).

Hur beräknar jag jämviktsskoncentrationen (C_{ss}) vid en given dos och dosintervall hos patienten?

C_{ss} är direkt relaterad till dosen (D) och den andel av en peroral dos som når systemcirkulationen (F). C_{ss} är omvänt proportionell till förmågan att eliminera läkemedlet (Cl) oavsett eliminationsvägar. Cl är produkten av eliminationskonstanten (k) och distributionsvolymen (V_d). C_{ss} är också omvänt proportionell till doseringsintervallet (D_i) enligt formeln:

$$C_{ss} = F \times D_{po} / k \times V_d \times D_i$$

Om dosen ges intravenöst blir F = 1 och formeln förenklas till:

$$C_{ss} = D_{iv} / Cl \times D_i$$

Sorten för respektive dimension blir till exempel:

$$C_{ss} \text{ (mg/L)} = D_{iv} \text{ (mg/kg)} / Cl \text{ (Liter/hr/kg)} \times D_i \text{ (hr)}$$

Tabell II. Sambandet mellan blodkoncentration, uttryckt som en proportionalitetsfaktor, njurfunktion och andel läkemedel som normalt utsöndras renalt.

Njurfunktion	Fraktion som utsöndras renalt (%)				
	0 %	25 %	50 %	75 %	100 %
100 %	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
75 %	1,0	1,06	1,14	1,23	1,33
50 %	1,0	1,14	1,33	1,60	2,0
25 %	1,0	1,23	1,60	2,28	4,0
0 %	1,0	1,33	2,0	4,0	∞

Tabell III. Exempel på några infektionsläkemedel som elimineras A) huvudsakligen via metabolism, B) både via metabolism och renal utsöndring och C) huvudsakligen via renal utsöndring. För vissa läkemedel specificeras fraktionen som utsöndras oförändrad (omedelbart efter namnet). Siffror inom parentes för vissa läkemedel anger eliminationsfraktionen vid anuri Q₀.*

Eliminationsväg	Läkemedel (Q ₀)
Huvudsakligen via metabolism Renal clearance < 30 %	Erytromycin 0,12, metronidazol, rifampicin 0,07 (1,0).
Både via metabolism och renal utsöndring Renal clearance 30–70 %	Cefotaxim 0,55 (Claforan i.v.), ciprofloxacin 0,5, kloxacillin.
Huvudsakligen via renal utsöndring Renal clearance > 70 %	Amikacin, amoxicillin 0,86, ampicillin (0,12), bensylpenicillin, cefalexin 0,91 (0,04), ceftazidim 0,84, flukonazol 0,75, flucytosin (i.v. Ancotil), gentamycin > 0,90 (0,02), vankomycin 0,79 (0,03), meropenem 0,7 (0,25), tobramycin 0,9 (0,02), imipinem/cilastatin 0,7.

* Siffrorna gäller kinetik hos vuxna. Uppgifter från Goodman & Gilman. The pharmacological basis of therapeutics, 12th Ed., McGraw Hill, 2011, eller från produktmonografier på Läkemedelsverkets webbplats.

Vilken dos behövs för att uppnå en viss jämviktskoncentration?

På motsvarande sätt kan dosen som behövs för att uppnå en viss C_{ss} beräknas om Cl och biotillgängligheten är känd:

$$D_{os_{po}} = (C_{ss} \times Cl_{po} \times D_i) / F$$

$$sort: mg/kg = mg/L \times L/kg/hr \times hr$$

$$D_{os_{iv}} = (C_{ss} \times Cl_i \times D_i)$$

$$sort: mg/kg = mg/L \times L/kg/hr \times hr$$

Metabolism

De flesta läkemedel och andra kemiska ämnen i vår miljö elimineras genom metabolism. Den viktigaste vägen är oxidation som katalyseras av olika cytokrom P450-enzym. Cytokromenzymen utvecklas först postnalt och har låg eller ingen aktivitet vid födelsen med några få undantag. Kliniskt visar det sig genom att halveringstiden för läkemedel som huvudsakligen metaboliseras ofta är lång under nyföddhetsperioden.

Efter de två första levnadsåren är den metaboliska elimineringen av många läkemedel snabbare än hos vuxna. Därefter avtar den upp emot tonåren. Utvecklingen av metabolismförmågan är således bifasisk, varför dosen måste korrigeras därefter.

Andra betydelsefulla metabolismvägar innefattar så kallade konjugeringsreaktioner, där läkemedlet kopplas till en

vattenlöslig endogen grupp som gör det möjligt för komplexet att utsöndras via njurarna.

Om metabolismen är låg hos det lilla barnet kan andra vägar bidra kompensatoriskt till elimineringen. För teofyllin, som har en lång t_{1/2} och liten metabolisk nedbrytning hos nyfödda, sker elimineringen huvudsakligen via renal utsöndring. När olika metabolismvägar successivt mognar minskar den renala utsöndringen. Även metabolismmönstret kan förändras under utvecklingen; paracetamol metaboliseras genom konjugering med sulfat i fosterlivet. Den avtar snabbt vid födelsen och ersätts av konjugering med glukuronsyra, vilket är den viktigaste metabolismvägen hos vuxna.

Vid cystisk fibros ses en selektiv induktion av vissa metabolismvägar via cytokrom P450-enzymerna. Hos patienter med cystisk fibros ökar också aktiviteten av flera så kallade fas II-reaktioner, där läkemedlet kopplas till kroppsegna vattenlösliga föreningar såsom glukuronsyra eller sulfat. Det har beskrivits för till exempel paracetamol vars eliminering är starkt ökad hos denna patientgrupp.

Transportproteiner

Transportproteiner finns i de flesta membran och organ i kroppen, till exempel i mag-tarmkanalen och blod-hjärnbarriären där de styr och påverkar upptag och uttransport av

många läkemedel. De viktigaste transportproteinerna tillhör gruppen ABC-proteiner, vars mest kända medlem P-glykoprotein blev känt för sin betydelse för utveckling av ”multidrug resistance” vid tumörbehandling. Funktionen av detta protein är att pumpa ut vissa läkemedel ur cellen och på så vis minska deras upptag och effekt.

Digoxin är beroende av P-glykoprotein i tarmens endotel för sin transport. Samtidig administrering av läkemedel som hämmar P-gp (till exempel makrolidantibiotika, kinidin, itraconazol, ritonavir) kan orsaka förhöjda plasmakoncentrationer av digoxin. Samtidig administrering av inducerare av P-gp (till exempel rifampicin, Johannesört) kan orsaka minskade plasmakoncentrationer av digoxin. En hög P-glykoproteinaktivitet minskar upptaget och vice versa. Rifampicin ökar aktiviteten medan kinidin hämmar aktiviteten av P-glykoprotein och kan därmed interagera med en rad andra substrat för P-glykoproteinet. Exempel på sådana läkemedelsgrupper är antibiotika, HIV-proteashämmare, morfin, anticancerläkemedel, antiallergiska läkemedel, psykoaktiva läkemedel, med flera.

I blod-hjärnbarriären har P-glykoproteinet betydelse för variationen i upptaget i hjärnan och effekten av psykoaktiva läkemedel.

Barn och läkemedel – slutsatser

Behandling av barn med läkemedel är förenad med större risker än behandling av vuxna. Behandlingsresultatet kan skilja sig såväl kvalitativt som kvantitativt mellan barn och vuxna, men också mellan barn i olika åldrar. I nyföddhetsperioden och första levnadsåret är känsligheten i allmänhet större än senare, framför allt beroende på långsam metabolism och utsöndring. Barn i förskoleåldern har en snabbare metabolism och utsöndring av många läkemedel jämfört både med spädbarn och med vuxna. Högre doser kan då behövas för att uppnå terapeutisk effekt.

Endast beprövade läkemedel bör användas. Nya läkemedel som saknar särskild dokumentation på barn bör undvikas. All behandling bör följas kliniskt – ju mindre barnet är, desto viktigare. I vissa fall kan läkemedelsanalyser vara en förutsättning för en säker infektionsbehandling på nyfödda, i första hand för att undvika för höga eller för låga koncentrationer, särskilt om erfarenheten av läkemedlet är begränsad.

Referenser

1. Rane A. Perinatal farmakologi. I: Persson B, Westgren M, red. Perinatalmedicin Stockholm: Almqvist & Wiksell Förlag, 1991:435–46.
2. Rane A. Drug metabolism and disposition in infants and children. In: Aranda J, Yaffe SJ, eds. Neonatal and pediatric pharmacology. Therapeutic principles in practice. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005, 2010:32–41.
3. Lanao JM, Dominguez-Gil A, Dominguez-Gil AA, et al. Modification in the pharmacokinetics of amikacin during development. *Eur J Clin Pharmacol* 1982;23:155–60.
4. Vieux R, Hascoet JM, Merdarius D, Fresson J, Guillemin F. Glomerular filtration rate reference values in very preterm infants. *Pediatrics* 2010;125:e1186-e1192.
5. Nielsen E, Sandström M, Hartvig Honoré P, Ewald U, Friberg L E., *Clinical Pharmacokinetics*. 48(4):253-263, April 1, 2009.
6. Hansen M, Christrup LL, Jarlov JO, et al. Gentamicin dosing in critically ill patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001;45:734–40.
7. Avent ML, Kinney JS, Istre GR, et al. Gentamicin and tobramycin in neonates: comparison of a new extended dosing interval regimen with a traditional multiple daily dosing regimen. *Am J Perinatol* 2002;19:413–20.

Läkemedelshantering på neonatalavdelningen

Per Nydert

Sammanfattning

Läkemedelshantering på en neonatalavdelning sker ofta off-label, till exempel för antibiotika. Dock finns en hel del information publicerad vilket möjliggör konsensus kring behandling där en balans måste finnas mellan en farmakokinetiskt och farmakodynamiskt korrekt samt patientsäker behandling. Då små volymer av läkemedel anpassade för vuxna används, innehåller läkemedelshandlingen för nyfödda flera riskmoment som måste vara kända för alla som arbetar med barn och läkemedel. Dessutom måste personalen skyddas ur ett arbetsmiljöperspektiv.

Inledning

Läkemedelshandlingen inkluderar ordination, beställning, iordningställande och administrering av läkemedel inom slutenvården och regleras av SOSFS 2000:1 med uppdateringar (1). De lokala instruktionerna för läkemedelshandling godkänns av medicinskt ansvarig för verksamheten utifrån ledningssystem för systematiskt kvalitetsarbete (2). För läkemedelsförsörjningen regleras verksamheten av Läkemedelsverkets författningar (3). Få av de kommersiellt tillgängliga läkemedlen är anpassade för nyfödda och en stor del av förskrivningen sker utanför godkänd produktinformation (off-label), vilket är en laglig form av förskrivning. En studie från 2008 visade att 69 % av ordinationerna på svenska neonatalavdelningar utgörs av läkemedel off-label, ex tempore eller på licens (4). Denna punktprevalensstudie pågick under fyra dagar och inkluderade 2 947 barn. Av dessa var 778 nyfödda (< 1 månad) och 304 fick antibiotika bestående av 25 olika substanser, alla kommersiellt tillgängliga i Sverige men off-label för extremt underburna barn (opublicerade data från kartläggning 2008). Dessa siffror stämmer väl överens med situationen i andra länder. Flera handböcker finns som ger sammanfattningar av erfarenhetsbaserad läkemedelshandling för för tidigt födda barn, exempelvis från engelsk praktik Neonatal Formulary (5) och amerikansk praktik NeoFax (6). Ur ett etiskt perspektiv diskuteras behovet av samtycke för läkemedelsbehandling som är off-label (7). Då i princip all läkemedelsbehandling till för tidigt nyfödda barn idag sker utanför godkänd produktinformation är det viktigt att skilja på ”experimentell off-label” och ”konsensusbaserad off-label” (8). Antibiotikabehandlingen tillhör den senare där samtycke inte ses som rationellt. Dock finns en hel del praktiska problem som måste beaktas.

Ordination

Dagens ordinationer görs i allt större utsträckning i elektroniska journaler där det är stor skillnad i hur de är anpassade för ordination till barn. Befintliga riktlinjer är utvecklade för

ett papperssystem och säger att ordinationer ska skrivas utifrån volym eller antal och inte utifrån mängd (1). Praktiska exempel är ordinationer av vankomycin som inte kan ordineras som en hel ampull till nyfödda utan måste ordineras som del av en färdigspädd volym. Detta kräver en två-steggs-spädning för vankomycin där det finns avvikelser beskrivna med förväxling med koncentrerad stamlösning. Inom neonatologin rekommenderas att dosen skrivs ut i både volym och mängd. Andra sätt att undvika risken för denna förväxling är att beställa färdigberett vankomycin från sjukhusapoteket (se nedan) i lämplig volym. Jämfört med vuxenvärlden är möjligheten att upptäcka till exempel ett 10-potensfel inom neonatologin mycket mindre då en så stor dos lätt kan rymmas i minsta tillgängliga industriella förpackning (9). För att minska risk för fel vid ordination kan hänvisning ske till (lokala) spädninginstruktioner. Detta är vanligt för antibiotika. Koncentrationer ska väljas så de möjliggör administrering av lämplig volym.

Inom National Health Services (NHS) i Storbritannien har man infört rekommendationer för hantering av aminosyror då doseringsfel med avseende på intervall är frekventa; NHS rekommenderar endast 24-timmarsintervall och att övriga tider kryssas i en pappersjournal (10). Utifrån ett farmakokinetiskt perspektiv kan dock denna typ av mindre komplicerat protokoll rekommenderas först för fullgångna nyfödda barn (11). För att minska risken för sammanblandning där namnen är liknande, exempelvis för cefalosporiner och andra ”sound-a-likes” kan systemet för ”tall-man-lettering” användas (exempelvis cefTAZidime–cefTRIAxone) där de bokstäver som är olika i liknande namn förstärks (12).

Beställning

Beställning av antibiotika till nyfödda beror på hur försörjning och hantering ser ut. I Europa praktiseras ofta avdelningsförråd där sjuksköterska iordningställer läkemedlet. I bland annat USA, Kanada och Australien praktiseras endosystem där färdigberedda patientspecifika läkemedel kommer från apotek dygnet runt. I Sverige finns också möjligheten att beställa färdigberett antibiotika från sjukhusapoteken på kontorstid, utan patientuppgifter, i standardiserade volymer och koncentrationer. Om den kemiska hållbarheten tillåter, kan längre hållbarhetstider erhållas i injektionsflaskor (exempelvis vankomycin i injektionsflaska 5 mg/mL, 10 × 10 mL med 28 dagars hållbarhetstid, ur en 500 mg-ampull kan alla 10 st flaskor erhållas). Exempel på läkemedel som beställs färdigberedda från apotek till nyfödda är vankomycin och amfotericin B. För att minska kassation kan även antibiotika i lämplig styrka och volym erhållas på licens. Exempelvis finns okonserverat gentamicin att erhålla från USA i ampuller om 2 mL, 10 mg/mL som alternativ till parabenkonserverat 40 mg/mL, som måste spädas. Det bör observeras att klindamycin 150 mg/mL innehåller bensylalkohol 9 mg/mL, som vid vanlig dos ger en exponering under riskfyllda

nivåer. När det gäller kemiska hållbarhetstider på antibiotika kan de variera stort och olika företag kan ha olika data för samma substans, exempelvis Claforan (cefotaxim) i glukos 50 mg/mL har en hållbarhet på tolv timmar i rumstemperatur och 24 timmar i kyl medan Cefotaxim Teva enligt produktmonografin ska användas omedelbart.

Iordningställande

Vid platser för iordningställande ska en riskskattning genomföras för hantering av läkemedel med bestående toxisk effekt (13). Målsättningen vid hantering av läkemedel med allergena egenskaper är att följande kriterier ska uppfyllas: Skydd för patienten, skydd för läkemedlet, skydd för personalen, skydd för omgivningen. Vid användning av torrpuller finns helt slutna system, det vill säga slutet från iordningställande till administrering, samt halvslutna system, det vill säga system som använder filterkanyl med ett luftningsfilter, vilket minskar risken för att aerosol eller pulverdamm sprids i luften. Spruta med Luer-lock-fattning ska användas för att eliminera risken att den lossnar från kanyl, propp eller infusionskoppling. Läkemedelsrester läggs i en plastbehållare för destruktion. Ett iordningställt läkemedel ska på förpackningen eller behållaren vara märkt med uppgifter om patientens identitet och läkemedlets namn, styrka och dos samt de övriga uppgifter som behövs för en säker hantering (1).

Efter iordningställande använder många länder sig av obligatorisk dubbelkontroll (14). Evidens saknas och i Sverige finns inga sådana krav vid iordningställande på avdelning, men respekt för riskerna bör iaktas. För att öka säkerheten använder en del neonatalavdelningar i Sverige exempelvis en checklista för självkontroll av att rätt läkemedel och spädningsinstruktioner används liksom en rimlighetskontroll. I de fortsatta kraven inom NHS i Storbritannien för iordningställande av aminoglykosider ingår en dubbelkontroll (10) samt att personal ska bära lila plastförkläden ("do not disturb aprons") vid iordningställande som signalerar att de inte får bli störda (15).

Administrering

Vid riskanalyser av läkemedelshanteringen inom neonatalverksamheten rekommenderas fokus på administrering (16). Exempel på risker är förväxling, subkutana dropp, felaktig dosering, doseringsintervall och inställningar av infusionspumpar. En av fyra läkemedelsdoser som administreras till nyfödda har en ökad risk för fel (17). Ett vanligt förekommande fel är att injektioner som ska ges över 3–5 minuter ges mycket snabbare (18). Detta orsakas bland annat av liten förståelse för risken samt att små volymer är svåra att ge över längre tid. Dessutom kan de utan rätt teknik hamna i utrymmen som inte blir administrerade (till exempel nålar, infarter, slangar). Administreringstider kan i litteraturen variera. Exempelvis aminoglykosider har rekommendationer att ges över 20 minuter (USA) alternativt 3–5 minuter (England) där enklare och billigare arbetssätt utan biverkningar talar för den kortare administreringstiden (19). I de

fall antibiotika ges som infusion används sprutpumpar. Dessa ska programmeras att larma vid uppnådd maxvolym. Fel har rapporterats där larm har förbisetts och större volym har infunderats. Därför ska alltid maxvolym utan möjlighet att trycka bort larm anges för intermittenta infusioner av antibiotika. Pumpprotokoll som innehåller gränser för riskfylld läkemedelsadministrering saknar tyvärr idag funktion för att larma för maximal dos/viktseenhet, utan larmar endast för felaktigt inställd hastighet. Då patienterna på en neonatalavdelning kan vara svåra att skilja åt är en noggrann ID-kontroll innan administrering av största vikt. Detta gäller även kontroll och märkning av infarter. Det är också viktigt att undersöka kompatibilitet för infusioner av antibiotika. Exempelvis vankomycin har data som visar att det kan infunderas med standardpåsar för total parenteral nutrition (TPN). I de fall administrering sker oralt av antibiotika måste orala sprutor användas (som inte passar på intravenösa Luer-lock-infarter).

Referenser

1. Läkemedelshandling SOSFS 2000:1, (2000).
2. Ledningssystem för systematiskt kvalitetsarbete SOSFS 2011:9, (2011).
3. Läkemedelsverkets föreskrifter om sjukhusens läkemedelsförsörjning 2012:8, (2012).
4. Kimland E, Nydert P, Odland V, et al. Paediatric drug use with focus on off-label prescriptions at Swedish hospitals - a nationwide study. *Acta paediatrica* 2012;101:772–8. Epub 2012/03/13.
5. NeonatalFormulary. Neonatal formulary 5 : drug use in pregnancy and the first year of life [Elektronisk resurs]2007.
6. NeoFax. Neofax 2011. 24th ed. Montvale, NJ: Thomson Reuters; 2011.
7. Mithani Z. Informed consent for off-label use of prescription medications. *American Medical Association Journal of Ethics* 2012;14:576–81.
8. Gazarian M, Kelly M, McPhee JR, et al. Off-label use of medicines: consensus recommendations for evaluating appropriateness. *Med J Aust* 2006;185:544–8.
9. Lesar TS. Tenfold medication dose prescribing errors. *Ann Pharmacother* 2002;36:1833–9. Epub 2002/11/28.
10. NHS. Safer use of intravenous gentamicin for neonates. 2011; Available from: <http://www.nrls.npsa.nhs.uk/alerts/?entryid45=66271&q=0%2c2%2cgentamicin%2c2%ac>.
11. Serane TV, Zengeya S, Penford G, et al. Once daily dose gentamicin in neonates - is our dosing correct? *Acta paediatrica* 2009;98:1100–5. Epub 2009/04/29.
12. U D, Cohen MR. A tall man lettering project to enhance medication safety. *Farm Hosp* 2011;35:223–4. Epub 2011/08/05.
13. Arbetsmiljöverket. Cytostatika och andra läkemedel med bestående toxisk effekt 2005:5. 2005.
14. Alsulami Z, Conroy S, Choonara I. Double checking the administration of medicines: what is the evidence? A systematic review. *Arch Dis Child*. 2012;97:833–7. Epub 2012/05/03.
15. Scott J, Williams D, Ingram J, et al. The effectiveness of drug round tabards in reducing incidence of medication errors. *Nurs Times* 2010;106:13–5. Epub 2010/10/05.
16. Kunac DL, Reith DM. Identification of priorities for medication safety in neonatal intensive care. *Drug Saf* 2005;28:251–61. Epub 2005/03/01.
17. Chedoe I, Molendijk H, Hospes W, et al. The effect of a multifaceted educational intervention on medication preparation and administration errors in neonatal intensive care. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* Ed 2012;97:F449–55. Epub 2012/04/12.
18. Taxis K, Barber N. Causes of intravenous medication errors: an ethnographic study. *Qual Saf Health Care*. 2003;12:343–7. Epub 2003/10/09.
19. NeonatalFormulary. GENTAMICIN (Commentary). 2010; Available from: http://www.neonatalformulary.com/pdfs/commentary/gentamicin_commentary_2010.pdf.

Koncentrationsbestämning av infektionsläkemedel vid allvarliga, neonatala infektioner

Erik Eliasson

Sammanfattning

Koncentrationsbestämningar av läkemedel kan vara en viktig hjälp för individanpassad dosering. Det är särskilt värdefullt för läkemedel med definierade tröskelvärden beträffande behandlingseffekt eller biverkningsrisk, det vill säga läkemedel med ett väldefinierat och smalt terapeutiskt intervall, och där den individuella exponeringsnivån är svårförutsägbar utifrån given dos vilket ofta är fallet med nyfödda barn. Det individuella behovet av denna form av monitorering kan för samma läkemedel skilja avsevärt mellan olika kliniska situationer. I texten redogörs kortfattat för olika indikationer, provtagningsrutiner, analysmetodik och tolkningar av koncentrationmätningar för viktiga infektionsläkemedel inom neonatalvården. En sammanfattning ges även i Tabell II, Koncentrationsbestämning av infektionsläkemedel vid allvarliga neonatala infektioner, i behandlingsrekommendationen om Neonatal sepsis (se sid 18).

Aminoglykosider (gentamicin, tobramycin och amikacin)

Allmänt: Aminoglykosider är väl karakteriserade med avseende på kinetik, även i neonatalperioden. Det är väl dokumenterat att hela dygnsdosen både kan och vanligen bör administreras vid ett tillfälle (1–3). Det är gynnsamt både för att nå höga, baktericida koncentrationer efter dos samtidigt som det möjliggör (förutsatt normal njurfunktion) att nästan hela dosen elimineras på 24 timmar, vilket är viktigt för att minska biverkningsrisken i njurar och inneröra. Användningen i neonatalperioden kompliceras alltså av omogen njurfunktion och nedsatt clearance, liksom av en ökad distributionsvolym i synnerhet hos prematura barn (2). Detta kan kräva förlängt dosintervall och eventuellt även högre dos i mg/kg på grund av ökad proportion kroppsvatten. Efter att läkemedlet givits distribueras aminoglykosider snabbt ut i hela extracellulärvolymen. Nyfödda barns renala clearance och distributionsvolym utvecklas olika snabbt efter födelsen vilket kräver koncentrationsbestämningar för att säkerställa adekvat doseringsregim, med avseende på både biverkningsrisk och terapeutisk effekt.

Indikationer: Rutinmässig koncentrationsbestämning rekommenderas vid upprepad dosering av aminoglykosider. Det primära syftet är att säkerställa adekvat längd på dosintervall, det vill säga visa tillräcklig elimineringsförmåga för att undvika ackumulering och i andra hand konfirmera att tillräckligt höga, antibakteriella koncentrationer nås efter ny dos.

Provtagning: Serum, rör utan tillsats. Det första provet bör tas för att mäta dalvärde *inför* dos 2. Om dosintervall är förlängt till 36 timmar efter dos 1 kan man överväga att

mäta koncentrationen redan efter 24 timmar för att förstå om koncentrationen då sjunkit till en nivå som tillåter ny dos. Av samma skäl kan man mäta koncentrationen 36 timmar efter dos 1 om det initiala dosintervallet satts till 48 timmar. Erfarenheten är att det valda dosintervallet ofta kan, och då bör förkortas med tanke på den allvarliga infektionen. Längre dosintervall än 48 timmar är extremt ovanligt och saknar evidens, bland annat är risken för bakteriell återväxt oklar. Att nå antibakteriella koncentrationer strax *efter* given dos är i normalfallet att förvänta då hela dygnsdosen ges vid ett tillfälle, men att bekräfta detta med analys kan vara särskilt motiverat vid användande av tobramycin/gentamicindoser som är lägre än 4,5 mg/kg, respektive lägre än 15 mg/kg för amikacin. ”Efterprover” brukar standardiseras till provtagning 30 minuter efter avslutad 30-minutersinfusion, företrädesvis från annan infart (4). Vid upprepad dosering bör koncentrationen av aminoglykosider följas minst 2–3 gånger per vecka då det förväntas stora fysiologiska förändringar i farmakokinetiska parametrar i neonatalperioden liksom att det vid sepsis kan råda stor variation från dag till dag (23).

Analysmetodik: Kommersiellt tillgängliga reagens används för immunokvantifiering i serum. Analysen är relativt enkel och resultatet på en akutmärkt beställning bör kunna lämnas ut inom någon/några timmar efter att provet nått laboratoriet.

Tolkning: Uppgifter om provtagningstid, senaste dos, dosregim, njurfunktion (krea), kroppsvikt och ålder möjliggör en kvalificerad medicinsk tolkning av uppmätt koncentration. I princip har en stor del av litteraturen gjort gällande att dalvärden av tobramycin/gentamicin inför ny dos bör vara lägre än 2 µg/mL, eftersom risken för biverkningar annars ökar (2,4). Men detta utgår helt från tidiga studier på uppdelad dosering, och vid endos per dygn och normal njurfunktion är uppmätta värden regelmässigt lägre än 1 µg/mL, vilket också bör vara målet vid längre tids behandling med någon av dessa aminoglykosider (2). För amikacin eftersträvas dalvärden < 5 µg/mL (5). För att säkerställa baktericid effekt vill man nå över patogenens MIC med god marginal och toppvärden (efter ny dos) som är 8–10 gånger högre än MIC har rekommenderats för aminoglykosider (6). Koncentrationen i prover tagna 30 minuter efter avslutad halvtimmesinfusion av tobramycin/gentamicin har sedan tidigare rekommenderats vara högre än 5 µg/mL men troligen behövs alltså högre toppkoncentrationer mot patogener med högre MIC (till exempel *P. aeruginosa*), motsvarande minst 10 µg/mL i serum (1,2). Denna nivå nås nästan alltid efter en samlad dos på 4,5 mg/kg eller mer och värdet av regelmässiga toppkoncentrationsmätningar har därför ifrågasatts (1). För amikacin saknas tydliga rekommendationer för koncentrationen efter ny dos men bör på teoretiska grunder kanske vara så hög som 60 µg/mL mot patogener som *P. aeruginosa* eller *Enterobacteriaceae* (6).

Vankomycin

Allmänt: Clearance av vankomycin i neonatalperioden är starkt korrelerad till gestationsålder, antal levnadsveckor, kroppsvikt och njurfunktion (1). Den antimikrobiella effekten är avhängig total exponering under dosintervallet (AUC, Area of drug concentration Under the time Curve) i relation till MIC och det finns en konsensus att därför undvika för låga dalvärden (1). Det diskuteras nu om kontinuerlig infusion av vankomycin skulle medföra bättre behandlingsresultat, vilket alltså återstår att systematiskt utvärdera. Vankomycin har förknippats med nefrotoxicitet, i synnerhet vid längre tids användning (veckor) och i kombination med andra potentiellt nefrotoxiska läkemedel som till exempel aminoglykosider (7,8).

Indikationer: Det finns två huvudsakliga till att mäta koncentrationen av glykopeptider: (a) för att utesluta subterapeutisk exponeringsnivå och (b) dosanpassning, för att undvika potentiellt toxiska nivåer vid känd njurfunktionsnedsättning eller dag-till-dagvariation i renalt clearance.

Provtagning: Serum, rör utan tillsats. För vankomycin rekommenderas enbart provtagning *innan* ny dos (dalvärde). Koncentrationen i ett prov taget *efter* ny dos är svårbedömd och "efterprov" rekommenderas överhuvudtaget inte (1). Ackumulering sker under de första behandlingsdygnen för vankomycin, varför ett tidigt prov, taget innan steady state råder, kan ge ett lägre värde än den koncentration som senare kommer att etableras på den givna dosen.

Analysmetodik: Kommersiellt tillgängliga reagens används för immunokvantifiering i serum. Analysen är relativt enkel och resultatet bör kunna svaras ut inom någon/några timmar efter att provet nått laboratoriet.

Tolkning: Nyligen har intervallet för eftersträvat dalvärde av vankomycin höjts till 15–20 µg/mL för att bättre täcka upp för stafylokocker som kan ha MIC-värden på 2 µg/mL trots att de klassas som känsliga för vankomycin (S) (7,10). Tidigare rekommendationer har gällt intervallet 5–15 µg/mL och säkerheten bakom den högre exponeringsnivån med avseende på nefrotoxicitet är inte helt klarlagd. Vid kontinuerlig infusion saknas dokumentation, men genomsnittliga koncentrationer på 20 µg/mL eller strax däröver förefaller rimliga i relation till rekommenderat intervall för dalvärden vid intermittent dosering. Det är dock viktigt att poängtera att risken för nefrotoxicitet är ofullständigt belyst och kan eventuellt vara förhöjd vid långdragen koncentration över 20 µg/mL.

Övriga infektionsläkemedel

Flucytosin

Flucytosin förknippas med en koncentrationsberoende risk för allvarliga biverkningar som benmärgsdepression och levertoxicitet (11,12). Eftersom flucytosin elimineras huvudsakligen renalt och oftast används i kombination med nefrotoxiskt amfotericin B, finns det en stark indikation för koncentrationsbestämning under behandling.

Provtagning: Serum, rör utan tillsats. Före dos, liksom 2 timmar efter dos då man förväntar sig maximala serumkoncentrationer.

Analysmetodik: Mikrobiologisk metod.

Tolkning: Maximala serumkoncentrationer bör inte överskrida 100 µg/mL i syfte att minska risken för ben-

märgsdepression under behandling (11,12). Det har även föreslagits att dalvärdet för koncentrationen, det vill säga inför ny dos, relaterar till antimykotisk effekt, men detta är inte väl underbyggt. För dalvärden rekommenderas vanligen intervallet 25–50 µg/mL medan koncentrationen strax efter ny dos bör vara 50–100 µg/mL. Enligt en aktuell sammanställning är det relativt vanligt att man finner koncentrationer utanför dessa rekommenderade intervall (11,12).

Flukonazol

Allmänt: Flukonazol har en väl karakteriserad kinetik, som även är studerad på nyfödda (13). Det finns en tydlig korrelation mellan given dos och uppnådd plasmakoncentration och substansen elimineras renalt. Även om kliniska koncentrations-effektsamband saknas, indikerar djurmodeller att AUC/MIC är en prediktor för terapeutisk effekt och att en kvot > 25 bör eftersträvas, vilket även stöds av patientdata (14).

Indikationer: Koncentrationsbestämning rekommenderas ej rutinmässigt utan främst vid varierande elimination, till exempel inom intensivvården eller vid andra livshotande tillstånd (CNS-infektioner) för att säkerställa tillräckligt hög exponeringsnivå. Terapeutiska problem, där läkemedelsinteraktioner kan vara av betydelse (till exempel anti-HIV/TBC) utgör möjligen även indikation för koncentrationsbestämning.

Provtagning: Plasma, heparinrör. Tidpunkt huvudsakligen innan ny dos men för AUC-beräkning rekommenderas prov innan dos, samt 1, 2, och 4 timmar efter dos.

Analysmetodik: Vätskekromatografi med masspektrometrisk detektion.

Tolkning: Även om farmakokinetiken är studerad hos nyfödda så utgår tolkningarna kring koncentrations-effektsamband framför allt från data från vuxna vid standarddosen 400 mg/dygn. Den vanliga rekommenderade dosen till nyfödda är 6 mg/kg men även högre doser, upp till 12 mg/kg, används (13). Vanligen observerade dalvärden hos njurfriska vuxna vid upprepad dosering 400 mg/dygn är cirka 13–24 µg/mL medan AUC_{24h} på samma dos har beräknats till cirka 300–450 µg × h/mL (15).

Aciklovir

Allmänt: Aciklovir elimineras huvudsakligen renalt. Dosjustering vid nedsatt njurfunktion är viktigt för att undvika intoxication. Detta tillstånd inkluderar allvarlig neurotoxicitet med bland annat konfusion, agitation och kramper (16,17), det vill säga snarligt symtombilden vid herpesencefalit. Aciklovirmetaboliten CMMG har föreslagits vara en bättre biomarkör för neurotoxicitet än koncentration av modersubstansen (17).

Indikationer: Koncentrationsbestämning av aciklovir görs i första hand för att utesluta eller påvisa ackumulering som medför risk för CNS-biverkningar. Detta bör beaktas för patienter med nedsatt renal eliminering, och i synnerhet vid symptom som är förenliga med neurotoxicitet.

Provtagning: Serum, rör utan tillsats. Prov tas före ny dos.

Analysmetodik: Vätskekromatografi med masspektrometrisk detektion, inklusive kvantifiering av metaboliten CMMG.

Tolkning: Något terapeutiskt intervall finns inte etablerat för aciklovir. Normalt ses dalkoncentrationer av aciklovir < 10 µmol/L vid rekommenderad dosering. CMMG-koncentrationer > 10 µmol/L associeras med ökad risk för CNS-toxicitet (17).

Ganciklovir

Allmänt: Benmärgspåverkan som till exempel manifesteras genom neutropeni är en känd dosberoende ganciklovirbiverkan (18). Troligen förekommer även andra biverkningar, som neurotoxicitet och nefrotoxicitet. Ganciklovir elimineras renalt och vid nedsatt njurfunktion rekommenderas sedan tidigare att dosjustering är starkt motiverad för att exponeringsnivån ska efterlikna den hos njurfriska (19).

Indikationer: Koncentrationsbestämning för att bekräfta att dosanpassning vid nedsatt renal eliminering är adekvat.

Provtagnings: Serum, rör utan tillsats. Prov tas före dos.

Analysmetodik: Vätskekromatografi med masspektrometrisk detektion.

Tolkning: Vid normal njurfunktion och dosering ses dalkoncentrationer på 2–4 µmol/L (20).

Betalaktamantibiotika

Allmänt: Betalaktamantibiotika är idag inte föremål för rutinmässig koncentrationsbestämning. Eftersom data från studier på sambanden mellan farmakokinetik och farmakodynamik (PKPD) visar att den antimikrobiella effekten för betalaktamer bäst relaterar till den tid av dosintervallet som den fria koncentrationen är över bakteriens MIC (20,21), kan man föreställa sig att koncentrationsmätningar är av potentiellt värde för att klargöra hur tätt dosering bör ske, till exempel om tre eller fyra doser per dygn är mest lämpligt i det enskilda fallet.

Indikationer: Inga etablerade kliniska indikationer för koncentrationsbestämning. Kan vara aktuellt för sepsispatienter med svårvärderad eller varierande individuell farmakokinetik (23), och i första hand gällande intensivvårdsantibiotika som piperacillin, meropenem eller ceftazidim.

Provtagnings: Plasma, heparinrör. Vanligen rekommenderas ett prov taget mitt i dosintervallet (se nedan), till exempel 4 timmar efter dos vid dosering var åttonde timma, men detta är ännu inte validerad klinisk rutin.

Analysmetodik: Vätskekromatografi med masspektrometrisk detektion.

Tolkning: Uppmätt totalkoncentration i plasma, mitt i dosintervallet, jämförs med känslighet (S) för suspekt patogen. För substanser med hög proteinbindningsgrad bör hänsyn tas till detta när resultaten tolkas. Som exempel bör man 4 timmar efter dos av piperacillin-tazobactam sikta på att koncentrationen av fritt piperacillin (cirka 80 % av totalkoncentrationen) är 16 µg/mL för att optimera effekten mot *P. aeruginosa* (24).

Referenser

- Begg E J, Barclay ML, Kirkpatrick CM. The therapeutic monitoring of antimicrobial agents. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 52(Suppl 1):35S – 43S.
- Touw DJ, Westerman EM, Sprij AJ. Therapeutic drug monitoring of aminoglycosides in neonates. *Clin Pharmacokinet*. 2009;48(2):71-88.
- Hanberger H, Edlund C, Furebring M, et al; Swedish Reference Group for Antibiotics (SRGA). Rational use of aminoglycosides-Review and recommendations by the Swedish Reference Group for Antibiotics (SRGA). *Scand J Infect Dis*. 2012 Dec 28. [Epub ahead of print]
- Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC, editors. Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics. 12th ed. New York: McGraw-Hill; 2011.
- Beaucaire G, Leroy O, Beuscart C, et al. Clinical and bacteriological efficacy, and practical aspects of amikacin given once daily for severe infections. *J Antimicrob Chemother*. 1991 May;27 Suppl C:91-103.
- Taccone FS, de Backer D, Laterre PF, et al. Pharmacokinetics of a loading dose of amikacin in septic patients undergoing continuous renal replacement therapy. *Int J Antimicrob Agents*. 2011;37(6):531-5.
- Hidayat LK, Hsu DI, Quist R, et al. High-dose vancomycin therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: efficacy and toxicity. *Arch Intern Med*. 2006; 166(19):2138-44.
- Wong-Beringer A, Joo J, Tse E, et al. Vancomycin-associated nephrotoxicity: a critical appraisal of risk with high-dose therapy. *Int J Antimicrob Agents*. 2011;37(2):95-101.
- Jacqz-Aigrain E, Zhao W, Sharland M, et al. Use of antibacterial agents in the neonate: 50 years of experience with vancomycin administration. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2013;18(1):28-34.
- Giske CG, Odenholt I, Kahlmeter G. Nya riktlinjer för vankomycin vid stafylokockinfektioner *Läkartidningen* 2010; 107:742.
- Vermes A, Guchelaar HJ, Dankert J. Flucytosine: a review of its pharmacology, clinical indications, pharmacokinetics, toxicity and drug interactions. *J Antimicrob Chemother*. 2000;46(2):171-9.
- Pasqualotto AC, Howard SJ, Moore CB, et al. Flucytosine therapeutic monitoring: 15 years' experience from the UK. *J Antimicrob Chemother*. 2007;59(4):791-3.
- Schwarze R, Penk A, Pittrow L. Treatment of candidal infections with fluconazole in neonates and infants. *Eur J Med Res*. 2000; 5(5):203-8.
- Goodwin ML, Drew RH. Antifungal serum concentration monitoring: an update. *Antimicrob Chemother*. 2008;61(1):17-25.
- Manosuthi W, Chetchotisakd P, Nolen TL, et al; BAMSG 3-01 Study Team. Monitoring and impact of fluconazole serum and cerebrospinal fluid concentration in HIV-associated cryptococcal meningitis-infected patients. *HIV Med*. 2010 Apr;11(4):276-81.
- Ernst ME, Franey RJ. Acyclovir- and ganciclovir-induced neurotoxicity. *Ann Pharmacother*. 1998;32(1):111-3.
- Helldén A, Odar-Cederlöf I, Diener P, et al. High serum concentrations of the acyclovir main metabolite 9-carboxymethoxymethylguanine in renal failure patients with acyclovir-related neuropsychiatric side effects: an observational study. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18(6):1135-41.
- Stronati M, Lombardi G, Garofoli F, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and clinical use of valganciclovir in newborns with symptomatic congenital Cytomegalovirus infection. *Curr Drug Metab*. 2012 Aug 24. [Epub ahead of print].
- Farmakologisk behandling av cytomegalvirusinfektioner – uppdaterad rekommendation. Information från Läkemedelsverket 2010:2.
- Lindh JD, Klinisk Farmakologi, Karolinska Universitetssjukhuset, data från Farmakologiska laboratoriets analysdatabas, personlig korrespondens.
- Referensgruppen för Antibiotikafrågor (RAF). Dosering av antibiotika: farmakokinetik och farmakodynamik <http://www-srga.org>, tillgänglig 2012-12-09.
- Roberts JA, Ulldemolins M, Roberts MS, et al. Therapeutic drug monitoring of beta-lactams in critically ill patients: proof of concept. *Int J Antimicrob Agents*. 2010;36(4):332-9.
- González de Molina FJ, Ferrer R. Appropriate antibiotic dosing in severe sepsis and acute renal failure: factors to consider. *Crit Care*. 2011;15:175.
- www.eucast.org, tillgänglig 2012-12-09.

Klinisk diagnostik av neonatal sepsis

Andreas Ohlin

Sammanfattning

Grunden för all diagnostik av bakteriell neonatal sepsis är noggrann kontinuerlig observation av patientens symtom även om den kunskap vi har om kliniska symtom snarare är grundad på beprövad erfarenhet än evidens. Som stöd till den kliniska diagnostiken av neonatal sepsis finns ingen optimal diagnosmetod, varför det är korrekt att frukostigt behandla alla fall med misstänkt sepsis med antibiotika tills sepsis kan uteslutas. Bland de laboriemetoder som finns vet vi att CRP är användbart om man är medveten om de begränsningar som finns. Vidare vet vi att hematologiska markörer som LPK och I/T-ratios är otillräckliga och inte bör användas. Genom att kombinera CRP med en tidig markör som IL-6 eller prokalcitonin kan man uppnå så god sensitivitet och specificitet som idag är praktiskt möjligt, men det adderar också en extra kostnad. Leukocyttantigenet CD-64 är ett mycket lovande test men det är inte lika väl utvärderat som CRP. Hjärtfrekvensanalys är en kontinuerlig övervakningsmetod som har visat minskad dödlighet hos extremprematurer i ett stort amerikanskt material och när metoden lanseras i Sverige bör den övervägas av de centra som behandlar dessa patienter.

Introduktion

Misstanke om bakteriell sepsis hos den nyfödda patienten är en av de vanligaste frågeställningarna som en jourhavande neonatolog ställs inför. Så har det varit sedan antibiotika blev tillgängligt och så kommer det att fortsätta vara tills en optimal diagnosmetod är utvecklad (1). Frågan är inte bara vanlig utan dessutom mycket viktig. Underdiagnostik av tillståndet kan nämligen snabbt leda till en förvärrad situa-

tion med septisk chock och till och med dödsfall medan överdiagnostik leder till onödig antibiotikaförbrukning med biverkningar, störd normalflora och ökad resistensutveckling.

Till sin hjälp i denna fråga har läkaren ett antal diagnosmetoder som alla har olika styrkor och svagheter, men det finns idag ingen metod som har optimal snabbhet, sensitivitet och specificitet. De metoder som finns tillgängliga bygger på någon av de fyra principerna som är uppställda i Tabell I. Den mikrobiologiska diagnostiken avhandlas i ett separat kapitel, men de övriga metoderna kommer att avhandlas i den kommande texten.

Klinisk undersökning

Att med hjälp av händer, ögon, öron och stetoskop undersöka patienten är och förblir grunden för all sepsisdiagnostik. Få neonatologer är beredda att avstå från antibiotikabehandling om de uppfattar att det finns kliniska symtom som tyder på neonatal sepsis, oavsett vad övriga diagnostiska test visar för resultat. Detta är förstås problematiskt eftersom den kliniska bilden vid sepsis kan variera från en stillsam debut med ett lätt påverkat allmäntillstånd till ett fulminant utvecklat tillstånd med septisk chock och disseminerad intravasal koagulation. Alltså får de flesta barn som uppvisar en chockbild sepsisbehandling tills motsatsen är bevisad, och alla sjukdomstillstånd som kan leda till chock (kongenitala hjärtfel, virusjukdomar, metabola sjukdomar etc.) är presumtiva differentialdiagnoser till neonatal sepsis. Denna problematiska situation har sin grund i att de diagnostiska test som finns till hands har suboptimala egenskaper.

Med denna bakgrund är det förvånande och oroande hur lite vetenskap som ligger bakom vår kunskap om kliniska symtom vid sepsis. Mycket få artiklar är skrivna om ämnet, och de som finns består ofta av listor på symtom som man

Tabell I. Diagnostiska principer vid misstänkt neonatal sepsis.

Diagnostisk princip	Exempel	Fördelar	Nackdelar
Påvisa bakterien	Odling, PCR	Identifierar agens Kan ge resistensmönster	Tidskrävande Låg sensitivitet Risk för kontamination
Påvisa inflammationen	LPK, CRP, IL-8 etc	Ger möjlighet att följa sjukdomsprogress	Kan inte skilja infektion från annan inflammation Låg sensitivitet och specificitet
Påvisa antibakteriellt svar	Leukocyttantigen (CD-64)	Bakteriespecifikt	Dyrt Tekniskt avancerat Svag evidens
Påvisa det fysiologiska svaret	Klinisk undersökning Hjärtfrekvensanalys	Kontinuerlig mätmetod	Svårt att skilja sepsis från andra allvarliga tillstånd Svag evidens

har noterat hos patienter med sepsis, väldigt sällan har man jämfört patienter med normalmaterial eller nyfödda med andra sjukdomar än sepsis (2,3). Alltså kan man inte utifrån dessa artiklar identifiera vilka symtom som kan användas för att skilja ut septiska patienter från andra sjuka patienter. Det finns en svensk artikel som har inkluderat både blododlingspositiva och blododlingsnegativa patienter och därefter med hjälp av regressionsanalys analyserat vilka symtom som korrelerade med positiv blododling. Resultaten visade att apné, bradykardi, matproblem, utspänd buk och dålig hudfärg var associerade med sepsis. Däremot var ökat syrgasbehov, irritabilitet/kramper, öppetstående ductus och takypné inte associerade med positiv blododling i den aktuella studien. Även denna artikel har uppenbara svagheter eftersom det är en singelcenter-studie av begränsad storlek och man använde positiv blododling och inte sepsis som utfallsvariabel (4).

Hjärtfrekvensanalys

En metod att objektifiera övervakningen av prematurer med hög risk för sepsis är hjärtfrekvensanalys (Heart rate observation, Hero). Metoden bygger på en logistisk regressionsanalys av 4096 RR-intervall, där man studerar den variabilitet i hjärtfrekvens som finns hos friska nyfödda. Man har i kliniska studier visat att hjärtfrekvensvariabiliteten sjunker vid neonatal sepsis på liknande sätt som den sjunker hos foster med hotande fosterasfyxi. Hero-systemet samlar in hjärtfrekvensen från patientens EKG-övervakning och räknar om hjärtfrekvensvariationen till ett numerisk värde (Hero score) som anger hur stor risk det är att patienten har sepsis. Metoden har analyserats vetenskapligt under tio års tid och man har visat att avvikande hjärtfrekvens uppstår före kliniska symtom och innan det finns klinisk misstanke om sepsis. Vidare har man visat att en ökad Hero score är associerad med neonatal sepsis, mortalitet, neurologisk morbiditet och avvikande laboratorieprover (5–8). Metoden är även utvärderad i en stor randomiserad multicenterstudie med 3 003 nyfödda < 1 500 g, där man visade att dödligheten sjönk från 10,2 % till 8,4 % i den gruppen där personalen fick tillgång till Hero score (9). Vinsten med Hero var som störst i gruppen med en födelsevikt under 1 000 g där number needed to monitor var 23. Metoden har uppenbara fördelar i att den är icke-invasiv, den monitorerar kontinuerligt, bedside kan utföras, och är noggrant vetenskapligt utvärderad. Nackdelarna är att den kräver inköp av dyrbar apparatur och den finns ännu inte till salu i Sverige, men företaget planerar lansering under 2013. Hero är endast utvärderad på extremt lågviktiga spädbarn och även om studien övervakades av University of Virginia Clinical Trial Office så ska man vara medveten om att två av huvudförfattarna i den kliniska prövningen har anknytning till företaget som marknadsför produkten.

Hematologiska markörer

Att påvisa sepsis och allvarliga infektioner genom att bestämma koncentrationen av olika hematologiska markörer som till exempel LPK, TPK och immature/total ratio är rutin i vården av vuxna och pediatrika patienter. Tyvärr fungerar dessa metoder inte lika bra på nyfödda eller prema-

turer, och i upprepade kliniska prövningar har dessa metoder visat sig underpresteras och rekommenderas därför inte som diagnostisk metod vid misstänkt neonatal sepsis (10–13). För att förbättra sensitivitet och specificitet för hematologiska markörer finns föreslagna scoring-system och det finns spekulationer om datorstödda algoritmer som ska underlätta tolkningen, men tills vidare saknas sådana användbara hjälpmedel (14,15). Hos svårt sjuka patienter kan det förstås finnas skäl att kontrollera dessa prover för att upptäcka komplikationer som disseminerad intravasal koagulation, neutropeni och trombocytopeni, men rutinmässig sepsisdiagnostik bör ske med andra metoder.

Inflammatoriska markörer

När kroppen svarar på en bakteriell infektion startas ett inflammatoriskt svar. Genom att mäta akutfasproteiner, kemokiner och cytokiner kan vi upptäcka detta indirekta tecken på infektion och därför misstänka att patienten har drabbats av sepsis. Man måste då påminna sig att det finns andra orsaker än infektion som leder till inflammation och att detta leder till falskt positiva svar och dålig specificitet. I nyföddhetstiden vet vi till exempel att kirurgi, nekrotiserande enterokolit, andningstörningar etc. ger förhöjda inflammationsparametrar, men även traumat från en helt normal förlösning kan ge betydande stegringar av inflammatoriska markörer (16).

I Sverige är C-reaktivt protein (CRP) den mest använda inflammatoriska markören. CRP är ett akutfasprotein som ligger sent i den inflammatoriska kaskaden och kommer efter till exempel IL-6, prokalcitonin och serumamyloid A. Detta gör att CRP reagerar långsamt, stegringen börjar efter 6–8 timmar och ger en topp 24–48 timmar efter sepsisdebut. CRP är därför ett dåligt prov för att upptäcka sepsis, men fungerar som ett utmärkt uteslutningsprov: har patienten över flera dygn upprepade negativa CRP kan sepsis anses uteslutet och antibiotikabehandling avslutas. Dessutom kan CRP användas för att följa infektionsförloppet och för att utvärdera insatt behandling. Ytterligare fördelar är att CRP är billigt och det finns lättanvändbara bedside-test tillgängliga.

För att öka sensitiviteten tidigt i förloppet finns ett flertal ytterligare inflammatoriska markörer att överväga. De är samtliga dyrare och sämre validerade än CRP, men reagerar snabbare. Prokalcitonin är ett akutfasprotein som produceras i makrofager och i levern och är utvärderat för såväl prematurer som fullgångna vid både sent debuterande sepsis och tidigt debuterande sepsis. Prokalcitonin stegras även vid icke-infektiosa tillstånd som asfyxi, andningsstörningar och hjärnblödningar, men trots detta har man i en aktuell metaanalys beräknat sensitiviteten till 81 % och specificiteten till 79 % (17–19).

IL-6 och TNF- α är båda försteg till CRP i den inflammatoriska kaskaden vilket gör att de stegras snabbt, men stegringen sjunker snabbt när den inflammatoriska processen fortskrider varför resultaten kan vara falskt låga senare i förloppet. Utvärdering finns för såväl prematurer och fullgångna som tidig och sen sepsis (20). En artikel har till och med visat att IL-6- och IL-1-receptorantagonist stiger 1–2 dagar innan kliniska tecken på sepsis uppträder, dock är denna artikel snart 15 år gammal och har fortfarande inte upprepat (21).

Leukocytyntigen

Genom att studera leukocyternas ytantigen kan vi specifikt studera det antibakteriella svaret på infektionen, vilket har uppenbara teoretiska fördelar jämfört med att studera den mer ospecifika inflammationen. I frånvaro av infektion uttrycks nämligen antibakteriella ytantigen mycket sparsamt på leukocyternas yta, men vid sepsis mångfaldigas detta uttryck tämligen snabbt. Flera ytantigen har föreslagits (CD-11b, CD-25 etc.) men den mest validerade är CD-64 även om storskaliga kliniska studier ännu inte har utförts (22–24). Analyserna utförs med hjälp av flödescytometri, vilket kan vara en begränsning globalt men borde vara genomförbart vid de flesta klinisk-kemiska laboratorier i Sverige.

Referenser

1. Todd RM. Septicaemia of the newborn; a clinical study of 15 cases. *Arch Dis Child* 1948;23;(144):102-106.
2. Healy CM, Palazzi DL, Edwards MS et al. Features of invasive staphylococcal disease in neonates. *Pediatrics* 2004;114;(4):953-961.
3. Ronfani L, Vilarim JN, Dragovich D et al. Signs of severe bacterial infection in neonates. *J Trop Pediatr* 1999;45;(1):48-51.
4. Ohlin A, Björkqvist M, Montgomery SM et al. Clinical signs and CRP values associated with blood culture results in neonates evaluated for suspected sepsis. *Acta Paediatr*. 2010 Nov;99(11):1635-40
5. Griffin MP, Lake DE, Bissonette EA et al. Heart rate characteristics: novel physiologic markers to predict neonatal infection and death. *Pediatrics* 2005;116;(5):1070-1074.
6. Griffin MP, Moorman JR. Toward the early diagnosis of neonatal sepsis and sepsis-like illness using novel heart rate analysis. *Pediatrics* 2001;107;(1):97-104.
7. Griffin MP, O'Shea TM, Bissonette EA et al. Abnormal heart rate characteristics preceding neonatal sepsis and sepsis-like illness. *Pediatr Res* 2003;53;(6):920-926.
8. Griffin MP, O'Shea TM, Bissonette EA et al. Abnormal heart rate characteristics are associated with neonatal mortality. *Pediatr Res* 2004;55;(5):782-788.
9. Moorman JR, Carlo WA, Kattwinkel J et al. Mortality reduction by heart rate characteristic monitoring in very low birth weight neonates: a randomized trial. *J Pediatr* 2011;159;(6):900-906 e901.
10. Ng PC. Diagnostic markers of infection in neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004;89;(3):F229-235.
11. Spector SA, Ticknor W, Grossman M. Study of the usefulness of clinical and hematologic findings in the diagnosis of neonatal bacterial infections. *Clinical Pediatrics* 1981;20;(6):385-392.
12. Newman TB, Puopolo KM, Wi S et al. Interpreting complete blood counts soon after birth in newborns at risk for sepsis. *Pediatrics* 2010;126;(5):903-909.
13. Manroe BL, Weinberg AG, Rosenfeld CR et al. The neonatal blood count in health and disease. I. Reference values for neutrophilic cells. *J Pediatr* 1979;95;(1):89-98.
14. Srinivasan L, Harris MC. New technologies for the rapid diagnosis of neonatal sepsis. *Curr Opin Pediatr* 2012;24;(2):165-171.
15. Rodwell RL, Leslie AL, Tudehope DI. Early diagnosis of neonatal sepsis using a hematologic scoring system. *J Pediatr* 1988;112;(5):761-767.
16. Marchini G, Berggren V, Djilali-Merzoug R et al. The birth process initiates an acute phase reaction in the fetus-newborn infant. *Acta Paediatr* 2000;89;(9):1082-1086.
17. Vouloumanou EK, Plessa E, Karageorgopoulos DE et al. Serum procalcitonin as a diagnostic marker for neonatal sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2011;37;(5):747-762.
18. Auriti C, Fiscarelli E, Ronchetti MP et al. Procalcitonin in detecting neonatal nosocomial sepsis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2012;97:F368-70.
19. Lopez Sastre JB, Perez Solis D, Roques Serradilla V et al. Procalcitonin is not sufficiently reliable to be the sole marker of neonatal sepsis of nosocomial origin. *BMC Pediatr* 2006;6:16.
20. Ng PC, Cheng SH, Chui KM et al. Diagnosis of late onset neonatal sepsis with cytokines, adhesion molecule, and C-reactive protein in preterm very low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1997;77;(3):F221-227.
21. Kuster H, Weiss M, Willeitner AE et al. Interleukin-1 receptor antagonist and interleukin-6 for early diagnosis of neonatal sepsis 2 days before clinical manifestation. *Lancet* 1998;352;(9136):1271-1277.
22. Fjaertoft G, Hakansson L, Foucard T et al. CD64 (Fcγ receptor I) cell surface expression on maturing neutrophils from preterm and term newborn infants. *Acta Paediatr* 2005;94;(3):295-302.
23. Ng PC, Li K, Wong RP et al. Neutrophil CD64 expression: a sensitive diagnostic marker for late-onset nosocomial infection in very low birthweight infants. *Pediatr Res* 2002;51;(3):296-303.
24. Ng PC, Li G, Chui KM et al. Neutrophil CD64 is a sensitive diagnostic marker for early-onset neonatal infection. *Pediatr Res* 2004;56;(5):796-803.

Bakteriologisk diagnostik i neonatalperioden

Åsa Melhus

Sammanfattning

Ett mycket brett spektrum av bakterier kan ge upphov till neonatal sepsis. Vilken art som slår till är beroende av när infektionen inträffar, vilka preventiva åtgärder som vidtagits (antibiotika, antiseptika), typ och antal främmande kroppar samt barnets mognadsgrad. Vanligt förekommande bakterier är grupp B-streptokocker (GBS), *Escherichia coli* och andra tarmbakterier, koagulasnegativa stafylokocker (KNS), *Staphylococcus aureus* samt enterokocker. Lokala skillnader finns både vad gäller isoleringsfrekvens och resistens.

Maternella infektioner

Det nyfödda barnet kan drabbas av en rad bakteriella infektioner som gärna yttrar sig som sepsis utan fokus eller med lokalisering till meningier eller lungor. En del av dessa infektioner kan ha sin början redan under fostertiden och då medföra fosterdöd, förtidsbörd eller en tidigt debuterande sepsis.

Ett första tecken på att en neonatal sepsis kan vara på väg är ett för tidigt värkarbete eller en för tidig vattenavgång. Omkring 25 % av all förtidsbörd är infektionsorsakad (1), och ju tidigare i en graviditet värkarbetet sätter igång eller vattnet går, desto större är risken att det är infektionsutlöst (1).

Den bakteriella vaginosen är associerad med förtidsbörd. Någon allmänt vedertagen definition av bakteriell vaginos finns inte, men tillståndet beskrivs alltmer som en polymikrobiell dysbios där förekomsten av skyddande laktobaciller är låg. Stora individuella skillnader finns, och då antibiotika inte verkar tillföra något är det tveksamt om en bakteriell vaginos ensam räcker för utlösa en förtidsbörd. Så kallade genitala mykoplasmaarter, diverse anaerobier och annat som kan ingå i den normala genitalfloran, påvisas emellertid ofta i amnionvätskan vid för tidigt värkarbete (2). Bakterierna återfinns emellertid sällan hos de nyfödda om inte vikten understiger 1 500 g och laboratoriet har speciell diagnostik för detta (3).

Går vattnet, ökar digniteten på fynden. Ledande patogener vid korioamniti är *E. coli* och grupp B-streptokocker (GBS). Båda orsakar uppåtvandrande infektioner, men GBS behöver endast små rifter i fosterhinnorna för att ta sig igenom. Vid växt av GBS i amnionvätskan kan attackfrekvensen för neonatal sepsis vara så hög som 20 % (4). Denna frekvens stiger ytterligare till 33–50 % vid kombinationen GBS-kolonisation, för tidig vattenavgång och avsaknad av antibiotika-profylax intrapartum (5).

Korioamniti är också en vanlig anledning till maternell bakteriemi. I stort sett alla maternella bakteriemi är en risk för fostret/barnet, och de kan inträffa när som helst under graviditeten. I en nyligen publicerad fransk studie var bakteriemiens frekvens i samband med graviditet 0,3 % (6). De

flesta fallen inföll under sista trimestern och var associerade med korioamniti (47 %) eller pyelonefrit (30 %). Kliniken utgjordes huvudsakligen av feber. *E. coli* var den enskilt vanligaste patogenen (44 %), medan grupp B-streptokockerna dominerade bland de grampositiva bakterierna (14 %). Tio procent av fostren/barnen dog medan 5 % utvecklade en tidig sepsis som i hög grad speglade de vanligaste blodfynden hos mamman. Förstahandsvalet vid behandling av mamman var amoxicillin i.v. (40 %) följt av amoxicillin/klavulansyra i.v. (27 %) och tredje generationens cefalosporin i.v. (26 %). I 29 % av fallen bedömdes antibiotikavalet vara inadekvat.

För att snabbt erhålla en diagnos som dessutom avslöjar nivån på den maternella infektionen, bör blododlingar övervägas så fort temperatur ≥ 38 °C föreligger. Blododlingarna kan sedan kompletteras med odlingar från troligt infektionsfokus eller ingångsport. Att indikationen för blododling bör vara vid gäller för alla maternella infektioner, men speciellt vid misstanke om listerios som kan gå utan symtom eller likna influensa, och samtidigt medföra en fetal mortalitet på dryga 30 % och svåra infektioner i nyföddhetsperioden (7). Antalet listerioser har ökat generellt i Europa under senare år (7, 8), och det är oklart varför. Under 2010 rapporterades ovanligt många fall bland gravida (7 st), men efter en större preventionsinsats via MVC var siffran nere i 0 följande år (8).

Neonatal sepsis

Den neonatala sepsisen äger rum under ett barns första fyra levnadsveckor, och den brukar indelas i två subtyper beroende på debut: den som uppträder inom 72 timmar (den tidiga typen) och den som uppträder därefter (den sena typen). Denna indelning har underlättat förståelsen för patogenes, diagnostik och behandling betydligt.

Tidigt debuterande sepsis

Den tidigt debuterande sepsisen orsakas framför allt av bakterier som finns vaginalt eller i blodet hos modern (Tabell I). Med förbättrad obstetrisk handläggning och antibiotika-profylax har antalet fall av denna typ minskat, men den är fortfarande en ledande orsak till sjukdom och död bland prematurer.

De bakteriella fynden dominerades förr av GBS, *E. coli*, enterokocker och *Staphylococcus aureus*. Idag har tomrummet, som delvis uppstått efter GBS, i viss utsträckning ersatts av *E. coli* och andra gramnegativer (14). Detta har medfört nya problem: gramnegativer ger oftare upphov till mer fulminanta infektioner med högre mortalitet och svårare sequelae (17), och det empiriska antibiotikavalet har inte längre lika bra täckning. Det senare beror delvis på en förskjutning av arterna men också på en snabbt tilltagande resistensproblematik bland medlemmar i familjen *Enterobacteriaceae* (14, 18). En ytterligare förskjutning i artfördelningen är den ökande mängden patienter med KNS-orsakad sepsis. Denna bakterie har gått från att ha betraktats som en kontaminant

till att vara en ledande patogen vid tidigt debuterande sepsis. Ökningen av KNS under den senaste tioårsperioden är troligtvis orsakad av att den neonatologiska vården har blivit betydligt mer aktiv och högteknologisk samt hanterar allt omognare barn (10, 19).

Sent debuterande sepsis

Den sent debuterande sepsisen har bakterier från anhöriga, sjukhuset eller hemmet som källa. Spektrumet är därmed brett, men medlemmar i *Enterobacteriaceae*-familjen, KNS, *S. aureus* och gramnegativa miljöbakterier (*Acinetobacter*, *Pseudomonas aeruginosa*) återkommer i flertalet skandinaviska och mer internationella studier (Tabell I). Eftersom miljön har ett så pass stort inflytande, är god hygien och god kontroll av bröstmjölks hanteringen ofta det mest effektiva sättet att reducera infektionsfrekvensen.

Odlingar

Blododling

Alla nyfödda med misstänkt sepsis ska blododlas, och det bör ske innan antibiotikabehandlingen påbörjas. Det finns idag inte någon rekommenderad standard för hur man bör gå tillväga på ett underburet eller fullgånget barn under nyföddhetsperioden. Inte förvånande är variationerna därmed stora vad gäller desinfektion, blodkälla, antal, blodvolym och media (20). I Norden används huvudsakligen singelflaskor avsedda för pediatrikt bruk. Valet av medium begränsas därmed till ett, vilket kan försvåra tillväxten av vissa arter. Det finns ingen studie som entydigt visat att det är bättre med två odlingstillfällen, men singelbruket gör det mycket svårt att bedöma den kliniska relevansen av KNS. Problematiken ökar ytterligare om blodet dras via en redan inlagd kateter eftersom biofilmer snabbt etableras.

Under många år ansågs den neonatala bakteriemin vara högradig, varför man nöjde sig med cirka 0,5 mL. Senare studier har dock visat att upp till 25 % av barnen har en låg-

Tabell I. Bakteriella fynd vid neonatal sepsis/bakteriemi. Om möjligt har endast konfirmerade fall angivits, liksom patienter istället för episoder och monobakteriella odlingar.

Land (studieår)	Population	KNS	<i>S. aureus</i>	GBS	<i>Enterobacteriaceae</i>	Annat
					%	
Sverige (9) (1995–2004)	< 32 V N = 168	38,2		4,6		26,3
Sverige (2005–2012) opublicerat	Alla barn på neo-IVA, Uppsala N = 401	69	7	4	3 <i>E. coli</i> 2 <i>Enterobacter</i> 2 <i>Klebsiella</i> 4 övriga	9 enterokocker 2 andra gram- 1 andra streptokocker
Norge (10) (1999–2000)	< 28 V/ < 1 000 g N = 80**	47	12	9	8 <i>Klebsiella</i> 1 <i>E. coli</i>	10 andra gram- 1 enterokocker 1 andra streptokocker
Polen (11) (2009)	< 1 500 g N = 64*	16	4	20	12 <i>E. coli</i> 8 <i>Enterobacter</i> 4 <i>Klebsiella</i>	8,7 <i>U. urealyticum</i> 8 enterokocker 8 <i>P. aeruginosa</i> 4 andra streptokocker
Frankrike (12) (2004–2005)	N = 164*	2,4	1,8	58,5	22 <i>E. coli</i> 1,2 <i>Proteus</i> 0,6 <i>Klebsiella</i>	5,5 andra streptokocker 2,4 enterokocker 2,4 <i>H. influenzae</i> 0,6 <i>Listeria</i> 1,8 andra bakterier
Frankrike (13) (2007)	N = 110**	13,6	12,7	7,3	55,5 <i>E. coli</i>	10,9 andra bakterier
Israel (14) (1997–2007)	N = 97*	***	3	32	29 <i>E. coli</i> 3 <i>Klebsiella</i>	6 enterokocker 5 andra streptokocker 3 <i>S. pneumoniae</i> 3 <i>Listeria</i> 2 <i>Haemophilus</i> 13 andra gram-
USA (15) (2005–2008)	N = 658*	***	4	38	24 <i>E. coli</i>	17,9 andra streptokocker 4 <i>H. influenzae</i>
Kanada (16) (2003–2008)	N = 405*	33,3	2	16,3	26,4 <i>E. coli</i> 2 <i>Enterobacter</i> (+ enterokocker) 0,8 <i>Klebsiella</i>	9,8 andra streptokocker 4,9 <i>H. influenzae</i> 2,4 <i>S. pneumoniae</i> 0,4 <i>P. aeruginosa</i>

* Tidig debut; ** sen debut; *** bedömts som kontamination och exkluderats.

gradig sepsis (≤ 4 CFU/mL) (21, 22). Den minsta volymen bör därför vara 1 mL.

Trots att blododling är den gyllene standarden, är metoden långsam och uppvisar en relativt låg sensitivitet. Med MALDI-TOF kan artidentifikationen påskyndas, men den alltmer betydelsefulla resistensbestämningen kommer troligtvis att även i fortsättningen fördröja slutsvaret.

Likvorodling

Att lumbalpunktera ett nyfött barn med suspekt tidig sepsis är fortfarande kontroversiellt, men en meningit fångas inte alltid upp genom endast blododling; upp till 38 % av meningitfallen har en negativ blododling och i 3,5 % är resultaten mellan odlingarna diskordanta (23). Därför rekommenderas vanligtvis lumbalpunktion vid positiv blododling, vid stark klinisk eller laboratoriemässig misstanke om bakteriell sepsis eller meningit och vid försämring under pågående sepsisbehandling. Utfallet av kemiska likvoranalyser kan vara helt normalt eller svårtolkat, varför odlingen är direkt avgörande för meningitdiagnosen (24).

Odling av trakealsekret, urin och kroppsytor

Varken odling av trakealsekret, urin eller kroppsytor är av något större värde för att avgöra etiologin vid en sepsis. Odlingar av urin och trakealsekret kan dock hos lite äldre barn påvisa vad som växer i lungor och i urin, vilket inte nödvändigtvis motsvarar det som växer i blodet.

Molekylärbioologiska metoder

Den låga sensitiviteten och långa handläggningstiden av blododlingarna har länge gjort att efterfrågan på en snabbare diagnostik har varit stor. Utvecklingen har gått mot molekylärbioologiska tekniker som bygger på antingen amplifikation (PCR) eller hybridisering (FISH, olika typer av mikroarrayer). På grund av den många gånger låggradiga bakteriemin, har det dock varit svårt att se någon större förbättring av diagnostiken. I nuläget ligger sensitiviteten mellan 41–100 % och specificiteten mellan 77,2–100 % (25), men tidsvinsten kontra kostnaden och kontaminationsproblem gör att effektiviteten kan vara tveksam. Innan dessa metoder tas i bruk i skarpt läge behövs ytterligare metodförbättringar.

Antibiotika och antibiotikaresistens

Sedan många år tillbaka har WHO rekommenderat ampicillin i kombination med en aminoglykosid för behandling av neonatal sepsis. I en del länder har gentamicin bytts ut mot det av RAF numera rekommenderade medlet vid adult sepsis, amikacin (26). Trots bytet finns det ändå signaler på att behandlingen inte är optimal, vilket redan antydde i samband med den maternella bakteriemin (6).

Profylaxen, som har bestått av erytromycin, bensylpenicillin eller klindamycin, selekterar i samtliga fall för gramnegativer och resistenta KNS. På den gramnegativa sidan har diverse betalaktamaser (TEM, SHV, CTX-M, AmpC), som ibland är kopplade till aminoglykosidresistens och då i synnerhet hos ESBL-producerare (27), gjort att ampicillin och

gentamicin /tobramycin inte är lika aktiva längre. Den nuvarande prevalensen av ESBL-producerare i den svenska populationen är inte känd, men ligger troligtvis fortfarande under 5 % i ett öppenvårdsmaterial (28, 29). Internationellt sett är siffrorna låga, men de har sedan dess pekats stadigt uppåt. Denna trend, tillsammans med skandinaviska ESBL-utbrott med eller utan mortalitet på neonatologiska avdelningar under senare år (18), är bekymmersam.

Vid en genomgång av ett Uppsalamaterial (Tabell I), var mer än 50 % av *E. coli*-isolaten resistent mot ampicillin, vilket inte är bättre än vad man kan se i till exempel amerikanska studier (30). Cefotaximresistens påvisades dessutom hos såväl *E. coli* som *Enterobacter* spp. (25 %). Antalet gramnegativer var dock litet. De betydligt fler KNS-isolaten uppvisade en resistensfrekvens mot gentamicin och tobramycin runt 80 %, och någon större ampicillinaktivitet kan man inte räkna med. Då situationen troligtvis är liknande på andra sjukhus med tertiär neonatalvård, blir slutsatsen att det är troligt att en del nyfödda idag saknar aktivt preparat med gängse empirisk sepsisbehandling. Att ändra den nuvarande strategin kan emellertid medföra mer biverkningar och en mindre tilltalande resistensutveckling för kvarvarande alternativ.

Referenser

1. Muglia LJ, Kats M. The enigma of spontaneous preterm birth N Engl J Med 2010;362:529-35.
2. Jacobsson B, Mattsby-Baltzer I, Andersch B, et al. Microbial invasion and cytokine response in amniotic fluid in a Swedish population of women in preterm labor. Acta Obstet Gynecol Scand 2003;82:120-8.
3. Goldenburg RL, Andrews WW, Goepfert AR, et al. The Alabama preterm birth study: umbilical cord blood Ureaplasma urealyticum and Mycoplasma hominis cultures in very preterm newborn infants. Am J Obstet Gynecol 2008;198:43.e1-e5.
4. Benitz WE, Gould JB, Druzin ML. Risk factors for early-onset group B streptococcal sepsis: estimation of odds ratios by critical literature review. Pediatrics 199;103.
5. Newton ER, Clark M. Group B streptococcus and preterm rupture of membranes. Obstet Gynecol 1988;71:198-202.
6. Surgers L, Valin N, Carbonne B, et al. Evolving microbiological epidemiology and high fetal mortality in 135 cases of bacteremia during pregnancy and postpartum. Eur J Clin Microbiol Infect Dis ; 2012 Aug 21. [Epub ahead of print]
7. Smith B, Kemp M, Ethelberg S, et al. Listeria monocytogenes: Maternal-foetal infection in Denmark 1994-2005. Scand J Infect Dis 2009;41:21-5.
8. www.smittskyddsinstitutet.se
9. Lundqvist P, Källén K, Hallström I, et al. Trends in outcomes for very preterm infants in the southern region of Sweden over a 10-year period. Acta Paediatr 2009;98:648-53.
10. Rønnestad A, Abrahamson TG, Medbø S, et al. Late on-set septicemia in a Norwegian national cohort of extremely preamture infants receiving very early full human milk feeding. Pediatrics 2005;115:e269-76.
11. Wojkowska-Mach J, Borszewska-Kornacka M, Domanska K, et al. Early-onset infections of very-lo-birth-eight infants in polish neonatal intensive care units. Pediatr Infect Dis J 2012;31:691-5.
12. Kuhn P, Dheu C, Bolender C, et al. Incidence and distribution of pathogens in early-onset neonatal sepsis in the era of antenatal antibiotics. Pediatr Perinat Epidemiol 2010;24:479-87.
13. Didier C, Streicher MP, Chognot D, et al. Late-onset neonatal infections: incidences and pathogens in the era of antenatal antibiotics. Eur J Pediatr 2012;171:681-7.
14. Bromiker R, Ernest N, Meir MB, et al. Correlation of bacterial type and antibiotic sensitivity with maternal antibiotic exposure in early-onset neonatal sepsis. Neonatology 2013;103:48-53.
15. Weston EJ, Pondo T, Lewis MM, et al. The burden of invasive early-onset neonatal sepsis in the United States, 2005-2008. Pediatr Infect Dis J 2011;30:937-41.
16. Sgro M, Shah PS, Campbell D, et al. Early-onset neonatal sepsis: rate and organism pattern between 2003 and 2008. J Perinatol 2011;31:794-8.

17. Karlowicz MG, Buescher ES, Surka AE. Fulminant late-onset sepsis in a neonatal intensive care unit, 1988-1997, and the impact of avoiding empiric vancomycin therapy. *Pediatrics* 2000;106:1387-90.
18. Rettedal S, Løjrhøj IH, Natås O, et al. First outbreak of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in a Norwegian neonatal intensive care unit; associated with contaminated breast milk and resolved by strict cohorting. *APMIS* 2012;120:612-21.
19. Healy CM, Palazzi DL, Edwards MS, et al. Features of invasive staphylococcal disease in neonates. *Pediatrics* 2004;114:953-61.
20. Kerur B, Salvador A, Arbeter A, et al. Neonatal blood cultures: survey of neonatologists' practices. *Orl J Pediatr* 2012;8:260-2.
21. Dietzman DE, Fisher GW, Schoenkech FD. Neonatal *Escherichia coli* septicemia - bacterial counts in blood. *J Pediatr* 1974;85:128-30.
22. Kellogg JA, Ferrentino FL, Goldstein MH, et al. Frequency of low level bacteremia in infants from birth to two months of age. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:381-5.
23. Garges HP, Moody MA, Cotton CM, et al. Neonatal meningitis: what is the correlation among cerebrospinal fluid cultures, blood cultures, and cerebrospinal fluid parameters? *Pediatrics* 2006;117:1094-1100.
24. Smith PB, Garges HP, Cotton CM, et al. Meningitis in preterm neonates: importance of cerebrospinal fluid parameters. *Am J Perinatol* 2008;25:421-6.
25. Venkatesh M, Flores A, Luna RA, et al. Molecular microbiological methods in the diagnosis of neonatal sepsis. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2010;8:1037-48.
26. www.srga.org.
27. Lindemann PC, Risberg K, Wiker HG, et al. Aminoglycoside resistance in clinical *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates from Western Norway. *APMIS* 2012;120:495-502.
28. Strömdahl H, Tham J, Melander E, et al. Prevalence of faecal ESBL carriage in the community and in a hospital setting in a county of Southern Sweden. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2011;30:1159-62.
29. Hansen DS, Schumacher H, Hansen F, et al. Extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) in Danish clinical isolates of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: prevalence, beta-lactamase distribution, phylogroups, and co-resistance. *Scand J Infect Dis* 2012;44:174-81.
30. Byington CL, Rittichier KK, Bassett KE, et al. Serious bacterial infection in febrile infants younger than 90 days of age: the importance of ampicillin-resistant pathogens. *Pediatrics* 2003;111:964-8.

Samtliga nummer av Information från Läkemedelsverket
2001–2013 finns på
www.lakemedelsverket.se



Mykologisk diagnostik i neonatalperioden

Lena Klingspor

Sammanfattning

Invasiva svampinfektioner (ISI) i neonatalperioden är ett ökande problem. Huvudsakliga riskfaktorer är prematuritet, antibiotika, centrala venkatetrar, respiratorbehandling, parenteral nutrition, kortison, immunodepression, mycket låg födelsevikt och svampkolonisation. Kongenitala anomalier i gastrointestinalkanalerna, nekrotiserande enterokolit och kirurgi är också riskfaktorer. Speciellt hög risk har nyfödda med primära och sekundära immundefekter (1). De vanligaste svamparna som isoleras från spädbarn är *Candida* spp. (jästsvampar), följt av *Aspergillus* spp. (mögelsvampar) (1,5) och *Malassezia* spp. Snabb och korrekt diagnostik är av största vikt då morbiditeten och mortaliteten är hög hos drabbade nyfödda. De diagnostiska tester som finns tillgängliga och som redovisas i denna artikel är direktmikroskopi, odling, histopatologi, serologiska tester (antigen och antikroppar), metaboliter, immunofluorescens samt molekylärbioologiska metoder. Resistensbestämning för jäst- och mögelsvampar bör utföras och resultaten ska användas för att hjälpa till att göra det bästa valet av svampmedel. Utredning och provtagning för respektive svampinfektion följer nedan.

Bakgrund

Invasiva svampsjukdomar under neonatalperioden är associerade med hög morbiditet och mortalitet, speciellt hos underburna spädbarn (2–5). Kriterier för diagnos av invasiv svampsjukdom ses i Faktaruta.

Invasiva svampinfektioner (ISI) orsakade av nosokomial sepsis drabbar cirka 10 % av spädbarn med mycket låg födelsevikt (VLBW < 1 500 g). Död i dessa infektioner kan förekomma i upp till 25–50 % av fallen (6).

ISI är troligen undervärderad då diagnosen ofta är svår att skilja från andra tillstånd i kombination med laboratorie-diagnostiska svårigheter. De diagnostiska tester som finns tillgängliga redovisas nedan.

Diagnostik av icke inhemska svampar och jästsvampar som *Cryptococcus*, *Trichosporon*, *Saccharomyces* och mögelsvampar som zygomyceter samt *Pneumocystis jirovecii* förekommer sällan i neonatalperioden (7) och tas ej upp här.

Candidos

Candidainfektioner står för 70–90 % av alla ISI. Vanligaste arterna i neonatalperioden är *Candida albicans*, följt av *C. parapsilosis* (2,8,9) och andra arter (2,10–13). Båda arterna kan kolonisera och bilda biofilm på syntetiska material som katetrar.

C. parapsilosis är den vanligaste icke-albicansarten som förekommer hos barn och står för 15–45 % av infektionerna. Incidensen har ökat, speciellt hos underburna spädbarn, i motsats till arter som *C. glabrata* och *C. krusei*, som sällan förekommer hos barn och nyfödda (2,8,14).

De kliniska manifestationerna vid invasiv sjukdom kan vara systemiska som vid septikemier och meningiter.

Viktigt att notera är att persisterande infektion och fokala fokus är vanliga komplikationer, som renala svampbezoarer, endokarditer, ögon (retinopatier) och engagemang av skelett och leder. Associationer med sena neurologiska skador har också rapporterats (15–19).

Oftast föregås en ISI med *Candida* spp. av kolonisering av mag-tarmkanalen eller huden. Det förekommer en korrelation mellan risk för invasiv sjukdom och antal kroppslokaler som är koloniserade (20,21). Etiologiska agens: *Candida albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. guilliermondii*, *C. lusitaniae* och *C. kefyr* med flera.

Diagnostik – Candida

Mikroskopi

Mikroskopi från normalt sterila kroppsvätskor (Calcofluor white) och biopsimaterial påvisar jästceller, med eller utan hyfer/pseudohyfer.

Mikrobiologiska data

Direktmikroskopi

I fluorescensmikroskop med Blankophor/Calcofluor White eller ljusmikroskop med gramfärgning: *Candida* spp. förekommer dels som 4–6 mikrometer stora ovala jästceller och dels som knoppande jästceller samt pseudohyfer/hyfer.

Odling

Odling (från ytliga kroppslokaler, biopsier, aspirat): Chromogena agarplattor gör det möjligt att göra presumtiv identifikation av flera *Candida* spp. och underlättar igenkänning av jästisolat i prover som innehåller flera jästisolat eller jäst och bakterier i kombination (22–25).

Blododling

Hos patienter i nyföddhetsperioden är *C. albicans* och *C. parapsilosis* dominerande i blod (3,4). Mortaliteten är högre för *C. albicans* än för *C. parapsilosis* (2,26).

I en nyligen publicerad nationell candidemistudie från Smittskyddsinstitutet under perioden september 2005–augusti 2006 påvisades icke-albicansarter i 50 % hos barn < 1 år och 40 % var orsakade av *C. parapsilosis* (9).

Kliniska tecken på en invasiv candidainfektion kan vara ospecifika, och diagnosen baseras fortfarande på blododlingar. Användningen av moderna automatiserade blododlingssystem har förmodligen lett till en ökad känslighet jämfört med data från 1990-talet där blododlingar uppskattas vara positiva för *Candida* i endast 40–60 % av fallen (27,28). Olika typer av blododlingsflaskor har varierande känslighet och detektionstid för jästsvampar (29,30). Vissa system har speciella blododlingsflaskor för svamp (som

Faktaruta. Kriterier för bevisad invasiv svampsjukdom (innefattar ej endemiska mykoser) (104).**Analys och provmaterial: Mögel och Jäst^a****Mikroskopisk analys: sterilt material**

Histopatologisk, cytopatologisk, eller direktmikroskopisk examination^b av provmaterial som erhållits med (fin)nålsaspiration eller biopsi i vilka hyfer eller jästliknande celler ses tillsammans med omgivande vävnad.

Histopatologisk, cytopatologisk, eller direktmikroskopisk examination^b av provmaterial som erhållits med (fin)nålsaspiration eller biopsi från ett normalt sterilt område (annat än mukösa membran), som visar jästceller som till exempel cryptococcusarter som har kapselförsedda jästceller eller candidaarter som har pseudohyfer eller äkta hyfer^c.

Odling: Sterilt material

Fynd av mögel eller "svart jäst" genom odling eller provmaterial som erhållits med steril teknik från ett normalt sterilt och kliniskt eller radiologiskt onormalt område med en infektiös sjukdomsprocess, exkluderar BAL (bronkoalveolärt lavage), kranial sinushåla och urin.

Fynd av jäst genom odling eller provmaterial som erhållits med steril teknik (inkluderar nytt insatt [< 24 timmar sedan] drän) från ett normalt sterilt område som visar ett kliniskt eller radiologiskt onormalt område tillsammans med en infektiös sjukdomsprocess.

Blod

Blododling som innehåller mögelsvamp^d (till exempel fusariumarter) i ett sammanhang som är kompatibelt med en infektiös sjukdom. Blododling som innehåller en jästsvamp (till exempel *Cryptococcus* eller *Candida* species) eller jästliknande svampar (till exempel trichosporonarter).

Serologisk analys: Cerebrospinalvätska. Fynd av kryptokockantigen i cerebrospinalvätska talar för disseminerad kryptokockos.

^aOm odling finns att tillgå, ska identification till genus eller artnivå göras.

^bVävnad och celler som skickas för histologisk eller cytologisk undersökning ska färgas med Grocott-Gomori methenamine silverfärgning och periodic acid Schiff stain, för att underlätta inspektion av svampstrukturer. Om möjligt ska direktmikroskopi av provmaterial utföras från foci, relaterat till invasiv svampsjukdom, och färgas med en fluorescerande färg (till exempel calcofluor eller blankophor).

^c*Candida*, *Trichosporon* och jästliknande *Geotrichum*arter och *Blastoschizomyces capitatus* kan också bilda pseudohyfer eller äkta hyfer.

^dFynd av *Aspergillus*arter från blododlingar är alltid en kontamination.

innehåller antibiotika) men kräver 5–10 mL blod. Ped-flaskor är inte framtagna speciellt för svamp.

Ofta påpekas att stor volym blod är särskilt viktig för svampodling. Hos underburna barn kan endast 0,5–1 mL blod tas till blododling, vilket sannolikt minskar känsligheten. Negativa blododlingar kan föreligga trots organengagemang.

Vid fynd av jästsvamp i blododlingar kan *in situ*-hybridisering (Traffic Light PNA FISH-testet), direkt från blod ifrån blododlingsflaskan, ge ett snabbt preliminärt svar till artnivå för några av de vanligaste candidaarterna (1,5 timme) (32).

Blodkatetrar

Användning av perifera venkatetrar i > 16,4 dagar och navelsträngskatetrar > 4 dagar har visat sig öka risken dramatiskt för sepsis (44). Blododling bör om möjligt ej enbart tas via inneliggande katetrar utan bör vara ett komplement till perifera blododlingar. Positiv svampodling från kateter bör om möjligt leda till att katetern tas bort (33). Hög risk för kateterinfektion och biofilm föreligger hos nyfödda och småbarn 0–5 år (34).

Likvor

Positiva odlingar från likvor förekommer speciellt hos prematurer med invasiv candidainfektion.

Urin

Kan vara hematogent spridd infektion. Rekommendationer från IDSA är att candiduri ska behandlas hos bland annat spädbarn med låg födelsevikt (35).

BAL (bronkoalveolärt lavage)

Positiva odlingar ifrån BAL är svärvärderade och fynden måste sättas i relation till patientens grundsjukdom.

Kutan infektion

Kan vara hematogent spridd infektion, vilket kan förekomma i nyföddhetsperioden. Isolat vid odling bör art- och resistensbestämmas.

Typning till artnivå

Resistensutveckling hos jästsvampar är ovanligt och därför är typning till artnivå ett viktigt verktyg som kan guida preparatval vid behandling. Latex agglutinationskit som finns kommersiellt tillgängliga kan typa till artnivå – *C. albicans*, *C. dubliniensis*, *C. glabrata* och *C. krusei* – på några minuter (36–38). Vid fynd av jästsvamp i blododlingar kan *in situ*-hybridisering (Traffic Light PNA FISH-testet) ge ett snabbt preliminärt svar (1,5 timme) (32). MALDI-TOF (Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization Time-Of-Flight) (masspektrofotometri) är en snabb metod (10 minuter) för att identifiera de flesta jästisolat till artnivå (39).

Resistensbestämning – Candida

De flesta tillgängliga svampmedel har en tillräckligt bred aktivitet mot *C. albicans* och de mer vanligt förekommande icke-albicansarterna. Det är dock varierande känslighet inom arterna.

C. krusei är naturligt resistent mot flukonazol och *C. glabrata* har nedsatt känslighet.

MIC:s för andra azoler är högre, men i mindre utsträckning för *C. krusei* och *C. glabrata*. MIC:s för echinocandin-klassen (anidulafungin, caspofungin, micafungin) är förhöjda för *C. parapsilosis*, *C. famata* och *C. guilliermondii*. *C. krusei* är naturligt resistent mot flucytosin. Resistensutveckling har beskrivits hos Candidaisolat och är ofta associerat med långtidsbehandling med svampmedel. Amfotericin B-resistens har beskrivits hos *Candida lusitaniae* varför andra svampmedel från andra klasser än polyener bör användas. Förvärvad azolresistens och echinocandinresistens förekommer. Resistens verkar alltid gälla alla de tre echinocandinerna. Snabb och korrekt artbestämning kan minimera användningen av echinocandiner vid *C. parapsilosis*-infektioner i neonatalperioden. Resistensbestämning för *Candida* spp. bör utföras och resultaten ska användas för att hjälpa till för att göra det bästa valet av svampmedel (40).

Serologi vid candidainfektion

Antikroppar

Antikroppsbestämningar är mindre användbara i neonatalperioden.

Antigen

Flera antigenester finns med varierande sensitivitet och specificitet och begränsat praktiskt kliniskt värde (41).

Kombinerade antikropp–antigenester

Platelia Candida Antigen test (Biorad): Ett ELISA-test som detekterar mannan i humant serum. Testet är ej godkänt för användning i neonatalperioden.

Metaboliter

D-arabinitol/L-arabinitolkvot

L-arabinitol produceras normalt i kroppen och utsöndras via njurarna. *C. albicans*, samt i varierande grad även andra candidaarter, kan bilda enantiomeren D-arabinitol (DA). DA produceras inte av *C. krusei* och, åtminstone *in vitro*, inte av *C. glabrata*. Dessa båda arter är mindre vanliga fynd i neonatalperioden.

Såväl D- som L-arabinitol kan påvisas med gaskromatografiska metoder. Koncentrationen i serum och urin påverkas av njurfunktionen, varför man använder sig av kvoten D/L-arabinitol.

Arabinitol i urin är ett snabbt test och kan användas för nyfödda. Arabinitolkvoten i urin har i några studier visats vara av varierande värde vid invasiv candidainfektion hos nyfödda (43–45). Bestämning av metaboliterna D- och L-arabinitol i urin kan utföras i Lund.

Molekylärbiologiska metoder – Candida

PCR

Realtids-PCR för detektion av Candida-DNA i blod, plasma, BAL samt ett flertal andra kroppsvätskor såsom likvor, abscess, dränvätska, ledvätska, glaskropp, vissa biopsier med mera utförs alla veckodagar på Karolinska Universitetslaboratoriet, Huddinge (12). PCR-metoden kan detektera huruvida provet innehåller Candida-DNA eller ej. Candida till artnivå kan på begäran bestämmas med sekvensering.

EDTA-blod : 3 mL för barn. Metoden är ännu ej utvärderad på nyfödda eller spädbarn. Sannolikt kan även mindre blodvolym (0,5 mL) användas vid analys.

PCR-metoden kan även utföras på urin taget som blåspunktion.

Molekylärbiologisk diagnostik kan sannolikt vara ett värdefullt tillskott till odlingar hos högriskpatienter på neotIVA (47).

Sekvensering

Sekvensering av jästsvampsisolat kan på begäran utföras på Karolinska Universitetslaboratoriet, Huddinge.

Histopatologi

Histopatologi enbart eller tillsammans med odling kan ge definitivt bevis. Candida, liksom alla svampar, kan visualiseras med Grocott, metaminsilver, PAS-färgning eller Blankophor/Calcofluor. Monoklonala samt polyklonala antikroppar som binder specifikt till Candida kan vara ett komplement till konventionell histopatologisk diagnostik (48,49).

Övriga undersökningar

Datortomografi (CT) och magnetröntgenundersökning (MR) kan vara till hjälp vid diagnos och kan bestämma vidden av ett engagemang av hjärnan. Ögonspeglning kan påvisa svamplesioner (bomullsexsudat) i glaskropp och retina. UKG kan vara av värde för att detektera vegetationer på hjärtklaffarna.

Aspergillus

Aspergillus fumigatus är vanligast förekommande vid invasiv aspergillos följt av *Aspergillus flavus*. Aspergillus kan ge upphov till ett spektrum av sjukdomar. Ofta startar infektionen i lungor och/eller sinus och kan därefter spridas till CNS, hjärta, njurar med mera.

Hos nyfödda är primär kutan aspergillos den vanligaste manifestationen (50,51). En av riskfaktorerna för att utveckla invasiv aspergillos i neonatalperioden är prematuritet (52). Födelsevikt < 1 500 g är också en riskfaktor.

Aspergillus förekommer globalt. Inkluderar arter som *Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger*, *A. nidulans* och *A. terreus*.

Mikroskopi

- Vid mikroskopi ses septerade hyfer.
- BAL (bronkoalveolärt lavage).
- Ibland till hjälp vid invasiv sjukdom.

Histopatologi

Provtagning med biopsi är en pålitlig diagnostisk metod. *Aspergillus* kan visualiseras med Grocott, metaminsilver, PAS-färgning eller Blankophor/Calcofluor, dock liknande utseende vid infektion av *Fusarium* och *Scedosporium*. Monoklonala samt polyklonala antikroppar som binder specifikt till *Aspergillus* finns (48,49).

Odling

- Kan ge definitiv diagnos.
- *Aspergillus* isoleras aldrig från blod, sällan ifrån urin eller likvor.
- *Aspergillus* kan ibland isoleras från sår.

Resistensbestämning

Aspergillus

De tillgängliga svampmedel som har aktivitet mot *Aspergillus fumigatus* är itrakonazol, vorikonazol, posakonazol (fungicida), amfotericin B (fungicid) och echinocandinklassen (anidulafungin, caspofungin, micafungin) (fungistatisk).

Det är dock varierande känslighet inom arterna, till exempel är *A. terreus* inte känslig för amfotericin B. *A. fumigatus* med multiazolresistens är ett ökande problem och har rapporterats från Holland och Danmark och förekommer även i Sverige. Även resistens mot echinocandiner har rapporterats (53). Resistensbestämning för *Aspergillus* spp. bör utföras och resultaten ska användas för att hjälpa till för att göra det bästa valet av svampmedel.

Serologi

Antikroppar – precipiterande antikroppstester är av litet värde i neonatalperioden.

Antigen

ELISA för galaktomannan (Platelia *Aspergillus*: BioRad, godkänt av FDA 2003). Utförs på serum/plasma och likvor: ej utvärderat på neonataler.

Galaktomannan är en polysackarid som finns i cellväggen hos *Aspergillus* spp. och en del andra svampar. Antigen test är av värde vid invasiv aspergillos. Dock förekommer falskt positiva reaktioner både hos vuxna och barn men är speciellt höga i neonatalperioden. Detta kan bland annat bero på att det föreligger korsreaktion mellan *Bifidum* spp., vilket innehåller upp till 91 % av den totala fecesmikrofloran hos bröststoppfödda respektive 75 % hos flaskuppfödda nyfödda (54–56). Falskt positiva resultat kan också förekomma vid andra invasiva svampinfektioner och vid behandling med vissa antibiotika.

PCR

Realtids-PCR för detektion av *Aspergillus*-DNA i blod, plasma, BAL samt ett flertal andra kroppsvätskor och vissa biopsier (Karolinska Universitetslaboratoriet, Huddinge) (46,57–60). Metoden är standardiserad enligt EAPCRI:s riktlinjer och rekommenderas av EORTC/MSG. Metoden är ännu ej utvärderad på nyfödda barn.

Svamp

Detektion av 1,3- β -D-glukan (Fungitel assay, Associates of Cape Cod Inc är godkänd av FDA och EORTC/MSG).

Glukan kan förekomma i blod hos patienter med infektioner orsakade av en rad olika svamp patogener som *Candida*, *Aspergillus*, *Fusarium*, *Saccharomyces*, *Trichosporon* och *Acremonium* species (61–64) och även *Pneumocystis jirovecii* (27). Metoden identifierar inte infektionen till genusnivå.

(1,3)- β -D-glukan-detektion har inte studerats specifikt i den pediatrika populationen och endast ett fåtal studier har inkluderat barn (66–68). Falskt positiva testresultat hos nyfödda barn har rapporterats varför metoden ej kan användas rutinmässigt.

Sekvensering av svampisolat kan på begäran utföras på Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge, Stockholm.

Malassezia

Introduktion

Malassezia furfur är en lipofil jästsvamp som tillhör den normala hudfloran. Den kan dels ge upphov till en kronisk ytlig hudinfektion (Pityriasis [tinea] versicolor), dels till systemisk infektion. År 1996 klassificerades *Malassezia* till sju arter på basis av morfologi, ultrastuktur, fysiologi och molekylärbiologi. Sex av de sju malasseziaarterna är strikt lipidberoende – *M. globosa*, *M. restricta*, *M. obtusa*, *M. slooffiae*, *M. sympodialis*, *M. furfur* – förutom *M. pachydermatis*. Sedan dess har ytterligare sex nya malasseziaarter blivit identifierade: *M. dermatis*, *M. japonica*, *M. yamamotoensis*, *M. caprae*, *M. nana* och *M. equine* (69–72).

M. furfur och *M. pachydermatidis* är de malasseziaarter som oftast förekommer i neonatalperioden. *Malassezia* är en vanlig hudkolonisatör i neonatalperioden (73,74).

Nosokomiala utbrott med spridning från människa till människa har rapporterats och i fall med den icke strikt lipofilberoende arten *M. pachydermatis*, har spridning varit kopplad till kolonisering av sjukvårdspersonals händer och sällskapshundar (75). Riskfaktorer för invasiv malasseziainfektion hos nyfödda och spädbarn innefattar prematuritet, förekomsten av CVK, användning av bredspektrumantibiotika, många underliggande komplikationer och långtidsbehandling med parenteral nutrition med parenterala lipider (76–100).

Mikroskopi

Mikroskopi av blodutstryk och biopsier från kutana lesioner.

Odling

Konventionella blododlingsmedier har låg känslighet, men blododlingar dragna från en central venkateter som används för parenteral nutrition (intralipid) eller utodling på lipidinnehållande agarplattor ökar sannolikheten att isolera *Malassezia* (103). Isolering från kateterspets kan vara av värde.

- Utodling på lipidinnehållande media.
- Identifierbara kolonier efter fyra till sex dagar vid 32 °C.

Resistensbestämning

Malassezia

Malassezia spp. är naturligt resistent mot echinocandiner (anidulafungin, caspofungin, micafungin), vanligen känsliga för flukonazol och amfotericin B.

Referenser

1. Hasan Tezer, Fuat Emre Canpolat† & Ugur Dilmen. Invasive fungal infections during the neonatal period: diagnosis, treatment and prophylaxis. *Expert Opin. Pharmacother.* 2012, 13 (2).
2. Steinbach WJ, Roilides E, Berman D, Hoffman JA, Groll AH, Bin-Hussain I, Palazzi DL, Castagnola E, Halasa N, Velegraki A, Dvorak CC, Charkabarti A, Sung L, Danziger-Isakov L, Lachenauer C, Arrieta A, Knapp K, Abzug MJ, Ziebold C, Lehrnbecher T, Klingspor L, Warris A, Leckerman K, Martling T, Walsh TJ, Benjamin DK Jr, Zaoutis TE; and the International Pediatric Fungal Network. Results from a Prospective, International, Epidemiologic Study of Invasive Candidiasis in Children and Neonates. *Pediatr Infect Dis J.* 2012 Sep 13.
3. Brecht M, Clerihew L, McGuire W. Prevention and treatment of invasive fungal infection in very low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2009;94:F65-9.
4. Fridkin SK, Kaufman D, Edwards JR, et al. Changing incidence of Candida bloodstream infections among NICU patients in the United States: 1995--2004. *Pediatrics* 2006;117:1680-7.
5. M. C. Arendrup, B. T. Fisher, T. E. Zaoutis. Invasive fungal infections in the paediatric and neonatal population: diagnostics and management issues *CMI*, 15, 613–624.
6. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2002;110:285-91.
7. Zaoutis TE, Roilides E, Chiou CC, et al. Zygomycosis in children: a systematic review and analysis of reported cases. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26:723-7.
8. Klingspor L, Törnqvist E, Johansson A, Petrini B, Forsum U, Hedin G. A prospective epidemiological survey of candidaemia in Sweden *Scand J Infect Dis.* 2004;36(1):52-5.
9. Ericsson J, Chryssanthou E, Klingspor L, Johansson AG, Ljungman P, Svennson E, Sjölin J. Candidemia in Sweden; A nationwide prospective observational survey. *Clin. Microbiol. Infect.* (Accepted Oct 2012).
10. Lamagni TL, Evans BG, Shigematsu M, et al. Emerging trends in the epidemiology of invasive mycoses in England and Wales (1990 -- 9). *Epidemiol Infect* 2001;126:397-414.
11. Bendel CM. Candidiasis. In: Remington JS, Klein JO, Wilson CB, Baker CJ, editors. *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*. 6th edition. Elsevier Saunders; Philadelphia:2006. p. 1107-28.
12. Pappas PG, Rex JH, Lee J, et al. A prospective observational study of candidemia: epidemiology, therapy, and influences on mortality in hospitalized adult and pediatric patients. *Clin Infect Dis* 2003;37:634-43.
13. Benjamin DK Jr, Stoll BJ. Infection in late preterm infants. *Clin Perinatol* 2006;33:871-82.
14. Tortorano AM, Peman J, Bernhardt H, Klingspor L, Kibbler CC, Faure O, Biraghi E, Canton E, Zimmermann K, Seaton S, Grillot R. Epidemiology of candidaemia in Europe: results of 28-months European Confederation of Medical Mycology (ECMM) hospital-based surveillance study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004;23(4):317-22.
15. Benjamin DK Jr, Stoll BJ, Fanaroff AA, et al. Neonatal candidiasis among extremely low birth weight infants: risk factors, mortality rates, and neurodevelopmental outcomes at 18 to 22 months. *Pediatrics* 2006;117:84-92.
16. Stoll BJ, Hansen NI, Adams-Chapman I, et al. Neuro-developmental and growth impairment among extremely low-birthweight infants with neonatal infection. *JAMA* 2004;292:2357-65.

17. Manzoni P, Maestri A, Leonessa M, et al. Fungal and bacterial sepsis and threshold ROP in preterm very low birth weight neonates. *J Perinatol* 2006;26:23-30.
18. Chapman RL, Faix RG. Persistently positive cultures and outcome in invasive neonatal candidiasis. *Pediatr Infect Dis* 2000;19:822-7.
19. Noyola DE, Fernandez M, Moylett EH, et al. Ophthalmologic, visceral, and cardiac involvement in neonates with candidemia. *Clin Infect Dis* 2001;32:1018-23.
20. Agvald-Ohman C, Klingspor L, Hjelmqvist H, Edlund C. Invasive candidiasis in long-term patients at a multidisciplinary intensive care unit: Candida colonization index, risk factors, treatment and outcome. *Scand J Infect Dis.* 2008;40(2):145-53.
21. Farmaki E, Evdoridou J, Pouliou T, Bibashi E, Panagopoulou P, Filioti J, Benos A, Sofianou D, Kremenopoulos G, Roilides E. Fungal colonization in the neonatal intensive care unit: risk factors, drug susceptibility, and association with invasive fungal infections. *Am J Perinatol.* 2007 Feb;24(2):127-35.
22. Arendrup MC, Chryssanthou E, Gaustad P, Koskela M, Sandven P, Fernandez V. Diagnostics of fungal infections in the Nordic countries: we still need to improve!. *Scand J Infect Dis* 2007; 39: 337–343.
23. Baixench MT, Taillandier A, Paugam A. Clinical and experimental evaluation of a new chromogenic medium (OCCA, Oxoid) for direct identification of *Candida albicans*, *C. tropicalis* and *C. krusei*. *Mycoses* 2006; 49: 311–315.
24. Murray MP, Zinchuk R, Larone DH. CHROMagar Candida as the sole primary medium for isolation of yeasts and as a source medium for the rapid-assimilation-of-trehalose test. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 1210–1212.
25. Odds FC, Bernaerts R. CHROMagar Candida, a new differential isolation medium for presumptive identification of clinically important *Candida* species. *J Clin Microbiol* 1994; 32: 1923–1929.
26. Schmid J, Tortorano AM, Jones G, Lazzarini C, Zhang N, Bendall MJ, Cogliati M, Wattimena S, Klingspor L. Increased mortality in young candidemia patients associated with presence of a *Candida albicans* general-purpose genotype.; ECMM Survey; French Mycoses Study Group. *J Clin Microbiol.* 2011 Sep;49(9):3250-6. Epub 2011 Jul 20.
27. Berenguer J, Buck M, Witebsky F, Stock F, Pizzo PA, Walsh TJ. Lysis-centrifugation blood cultures in the detection of tissue-proven invasive candidiasis. Disseminated versus single-organ infection. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1993; 17: 103–109.
28. Chamilos G, Luna M, Lewis RE et al. Invasive fungal infections in patients with hematologic malignancies in a tertiary care cancer center: an autopsy study over a 15-year period (1989-2003). *Haematologica* 2006; 91: 986–989.
29. Ericson EL, Klingspor L, Ullberg M, Ozenci V. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2012 Jun;73(2):153-6. Clinical comparison of the Bactec Mycosis IC/F, BacT/Alert FA, and BacT/Alert FN blood culture vials for the detection of candidemia. 2012 Jun;73(2):153-
30. Klingspor L, Muhammed SA, Ozenci V. Comparison of the two blood culture systems, Bactec 9240 and BacT/Alert 3D, in the detection of *Candida* spp. and bacteria with polymicrobial sepsis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2012 Nov;31(11):2983-7.
31. Sarkar S, Bhagat I, DeCristofaro JD, Wiswell TE, Spitzer AR. A study of the role of multiple site blood cultures in the evaluation of neonatal sepsis. *J Perinatol* 2006; 26: 18–22.
32. Trnovsky J, Merz W, Della-Latta P, Wu F, Arendrup MC, Stender H. J. Rapid and accurate identification of *Candida albicans* isolates by use of PNA FISH. *Flow Clin Microbiol.* 2008 Apr;46(4) 1537-40.
33. Richardson MD, Jones BL. Therapeutic guidelines in systemic fungal infections. Third edition. Current Medical Literature.
34. Paulitsch AH, Willinger B, Zsalcz B, Stabenheiner E, Marth E, Buzina W. In-vivo *Candida* biofilms in scanning electron microscopy. *Med Mycol.* 2009 Nov;47(7):690-6.
35. Pappas PG, Rex JH, Sobel JD, Filler SG, Dismukes WE, Walsh TJ, Edwards. *Infectious Diseases Society of America. Guidelines for Treatment of Candidiasis.* CID 2004;38:161-89.
36. Chryssanthou E, Fernandez V, Petrini B. Performance of commercial latex agglutination tests for the differentiation of *Candida dubliniensis* and *Candida albicans* in routine diagnostics. *Apmis* 2007; 115: 1281–1284.
37. Freydiere AM, Buchaille L, Guinet R, Gille Y. Evaluation of latex reagents for rapid identification of *Candida albicans* and *C. krusei* colonies. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 877–880.
38. Marot-Leblond A, Beucher B, David S, Nail-Billaud S, Robert R. Development and evaluation of a rapid latex agglutination test using a monoclonal antibody to identify *Candida dubliniensis* colonies. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 138–142.

39. Rosenvinge FS, Dzajic E, Knudsen E, Malig S, Andersen LB, Løvig A, Arendrup MC, Jensen TG, Gahrn-Hansen B, Kemp M. Performance of matrix-assisted laser desorption-time of flight mass spectrometry for identification of clinical yeast isolates. *Mycoses*. 2012 Aug 26.
40. Fisher BT, Zaoutis TE. Treatment of invasive candidiasis in immunocompromised pediatric patients. *Paediatr Drugs* 2008; 10: 281–298.
41. Kibbler CC, Mackenzie DWR, Odds FC. Principles and practice of clinical mycology. Chichester: John Wiley & Sons, 1996.
42. Sendid B, Poirot JL, Tabouret M et al. Combined detection of mannanaemia and antimannan antibodies as a strategy for the diagnosis of systemic infection caused by pathogenic *Candida* species. *J Med Microbiol* 2002; 51: 433–442.
43. Christensson B, Sigmundsdóttir G, Larson L. D-arabinitol - a marker for invasive candidiasis. *Medical Mycology* 1999;37(6):391-6. Review.
44. Sigmundsdóttir G, Christensson B, Bjorklund LJ, Hakansson K, Pehrson C, Larsson L. Urine D-arabinitol/L-arabinitol ratio in diagnosis of invasive candidiasis in newborn infants. *J Clin Microbiol* 2000;38(8):3039-42.
45. Sigmundsdóttir G, Larsson L, Wiebe T, Bjorklund LJ, Christensson B. Clinical experience of urine D-arabinitol/L-arabinitol ratio in the early diagnosis of invasive candidiasis in paediatric high risk populations. *Scand J Infect Dis*. 2007;39(2):146-51.
46. Klingspor L, Jalal S. Molecular detection and identification of *Candida* and *Aspergillus* spp. from clinical samples using real-time PCR. *Clin Microbiol Infect* 2006 ;12:745-53.
47. Tirodker UH, Nataro JP, Smith S, LasCasas L, Fairchild KD. Detection of fungemia by polymerase chain reaction in critically ill neonates and children. *J Perinatol* 2003; 23: 117–122.
48. Jensen HE, Salonen J, Ekfors TO. The use of immunohistochemistry to improve sensitivity and specificity in the diagnosis of systemic mycoses in patients with haematological malignancies. *J Pathol* 1997;181(1):100-5.
49. Jensen HE, Schonheyder HC, Hotchi M, Kaufman L. Diagnosis of systemic mycoses by specific immunohistochemical tests. *APMIS* 1996;104(4):241-58. Review.
50. Steinbach WJ. Pediatric aspergillosis: disease and treatment differences in children. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:358-64.
51. Steinbach WJ. Invasive aspergillosis in pediatric patients. *Curr Med Res Opin* 2010;26:1779-87.
52. Groll AH, Jaeger G, Allendorf A, et al. Invasive pulmonary aspergillosis in a critically ill neonate: case report and review of invasive aspergillosis during the first 3 months of life. *Clin Infect Dis* 1998; 27:437-52.
53. Howard SJ, Arendrup MC. Acquired antifungal drug resistance in *Aspergillus fumigatus*: epidemiology and detection. *Med Mycol*. 2011 Apr;49 Suppl 1:S90-5.
54. Mennink-Kersten MA, Ruegebrink D, Klont RR, et al. Bifidobacterial lipoglycan as a new cause for false-positive platelia *Aspergillus* enzyme-linked immunosorbent assay reactivity. *J Clin Microbiol* 2005;43:3925-31.
55. Mennink-Kersten MA, Klont RR, Warris A, et al. Bifidobacterium lipoteichoic acid and false ELISA reactivity in aspergillus antigen detection. *Lancet* 2004;363:325-7.
56. Siemann M, Koch-Dorfler M. The Platelia *Aspergillus* ELISA in diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis (IPA). *Mycoses* 2001;44:26672.
57. Klingspor L, Loeffler J. *Aspergillus* PCR formidable challenges and progress. *Med Mycol*. 2009;47 Suppl 1:S241-7.
58. White PL, Bretagne S, Klingspor L, Melchers WJ, McCulloch E, Schulz B, Finnstrom N, Mengoli C, Barnes RA, Donnelly JP, Loeffler J; European *Aspergillus* PCR Initiative. *J Clin Microbiol*. *Aspergillus* PCR: one step closer to standardization 2010 Apr;48(4):1231-40.
59. White PL, Perry MD, Loeffler J, Melchers W, Klingspor L, Bretagne S, McCulloch E, Cuenca-Estrella M, Finnstrom N, Donnelly JP, Barnes RA; European *Aspergillus* PCR Initiative. Critical stages of extracting DNA from *Aspergillus fumigatus* in whole-blood specimens. *J Clin Microbiol*. 2010 Oct;48(10):3753-5.
60. White PL, Mengoli C, Bretagne S, Cuenca-Estrella M, Finnstrom N, Klingspor L, Melchers WJ, McCulloch E, Barnes RA, Donnelly JP, Loeffler J; European *Aspergillus* PCR Initiative (EAPCRI). Evaluation of *Aspergillus* PCR protocols for testing serum specimens. *Clin Microbiol*. 2011 Nov;49(11):3842-8. Epub 2011 Sep 21.
61. Kawazu M, Kanda Y, Nannya Y, et al. Prospective comparison of the diagnostic potential of real-time PCR, double-sandwich enzyme-linked immunosorbent assay for galactomannan, and a (1-3)-D-glucan test in weekly screening for invasive aspergillosis in patients with haematological disorders. *J Clin Microbiol* 2004;42:2733–41. [PubMed: 15184460].
62. Ostrosky-Zeichner L, Alexander BD, Kett DH, et al. Multicenter clinical evaluation of the (1-3)-D-glucan assay as an aid to diagnosis of fungal infections in humans. *Clin Infect Dis* 2005;41:654–9.
63. Ellis M, Al-Ramadi B, Finkelman M, Hedstrom U, Kristensen J, Ali-Zadeh H, Klingspor L. Assessment of the clinical utility of serial 1-3-D-glucan concentrations in patients with persistent neutropenic fever. *J Med Microbiol*. 2008 Mar;57(Pt 3):287-95.
64. Kawazu M, Kanda Y, Nannya Y, et al. Prospective comparison of the diagnostic potential of real-time PCR, double-sandwich enzyme-linked immunosorbent assay for galactomannan, and a (1-3)-D-glucan test in weekly screening for invasive aspergillosis in patients with haematological disorders. *J Clin Microbiol* 2004;42:2733–41. [PubMed: 15184460].
65. Held J, Koch M, Reischl U, et al. Serum (1-3)-beta-D-Glucan measurement as early indicator for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia and evaluation of its prognostic value. *Clin Microbiol Infect*. 2010 Jul 29.
66. Alam FF, Mustafa AS, Khan ZU. Comparative evaluation of (1,3)-beta-D-glucan, mannan and anti-mannan antibodies, and *Candida* species-specific snPCR in patients with candidemia. *BMC Infect Dis* 2007; 7: 103.
67. Hachem RY, Kontoyiannis DP, Chemaly RF, Jiang Y, Reitzel R, Raad I. Utility of galactomannan enzyme immunoassay and (1,3)-beta-D-glucan in diagnosis of invasive fungal infections: low sensitivity for *Aspergillus fumigatus* infection in hematologic malignancy patients. *J Clin Microbiol* 2009; 47: 129–133.
68. Kawagishi N, Satoh K, Enomoto Y et al. Risk factors and impact of beta-D-glucan on invasive fungal infection for the living donor liver transplant recipients. *Tohoku J Exp Med* 2006; 209: 207–215.
69. Sugita T, Takashima M, Shinoda T et al. New, yeast species, *Malassezia dermatis*, isolated from patients with atopic dermatitis. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 1363–7.
70. Sugita T, Tajima M, Takashima M et al. A new yeast, *Malassezia yamotensis*, isolated from a patient with seborrheic dermatitis, and its distribution in patients and healthy subjects. *Microbiol Immunol* 2004; 48: 79–83.
71. Sugita T, Takashima M, Kodama M, Tsuboi R, Nishikawa A. Description of a new yeast species, *Malassezia japonica*, and its description in patients with atopic dermatitis and healthy subjects. *J Clin Microbiol* 2003;41: 4695–9.
72. Cabanˆes FJ, Theelen B, Castellaˆ G, Boekhout T. Two new lipid-dependent *Malassezia* species from domestic animals. *FEMS Yeast Res* 2007; 7: 1064–76.
73. Shattuck KE, Cochran CK, Zabransky RJ, Pasarell L, Davis JC, Malloy MH. Colonization and infection associated with *Malassezia* and *Candida* species in a neonatal unit. *J Hosp Infect* 1996; 34: 123–129.
74. Devlin RK. Invasive fungal infections caused by *Candida* and *Malassezia* species in the neonatal intensive care unit. *Adv Neonatal Care* 2006; 6: 68–77; quiz 8–9.
75. Chang HJ, Miller HL, Watkins N et al. An epidemic of *Malassezia pachydermatis* in an intensive care nursery associated with colonization of health care workers' pet dogs. *N Engl J Med* 1998; 12: 338.
76. Chryssanthou E, Broberger U, Petrini B. *Malassezia pachydermatis* fungaemia in a neonatal intensive care unit. *Acta Paediatr* 2001; 90: 323–7.
77. Dankner WM, Spector SA, Fierer J, Davis CE. *Malassezia* fungemia in neonates and adults: complication of hyperalimentation. *Rev Infect Dis* 1987; 9: 743–53.
78. Redline RW, Dahms BB. *Malassezia* pulmonary vasculitis in an infant on long-term intralipid therapy. *N Engl J Med* 1981; 305: 1395–8.
79. Alpert G, Bell LM, Campos JM. *Malassezia furfur* fungemia in infancy. *Clin Pediatr* 1987; 26: 528–31.
80. Aschner JL, Punsalang A, Maniscalco W, Menegus MA. Percutaneous central venous catheter colonization with *Malassezia furfur*: incidence and clinical significance. *Pediatrics* 1987; 80: 535–9.
81. Hassall E, Ulich T, Ament N. Pulmonary embolus and *Malassezia* pulmonary infection related to urokinase therapy. *J Pediatr* 1983; 102: 722–5.
82. Powell DA, Aungst J, Snedden S, Hansen N, Brady M. Broviac catheter-related *Malassezia furfur* sepsis in five infants receiving intravenous fat emulsions. *J Pediatr* 1984; 105: 987–90.
83. Redline RW, Redline SS, Boxerbaum B, Dahms B. Systemic *Malassezia furfur* infections in patients receiving intralipid therapy. *Hum Pathol* 1985; 16: 815–22.
84. Chang HJ, Miller H, Watkins N et al. An epidemic of *Malassezia pachydermatis* in an intensive care nursery associated with colonization of health care workers' pet dogs. *New Engl J Med* 1998; 338: 706–11.
85. Surmont I, Gavilanes A, Vandepitte J, Devlieger H, Eggermont E. *Malassezia furfur* fungaemia in infants receiving intravenous lipid emulsions. A rarity or just underestimated? *J Pediatr* 1989; 148: 435–8.
86. Welbel SF, McNeil M, Pramanik A, Silberman R, Oberle AD, Midgley G. Nosocomial *Malassezia pachydermatis* bloodstream infections in a neonatal intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13: 104–8.

87. Morrison VA, Weisdorf D. The spectrum of Malassezia infections in the bone marrow transplant population. *Bone Marrow Transplant* 2000; 26: 645–8.
88. Schleman KA, Tullis G, Blum R. Intracardiac mass complicating Malassezia furfur fungemia. *Chest* 2000; 118: 1828–9.
89. Schoepfer C, Carla H, Bezou M et al. Malassezia furfur septicemia after bonemarrowgraft. *Arch Pediatr* 1995;2:245–8.
90. Shparago NI, Bruno PP, Bennett J. Systemic Malassezia furfur infection in an adult receiving total parenteral nutrition. *J Am Osteopath Assoc* 1995; 6: 375–7.
91. Weiss SJ, Schoch PE, Cuhna BA. Malassezia furfur fungemia associated with central venous catheter lipid emulsion infusion. *Heart Lung* 1991; 20: 87–90.
92. Masure O, Leostic C, Abalain ML et al. Malassezia furfur septicaemia in a child with leukaemia. *J Infect* 1991; 23:335–6.
93. Sizun J, Karangwa A, Giroux JD et al. Malassezia furfur related colonization and infection of central venous catheters. A prospective study in a pediatric intensive care unit. *Intensive Care Med* 1994; 20: 496–9.
94. Curvale-Fauchet N, Botterel F, Legrand P, Guillot J, Bretagne S. Frequency of intravascular catheter colonization by Malassezia spp in adult patients. *Mycoses* 2004;47: 491–4.
95. Shattuck KE, Cochran CK, Zabransky RJ et al. Colonization and infection associated with Malassezia and Candida species in a neonatal unit. *J Hosp Infect* 1996; 34: 123–9.
96. Bell L, Alpert G, Slight P, Campos JM. Malassezia furfur skin colonization in infancy. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1988; 9: 151–3.
97. Ahtonen P, Lehtonen OP, Kero P, Tunnela E, Havu V. Malassezia furfur colonization of neonates in an intensive care unit. *Mycoses* 1990; 33: 543–7.
98. Ashbee HR, Leck AK, Puntis JW, Parsons WJ, Evans E. Skin colonization by Malassezia in neonates and infants. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002;23:212–6.
99. Nelson SC, Yau YC, Richardson SE, Matlow AG. Improved detection of Malassezia species in lipid-supplemented PedsPlus blood culture bottles. *J Clin Microbiol* 1995;33:1005–7.
100. Marcon MJ, Durrell DE, Powell DA, Buesching WJ. In vitro activity of systemic antifungal agents against Malassezia furfur. *Antimicrob Agents Chemother* 1987;31:951–3.
101. Van Belkum A, Boekhout T, Bosboom R. Monitoring spread of Malassezia infections in a neonatal intensive care unit by PCR-mediated genetic typing. *J Clin Microbiol* 1994;32:2528–32.
102. Barber GR, Brown AE, Kiehn TE et al. Catheter-related Malassezia furfur fungemia in immunocompromised patients. *Am J Med* 1993;95:365–70.
103. Kaneko T, Makimura K, Abe M et al. Revised culture-based system for identification of Malassezia species. *J Clin Microbiol* 2007;45:3737–3742.
104. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis* 2008;46:1813–21.

Samtliga nummer av Information från Läkemedelsverket
2001–2013 finns på
www.lakemedelsverket.se



Antibiotikaval vid allvarliga neonatala bakteriella infektioner

Ingemar Tessin, Erik Normann

Sammanfattning

En infektion hos ett nyfött barn kan ha ett snabbt förlopp varför det är angeläget att skyndsamt påbörja antibiotikabehandling. Om barnet är yngre än 72 timmar så är det mest sannolikt att sepsisorsakande bakterie nått barnet vid kolonisationen under förlossningen. Då ges bensylpenicillin och en aminoglykosid. Om barnet är äldre vid infektionsdebuten är infektionen troligen sjukhusförvärd. Empirisk behandling är då isoxazolylpenicillin eller cefotaxim och en aminoglykosid. När genesen är känd styrs behandlingen av resistensbeskedet. I artikeln redovisas olika behandlingsförslag för respektive bakterie liksom antibiotikabehandling vid organspecifika infektioner. Behandlingstiden vid odlingsverifierad infektion eller vid stark klinisk infektionsmisstanke är 7–10 dygn men längre behandlingstid kan behövas vid till exempel meningit. Är infektionsmisstanken svag bör antibiotikabehandlingen avvecklas så snart som möjligt för att minska antibiotiketrycket på patienten och vårdavdelningen, och därmed risken för utveckling av resistenta bakterier.

Infektioner av okänd genes

Neonatala infektioner har ofta ett snabbt förlopp, varför man behöver fatta ett snabbt beslut om intravenös antibiotika ska ges. Då symtombilden sällan är infektionsspecifik får beslutet bygga på symtombild och förekomst av riskfaktorer. En förhöjd inflammatorisk parameter som CRP eller en cytokin kan stödja diagnosen.

Diagnosen säkerställs sedan av förekomst av bakterier i vätska från blod, liquor eller annan normalt steril kroppsvätska. Om fyndet då är en bakterie som normalt förekommer på huden, är det viktigt att värdering görs om det har varit en förorening. Ofta utfaller odlingsresultatet negativt och diagnosen får grundas på kliniska symtom och förekomst av förhöjd CRP eller annan inflammatorisk parameter (klinisk sepsis).

Vid empirisk behandling bygger valet av antibiotika på kunskapen om aktuell lokal prevalens för neonatal sepsis och meningit fördelad på tidigt (EOS) eller sent debuterande infektion (LOS) (1). Vid sent debuterande infektion bör man också ta hänsyn till eventuell förekomst av specifikt bärarskap eller anhopade fall av neonatal sepsis inom respektive neonatalavdelning.

Det finns endast ett fåtal studier, där man jämfört olika antibiotika vid empirisk behandling av neonatal sepsis eller meningit med okänd genes (2–8).

Empirisk antibiotikabehandling vid samhällsförvärd infektion

Barnet infekteras oftast vid förlossningen.

Sepsis: bensylpenicillin i kombination med en aminoglykosid. Med denna kombination är täckningen av förekommande bakterier i aktuella nordiska studier god. Enterokocker som är resistenta mot bensylpenicillin är mycket sällan orsak till tidig debuterande sepsis. Vid misstanke om *Listeria monocytogenes* som orsak till infektionen är ampicillin ett bättre val än bensylpenicillin.

Meningit: ampicillin och cefotaxim i meningitdos i kombination med en aminoglykosid. Vid terapivikt ges meropenem.

Empirisk antibiotikabehandling vid sjukhusförvärd infektion

I första hand ges isoxazolylpenicillin i kombination med en aminoglykosid. Även om meticillinresistenta koagulasnegativa stafylokokker (KNS) är vanligt förekommande kan man påbörja behandlingen med isoxazolylpenicillin, då KNS ger en lugnare symtombild hos de barn som är aktuella, de vid födelsen gravt underburna. Alternativet är cefotaxim i kombination med en aminoglykosid för att ge fullgod effekt.

Meningit: ampicillin i kombination med cefotaxim eller ceftazidim i meningitdos. Ofta ges även en aminoglykosid. Vid terapivikt ges meropenem.

För antibiotikadosering (9–12) i förhållande till gestationsålder vid födelsen och aktuell kronologisk ålder hänvisas till Tabell IV, Intravenös dosering av antibiotika vid allvarliga neonatala infektioner, i behandlingsrekommendationen Neonatal sepsis (sid 23). Aminoglykosider ges vanligen en gång per dygn. Hos barnen med lägst gestationsålder är intervallet längre. Publicerade studier som utvärderat denna doseringsmodell är ännu få vad gäller extremt underburna (13–14). Vid behandling med meropenem kan infusion vara av värde – 40 mg/kg/dygn delat i tre fyratim-marsinfusioner jämt fördelade över dygnet var bästa behandlingsmodellen (15). Även kontinuerlig infusion av vankomycin till underburna barn kan ge stabilare läkemedelskoncentration (16).

Över tid är det synnerligen viktigt för en neonatalavdelning att hindra resistentutveckling vid antibiotikaanvändning. Man bör därför

- avveckla antibiotika så snart som möjligt då misstanken om infektion är svag i det enskilda fallet,
- sträva efter så låg användning som möjligt av främst cefalosporiner men även av vankomycin,
- växelvis använda olika aminoglykosider och även tredje generationens cefalosporiner.

Specifika bakteriella infektioner och organrelaterade infektioner

Grupp B streptokocker

(GBS, *Streptococcus agalactiae*)

GBS finns huvudsakligen i tarmfloran hos såväl kvinnor som män, med samtidig kolonisering av urogenital slemhinna. Vid EOS koloniserar barnet med GBS från modern vid passage genom förlossningskanalen (17), medan vertikal transmission inte säkert förekommer vid LOS (18).

Tidig GBS-infektion karaktäriseras oftast av respiratoriska symtom med pulmonell hypertention och den debuterar oftast inom första levnadsdygnet. Barnet kan ha insjuknat under förlossningen. Progressen är snabb, pulmonell hypertention utvecklas och barnet kan hamna i en livshotande situation då omfattande intensivvård blir nödvändig. Ibland förekommer bilden av cirkulatorisk instabilitet som första symtom. Meningit har inte påvisats så ofta vid tidig som vid sen infektion, men det kan också bero på att lumbalpunktion med odling har undvikits på grund av barnets dåliga allmäntillstånd vid tidig infektion. Vid sen infektion förekommer osteomyelit och artrit orsakad av GBS.

Prevention

Socialstyrelsen har rekommenderat en profylaxstrategi (19) byggd på obstetriska riskfaktorer vid planerad vaginal förlossning och vid sectio efter påbörjat värkarbete eller vattenavgång:

- barn från tidigare graviditet som drabbats av neonatal GBS-infektion
- GBS i urinen under aktuell graviditet (oavsett bakterietal)
- förtidsbörd (< 37 fullgångna graviditetsveckor)
- långvarig vattenavgång (≥ 18 timmar)
- feber intrapartum (≥ 38 °C)

Vid planerat sectio som sker före värkarbete eller vattenavgång ges inte IAP, även om kvinnan är koloniserad med GBS.

Vid indikation för IAP ges i första hand bensylpenicillin (3 g × 4 i.v.) fram till förlossningen. Vid penicillinallergi kan klindamycin (900 mg × 3 i.v.) eller erytromycin (1 g × 3 i.v.) användas. Behandlingen ska ha getts minst två timmar före partus för att ha avsedd effekt.

CDC rekommenderar att barnet observeras på BB-avdelning under minst 48 timmar efter partus (20), medan de svenska rekommendationerna inte har någon sådan anvisning.

Antibiotikabehandling

Bensylpenicillin i.v. i 7–10 dygn (Tabell IV, Neonatal sepsis) vid verifierad GBS-infektion hos nyfött barn (21).

Bensylpenicillin tolereras väl av nyfödda och utsöndras i huvudsak i urinen i oförändrad form. Halveringstiden beror av gestationsålder och urinclearance. Penetrationen till hjärnhinnorna är inte så god, endast 2–5 % av koncentrationen i serum, men MIC-värden för GBS överskrider ändå 50–100 gånger. Vid meningit är det klokt att förnya lumbalpunktion för analys av celler och bakterieförekomst efter 1–2 dygns behandling.

Vid meningit rekommenderas den högre dosen (100 mg/kg × 3), och behandlingstiden är 14 dygn men kan ibland behöva förlängas. Om infektionsförloppet är komplicerat är det viktigt att analysera förekomst av GBS i moderns bröstmjölk.

En nyligen genomförd svensk studie visade att alla GBS-isolat från gravida var känsliga för bensylpenicillin (MIC:s ≤ 0,064 mg/L) medan 5,5 % av stammarna var resistent mot erytromycin och/eller klindamycin (22).

Streptococcus pyogenes (GAS)

GAS var före penicillinets introduktion en känd orsak till livshotande barnsängsfeber. Bakterien förekommer nu sporadiskt som orsak till neonatal sepsis (22–26). Vid *toxic shock syndrome* hos en gravid kvinna kan den ge intrauterin död av barnet alternativt en tidigt debuterande infektion, då andningsproblem dominerar men även osteomyelit och omfalit kan förekomma. En sammanställning av publicerade fall med verifierad sepsis visade en hög dödlighet (31 %) (29).

Antibiotikabehandling

Bensylpenicillin i.v. i 7–10 dygn (Tabell IV, Neonatal sepsis) vid verifierad GAS-infektion hos nyfött barn.

Behandling vid kolonisation av hud och navel med GAS: Penicillin V 12,5 mg/kg × 3 oralt i 5 dygn.

Alfastreptokocker (*Streptococcus viridans*-gruppen)

Det finns rapporter om att alfastreptokocker orsakat sepsis hos nyfödda (23, 26). Lokalt utbrott av flera fall av sepsis orsakade av multiresistent stam inom neonatal intensivvård finns beskrivet (30). Stammar med penicillin MIC ≥ 0,1 mg/L anses vara resistent.

Antibiotikabehandling

Bensylpenicillin i.v. i 10 dygn (Tabell IV, Neonatal sepsis) vid sepsis av fullt känsliga stammar (MIC < 0,1 mg/L) (21).

I annat fall rekommenderas kontakt med antibiotikaspecialist för behandling enligt resistensbesked.

Streptococcus pneumoniae (Pneumokocker)

Pneumokocker kan vara orsak till sepsis med meningit och förekomma i hela nyföddhetsperioden, även om sena infektioner är det vanligaste samt att barnen varit fullgångna vid födelsen (24–28). I en studie förekom meningit i 40 % av fallen (31). I Sverige har från slutet av 1990-talet 60 % av alla invasiva infektioner orsakade av penicillinresistent pneumokock (PRP, MIC ≥ 0,5 mg/L) förekommit hos barn 0–4 år gamla, men efter introduktion av pneumokockvaccination har denna siffra sjunkit mot 40 % samtidigt som incidensen i hela befolkningen sjunkit, se www.smittskyddsinstitutet.se/statistik.

Antibiotikabehandling

Bensylpenicillin i.v. i 2–3 veckor (Tabell IV, Neonatal sepsis). Om det finns en risk för PRP bör cefotaxim i.v. övervägas.

Enterococcus faecalis, *Enterococcus faecium* (Enterokocker)

Enterokocker förekommer både som tidiga och sena infektioner i nyföddhetsperioden (23–28), men kliniskt anses en tidig infektion vara mildare än en sen (32). Bakterien förknippas med förekomst av central venkateter respektive nekrotiserande enterokolit (NEC) (33). Utbrott med kolonisation och enstaka kliniska fall av sepsis med vankomycin/teikoplanin-resistenta enterokocker (VRE) har rapporterats från NICU (34–35), dock ej i Sverige (personligt meddelande, SMI).

Antibiotikabehandling

Känsliga stammar behandlas med ampicillin (Tabell IV, Neonatal sepsis). Enterokocker är resistenta mot cefalosporiner. Vankomycin är förstahandsval vid ampicillinresistens.

Vid VRE kan linezolid användas (Tabell IV, Neonatal sepsis). Resistens mot linezolid kan uppkomma under en behandling. Om *E. faecium* är orsaken till infektionen kan kinopristin/dalfopristin användas, vilket inte är utprövat på nyfödda. På motsvarande sätt är tigecyklin möjlig att använda om *E. faecalis* föreligger som orsak. Det får då ske på vitalindikation, då tigecyklin inte är utprövat på nyfödda samt är ett tetracyklin (35).

Staphylococcus aureus

Staphylococcus aureus koloniserar normalt huden men är en av de vanligaste orsakerna till neonatal sepsis (23–26). Lokala infektioner kan bland annat finnas som osteomyelit, konjunktivit och som hudinfektion. Den första rapporten om sepsis hos nyfödd orsakad av meticillin-resistent *Staphylococcus aureus* (MRSA) kom 1981 (36). I rapporter från amerikanska nätverk av NICU ses både en tydlig ökning av MRSA v.s. meticillinkänsliga *S. aureus* (MSSA), samt en utveckling av resistens mot gentamycin och ciprofloxacin hos MRSA (37–38). Dock har mycket få utbrott av MRSA-orsakad sepsis rapporterats från Sverige, däremot finns ett flertal utbrott av koloniserade nyfödda som rapporterats till smittskyddsenheterna.

Antibiotikabehandling

Föreligger känslighet mot penicillinastabilt penicillin ska isoxazolympenicillin användas. I annat fall används vankomycin (Tabell IV, Neonatal sepsis). Vankomycin har dock en relativt dålig penetration över blod-hjärn-barriären (10–15 % av blodkoncentration vid mindre meningial inflammation) samt ger även låg lokal koncentration i lungvävnad.

Vid MRSA är vankomycin förstahandsval men med en förhöjd dosering, 15 mg/kg/6 timmar för att få stabila dalvärden på 15–20 µg/mL (39). Om MIC ≥ 2,0 µg/mL rekommenderas tillägg av rifampin, där dock liten erfarenhet finns av behandling av nyfödda (40), gentamicin eller line-

zolid. Rifampin anses vara ett bra komplement till vankomycin, då det har en god penetration av biofilm och blod-hjärn-barriären (40). Det ska dock inte användas som enda behandling, då det medför snabb resistensutveckling.

Hudinfektioner

Lokala infektioner i hud och navel behandlas lokalt med klorhexidintvätt samt vid behov isoxazolympenicillin. Bullös impetigo (BI) och *Staphylococcal scalded skin syndrome* (SSSS) är exfoliativa dermatiter som orsakas av stafylokocktoxin (41). Vid BI uppstår blåsan lokalt vid platsen för stafylokockinfektionen och vid SSSS sprids toxinet via blodet från ett fokus som inte alltid kan identifieras. Enstaka fall och utbrott av SSSS har beskrivits på neonatalavdelningar (42). Initial behandling ges med isoxazolympenicillin och sjukdomens svårighetsgrad avgör om behandlingen ska inledas intravenöst (43). Vid utbredd sjukdom måste även smärta och eventuella vätskeförluster beaktas. Andra typer av hudinfektioner (bakterier, jästsvamp, mögelsvamp) kan kräva bred empirisk behandling i väntan på odlingssvar.

Koagulasnegativa stafylokocker (KNS)

KNS är ett samlingsbegrepp för ett trettiotal olika species varav *Staphylococcus epidermidis* är den vanligast förekommande. Bakterierna finns normalt i hudens kolonisation, vilket gör att man måste avgöra om förorening föreligger eller inte. Generellt omoget eget infektionsförsvar hos extremt tidigt födda barn tillsammans med låg nivå eller frånvaro av transplacentärt överförd IgG, samt förekomst av intravasala katetrar gör att KNS kan vara sjukdomsalstrande hos dessa barn. Olika kriterier har använts, vanligen fynd av samma bakterie i två olika blododlingar, tagna vid två tillfällen inom 24 timmar, alternativt två blododlingar tagna vid samma tidpunkt, varvid den ena dragits ur en CVK. Då överlevnaden har ökat kraftigt under de sista decennierna vid grav underburenhet har också KNS blivit den vanligast förekommande orsaken till sepsis hos nyfött barn (23, 25–29, 44). En ökande grad av resistens mot meticillin och därmed alla betalaktamantibiotika har iakttagits hos KNS (45). Likaså har meticillinresistenta stammar större risk för utveckling av resistens mot gentamycin och tobramycin än de har mot netilmicin och amikacin (45–46).

Antibiotikabehandling

Föreligger känslighet för betalaktamantibiotika ska isoxazolympenicillin användas. Föreligger resistens mot betalaktamantibiotika används vankomycin (Tabell IV, Neonatal sepsis). I Sverige är det sällsynt med bredare resistenser hos KNS, men ytterligare alternativ är klindamycin och linezolid.

Vid biomaterialrelaterade KNS-infektioner (shunt, CVK som inte kan tas bort) är vankomycin förstahandsval, men i en förhöjd dos enligt ovan och eventuellt i kombination med rifampicin.

Kateterassocierad sepsis

Kateterassocierade infektioner orsakas främst av brister i hygien vid handhavandet (47). Denna typ av infektioner går således att förebygga genom införandet av bättre vådrutiner och kontrollsystem för att dessa rutiner efterföljs (47–48). Hud- och miljöbakterier är vanliga agens och KNS dominerar. Aktuell mikroorganism kan oftast påvisas med blododling. Om katetern avlägsnas så kan även en odling av kateterspetsen ge vägledning (men spetsen kan vara kontaminerad av huden vid själva borttagandet).

För att underlätta behandlingen vid etablerad infektion så bör en infekterad kateter avlägsnas. Behandlingen sker primärt efter kriterierna för nosokomial sepsis och inriktar sig sedermera på framodlad bakterie. Nyare studier visar att genom att ge adekvat behandling via katetern kan 75 % av katetrarna sitta kvar om de bedöms som viktiga att bevara (49). Katetern bör dock tas bort om patienten försämras, fortsatt positiv blododling föreligger 48–72 timmar efter insatt behandling eller om infektionen orsakas av *Candida*. Den bör även tas bort om infektionen återkommer efter avslutad behandling (49).

Även om enstaka studier har visat positiv effekt av prevention med vankomycininstillation i katetrar så avråds detta generellt, då risken för resistensutveckling anses stor (50).

Listeria monocytogenes

L. monocytogenes är en grampositiv stav som bland annat återfinns i opastöriserad dessertost, färdigpaketerade köttvaror, färdiga sallader och smörgåsar samt gravad och rökt fisk. *Listeria* tillväxer intracellulärt och ger influensaliknande symtom hos gravida kvinnor samt sepsis med meningit hos nyfödda barn. Hos den nyfödde blir sjukdomen snabbt mycket allvarlig med utveckling av andnings- och cirkulationssvikt.

Antibiotikabehandling

Ampicillin i 10–14 dygn vid sepsis och i 14–21 dygn vid meningit (Tabell IV, Neonatal sepsis). *Listeria* är känslig för meropenem men resistent mot cefalosporiner.

Haemophilus influenzae

Förekommer, om än sällan, som orsak till sepsis i neonatalperioden (23–28). Den kan ge chorioamnionit hos modern samt vanligen tidig sepsis hos barnet med klinisk symtombild som vid GBS-infektion (26).

Antibiotikabehandling

H. influenzae har god känslighet mot ampicillin (Tabell IV, Neonatal sepsis), oftast något högre än mot bensylpenicillin. Drygt 20 % av stammarna är resistent mot ampicillin varför ett resistensbesked är viktigt för korrekt behandling.

Gramnegativa enterobakterier

Escherichia coli är den vanligaste gramnegativa tarmbakterien som kan ge sepsis och meningit hos det nyfödda barnet.

Den förekommer som orsak till tidig infektion, men tidpunkten för infektion är oftast efter en veckas ålder och särskilt hos underburna barn (23–28, 44). Koliforma bakterier finns i förlösningskanalen och bidrar till barnets tarmkolonisation. *E. coli* med K1-antigen är speciellt förknippade med meningit samt högre morbiditet (52). Det troliga är att bakterien penetrerar in i tarmväggens endotelceller och på så sätt infekterar barnet (53).

Klebsiella pneumoniae et oxytoca är i flera rapporter upp till 5–10 % av orsaken till neonatal sepsis efter första levnadsveckan (23–28). I en rapport från Tyskland (54) 2009–2010 angående barn med födelsevikt < 1 500 g når siffran högre, 18 %. Man beskriver även ett antal enskilda lokala utbrott av gramnegativ sepsis, där *Klebsiella*-species var den vanligast förekommande orsaken vid infektion med debut vid 4–28 dygns ålder (54).

Andra gramnegativa bakterier som normalt finns i tarmen eller i omgivningen, som *Enterobacter*, *Serratia*, *Proteus*, *Citrobacter*, *Acinetobacter* och *Pseudomonas*-arter, förekommer mer sporadiskt men kan vara orsak till lokala utbrott på neonatala intensivvårdsavdelningar och ge mycket svåra sjukdomstillstånd med betydande risk för dödlig utgång.

Extended Spectrum Beta-Lactamase (ESBL)

ESBL är enzym som är vanligast hos *E. coli* och *Klebsiella pneumoniae*, men som även har påvisats hos andra tarmbakterier, till exempel *Enterobacter*, *Proteus*, *Pseudomonas* och *Salmonella*. Enzymen gör att bakterierna utvecklar resistens mot penicilliner och cefalosporiner. Bärarskap förekommer i befolkningen vilket gör att barnet kan koloniseraras vid födelsen och smitta kan komma in på neonatalavdelningar. Bakterier som har ESBL-produktion är i sig inte mer sjukdomsalstrande än de av samma art som inte har enzymen, men infektionerna är alltså mycket mer svårbehandlade. Under senare år har ESBL-bakterier med den ytterligare resistensegenskapen ESBL_{CARBA} börjat spridas globalt. Dessa bakterier kan dessutom bryta ner karbapenemer, som annars ofta är den enda tillgängliga behandlingsmöjligheten vid infektioner med ESBL-bakterier.

Även i Sverige är resistensutveckling bland gramnegativa bakterier mot ett flertal olika antibiotika betydande. Vi har haft några lokala utbrott av EBSL-relaterad neonatal sepsis, medan bärarskap av ESBL är betydligt mer utbrett. Dock finns inga infektionstillbud hos små barn rapporterade till Smittskyddsinstitutet, där orsaken anses ha varit ESBL_{CARBA}-bakterie (personlig kommunikation).

Antibiotikabehandling

Vid sepsis: För känsliga stammar av *E. coli* och *Klebsiella spp* rekommenderas tredje generationens cefalosporiner (ceftazidim eller cefotaxim) eller piperacillin-tazobactam. Vid infektion orsakad *Pseudomonas* rekommenderas ett betalaktamantibiotika med hänsyn tagen till känslighetsmönster, eventuellt i kombination med en aminoglykosid. För övriga stammar, inklusive ESBL-producerande *E. coli* och *Klebsiella spp.* är valet i allmänhet meropenem.

Behandlingstiden är minst tio dygn, beträffande dosering se Tabell IV, Neonatal sepsis.

Vid meningit: För känsliga stammar av *E. coli* och *Klebsiella spp* rekommenderas tredje generationens cefalosporiner (ceftazidim eller cefotaxim).

För övriga gramnegativa bakterier inklusive *Pseudomonas* och alla ESBL-producerande bakterier rekommenderas meropenem.

Upprepade lumbalpunktioner med 24–48 timmars mellanrum är viktiga för kontroll. Behandlingstidens totala längd får avgöras från fall till fall beroende på det kliniska svaret, men minimum vid meningit är tre veckor (55).

Om man vill välja en kombinationsbehandling med en aminoglykosid vid infektion orsakad av en gramnegativ bakterie har amikacin mest effekt på ESBL-producerande tarmbakterier (39).

Urinvägsinfektion (UVI)

Urinvägsinfektion hos nyfödda är vanligast hos pojkar och beror relativt ofta på någon form av urinvägsmissbildning (56). UVI orsakas oftast av gramnegativa bakterier, främst *E. coli* (57). Underburna barn kan uppvisa positiv urinodling vid sepsis orsakad av såväl bakterier som svamp (58) utan att ha missbildningar (59).

Vid misstanke om UVI ska urinodling tas via blåspunktion eller via transuretral kateter (57). Vidare ingår blodprov för inflammation och njurfunktion i utredningen. Vid bekräftad UVI bör ultraljud över urinvägarna göras och fortsatt handläggning skötas tillsammans med nefrologisk expertis (60).

Vid pyelonefrit ska behandlingen ges intravenöst och påbörjas omedelbart för att förebygga uppkomst av njurparenkymaskador (57). En kombination av tredje generationens cefalosporin med en aminoglykosid rekommenderas (61). Hos fullgångna barn finns studier som talar för att man kan byta till oral terapi efter fyra dagar (62). Behandlingstiden är inte väl studerad men vanligen rekommenderas 7–14 dagar (62). Frågan om fortsatt profylaktisk behandling är under debatt. Sådan behandling var tidigare standard fram till utredningen var helt klar. Tills vidare rekommenderas frikostig profylax i väntan på radiologisk utredning samt vid svår vesiko-uretral reflux (64). Profylaxbehandling sker vanligen med cefadroxil eller trimetoprim (61).

Meningit

Medfödd meningit orsakas vanligen av GBS eller *E. coli* och sällan av *Listeria*. Senare förvärvad meningit orsakas av olika gramnegativa bakterier, GBS eller stafylokocker (vanligast som postoperativ komplikation) (65). Svamp och herpesvirus förekommer.

Diagnosen ställs vanligen med lumbalpunktion. Lumbalpunktion ska upprepas om barnet inte förbättras inom 48 timmar samt vid gramnegativ infektion. Om inte liquor steriliseras så ska abscess, ventrikulit eller subduralt empyem eftersökas med radiologi (66).

Vid medfödd meningit så rekommenderas empirisk behandling med ampicillin, cefotaxim och aminoglykosid (67). Vid påvisat agens rekommenderas behandling enligt ovan. Vid okomplicerad GBS-meningit är behandlingstiden två veckor. Behandlingstiden vid *Listeria* och okomplicerad

gramnegativ infektion är tre veckor (67). Abscesser bör behandlas med dränering och behandlas i 4–6 veckor (67). Intratekal antibiotikabehandling är sällan indicerad och ökar komplikationsrisken (68).

Finns risk för herpesinfektion så måste intravenös behandling med aciklovir påbörjas i dosen 20 mg/kg × 3 parallellt med empirisk antibiotika. Verifierad herpesinfektion behandlas i minst 21 dagar eller längre tills PCR-negativitet i liquor (69) föreligger. Svampmeningit behandlas med amfotericin B och 5-fluorocytocin. Behandlingstiden är inte studerad (70). Vanligt är att man behandlar i minst två veckor efter att liquor blivit steril och alltid i minst fyra veckor (71). Kortisonbehandling vid meningit hos nyfödda har ingen påvisad effekt (72).

Pneumoni

Diagnosen ställs vanligen genom kliniska och radiologiska fynd. Medfödd pneumoni orsakas oftast av GBS (behandling enligt ovan). Sjukvårdsförvärvad pneumoni är nästan alltid associerad med invasiv ventilationsbehandling (s.k. VAP). Det existerar ingen allmänt vedertagen definition av VAP hos nyfödda (73–74). Vanliga agens är *S. aureus*, gramnegativa tarmbakterier och *Pseudomonas* (75).

Flertalet luftvägsvirus kan ge upphov till infektion hos nyfödda. *Ureaplasma* och *Mycoplasma* förekommer i luftvägsaspirat hos underburna barn (76).

För bakteriell diagnostik är odlingsfynd från de övre luftvägarna och från trakealsekret mycket svårvärderade. Säkrast är fynd i positiv blododling. Virus kan detekteras i luftvägsaspirat.

Behandlingen av pneumoni hos nyfödda barn följer samma rekommendation som sepsisbehandling. Huruvida ureaplasmainfektion hos underburna barn ska behandlas eller inte är oklart (77).

Osteomyelit/artrit

Osteomyelit och septisk artrit förekommer oftast isolerat men hos nyfödda barn förekommer de relativt ofta tillsammans (78). Infektionerna orsakas oftast av *Staphylococcus aureus* men även av GBS och gramnegativa tarmbakterier. Candidainfektion förekommer men är ovanligt (79). Genes fås genom blododling och punktion av led eller skelett. Ultraljud av led och skelett ger ofta diagnos som kan bevisas med MRT. Röntgen kan påvisa osteomyelit i ett senare skede (78).

Infektionerna behandlas som sepsis och om möjligt med ledning av resistensmönstret. Behandlingstiden varierar mellan 3–8 veckor i olika länder. Traditionellt behandlas infektionen i 4–6 veckor, eventuellt kan man gå över till peroral behandling efter 3 veckor (80).

Anaeroba gramnegativa bakterier

Dessa bakterier förekommer normalt i tarmen. I en litteraturgenomgång av 179 sepsisfall noterades *Bacteroides* och *Clostridium spp*. som de vanligaste isolaten. Mortaliteten uppgavs till 25 %. Predisponerande faktor var förutom prematuritet nekrotiserande enterokolit (81).

Antibiotikabehandling

Metronidazol och meropenem har båda vanligen god effekt på *Bacteroides* spp. och *Clostridium* spp. Piperacillin-tazobactam kan oftast användas vid behandling av *Bacteroides* spp. (Tabell IV, Neonatal sepsis).

Nekrotiserande enterokolit (NEC)

Nekrotiserande enterokolit är en allvarlig sjukdom som enbart drabbar nyfödda barn. Risken att utveckla NEC tilltar med ökad omogenhet vid födelsen och är relativt sett vanligast hos de mest underburna barnen (82). Sjukdomen karaktäriseras av inflammation och nekros i tarmväggen, vanligast lokaliserad till ileum men den kan finnas på andra ställen och i värsta fall drabba hela tarmen. Orsaken till NEC är oklar och flera mekanismer har föreslagits som inkluderar ischemi, inflammation och infektion (83). Den bakteriella överväxten i slemhinnan är relativt stor vid NEC och bakteriemi kan förekomma vid sjukdomsdebut. Någon specifik NEC-orsakande bakterie har inte påvisats fast flera kandidater har föreslagits (84–85). Vissa ansamlingar av NEC-fall på enskilda avdelningar har därtill liknats vid epidemiutbrott. Tidig tillmatning med bröstmjolk ger färre fall av NEC jämfört med om man ger bröstmjölksersättning (88). Det är ännu oklart om matökningstakten eller bröstmjölks tillsatser (probiotika, laktoferrin etc) påverkar risken för NEC (87). Långvarig antibiotikabehandling från födelsedagen tycks gynna uppkomsten av NEC (88).

De första tecknen på NEC är ofta matintolerans, stor buk, kräkningar eller blod i avföringen. Sedermera kan tilltagande buksymtom eller allmänpåverkan tillstöta. Utredning och behandling av NEC är en barnkirurgisk angelägenhet. Vid misstanke om NEC ska patienten fasta, odlingar tas, antibiotikabehandling påbörjas samt klinisk och radiologisk utredning av buken påbörjas. Barnen behöver opereras i 20–40 % av fallen (87).

Det finns få studier om antibiotikaval vid NEC och ingen regim har befunnits bättre än någon annan (89). Av tradition inriktar behandlingen sig på att täcka aeroba och anaeroba tarmbakterier. Empiriskt används ofta bredspektrum-penicillin eller tredje generationens cefalosporin med metronidazol. Båda valen kombineras ofta med aminoglykosid. Behandlingen måste justeras vid fynd av bakterier resistenta mot pågående behandling i blododling eller från buksekret vid operation. Om barnet inte redan står på candidaprofylax bör insättande av sådan övervägas (90). Behandlingstiden är inte studerad utan brukar pågå till tecknen på inflammation upphört och mag/tarmfunktionen är återställd.

Referenser

- I: Sharland M, ed. Manual of Childhood Infections (The blue book). Oxford University Press 3rd ed, 2011, 266-7
- Nelson JD, McCracken GH Jr. Clinical pharmacology of carbenicillin and gentamicin in the neonate and comparative efficacy with ampicillin and gentamicin. *Pediatrics* 1973;52:801-12
- McCracken GH Jr, Mize SG. A controlled study of intrathecal therapy in gram-negative enteric meningitis of infancy. Report of the neonatal meningitis cooperative study group. *J Pediatr* 1976;89:66-72
- McCracken GH Jr, Threlkeld N, Mize S, Baker CJ et al. Moxalactam therapy for neonatal meningitis due to gram-negative enteric bacilli. A prospective controlled evaluation. *JAMA* 1984;252:1427-32
- Odio CM, Umana MA, Saenz A et al. Comparative efficacy of ceftazidime vs. carbenicillin and amikacin for treatment of neonatal septicemia. *Pediatr Infect Dis J* 1987;4:371-7
- Wiese G. Treatment of neonatal sepsis with ceftriaxone/gentamicin and with azlocillin/gentamicin: A clinical comparison of efficacy and tolerability. *Chemotherapy* 1988;34:158-63
- Umana MA, Odio CM, Castro E et al. Evaluation of aztreonam and ampicillin vs. amikacin and ampicillin for treatment of neonatal bacterial infections. *Pediatr Infect Dis J* 1990;9:175-180
- de Louvois, J, Dagan R, Tessin I. A comparison of ceftazidime and aminoglycoside based regimens as empirical treatment in 1316 cases of suspected sepsis in the newborn. *Eur J Pediatr* 1992;151:876-884
- In: Remington JS, Klein JO, eds. Infectious diseases of the fetus and newborn infant. Elsevier/Saunders 2011, 7th ed, p 1193 (Table 37-11)
- In: Red book 2012, Report of the Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics 2012 29th ed, p 808-9
- In: Young TE, Mangum B, eds. Neofax Thomson Reuters 23th ed 2010
- In: Sharland M, ed. Manual of Childhood Infections (The blue book). Oxford University Press 3rd ed, 2011, 810-62
- Rao SC, Ahmed M, Hagan R. One dose per day compared to multiple doses per day of gentamicin for treatment of suspected or proven sepsis in neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 1:CD005091
- Nielsen EI, Sandström H, Honoré PH et al. Developmental pharmacokinetics of gentamicin in preterm and term neonates: population modelling of a prospective study. *Clin Pharmacokinet* 2009;49:253-62
- Van den Anker JN, Pokorna P, Kinzig-Schippers M et al. Meropenem pharmacokinetics in the newborn. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009 Sep;53(9):3871-9.
- Pawlotsky F, Thomas A, Kergueris MF et al. Constant rate infusion of vancomycin in premature neonates: a new dosage schedule. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 46:163-167
- Baker CJ, Barrett FF. Transmission of group B streptococci among parturient women and their neonates. *J Pediatr* 1973; 83:919-25
- Dilon HC Jr, Khare S, Gray BM. Group B streptococcal carriage and disease: a 6-year prospective study. *J Pediatr* 1987; 110:31-6
- Prevention av tidiga infektioner med grupp B-streptokocker (GBS) hos nyfödda. http://www.socialstyrelsen.se/Lists/Artikelkatalog/Attachments/8836/2008-130-7_20081307.pdf
- CDC. Prevention of perinatal group B streptococcal disease. Revised guidelines from CDC, 2010. *MMWR Recomm Rep* 2010; 59:1-36
- In: Red book. Report of the committee on infectious diseases. American Academy of Pediatrics 2012; 29th p682
- Granlund M, Axemo P, Bremme K et al. Antimicrobial resistance in colonizing group B streptococci before implementation of a Swedish intrapartum antibiotic prophylaxis program. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2010; 29:1195-1201
- Bizzarro MJ, Raskind C, Baltimore RS et al. Seventy-five years of neonatal sepsis at Yale: 1998-2003. *Pediatrics* 2005; 116:595-602
- Tessin I, Trollfors B, Thiringer K. Incidence and aetiology of neonatal septicæmia and meningitis in western Sweden 1975-1986. *Acta Pædiatrica Scand* 1990; 79:1023-30
- Persson E, Trollfors B, Lind Brandberg L et al. Septicæmia and meningitis in neonates and during early infancy in Göteborg area of Sweden. *Acta Pædiatrica* 2002; 91:1087-1092
- Saariinen M, Takala AK, Koskeniemi E et al. Spectrum of 2,836 cases of invasive bacterial or fungal infections in children: Results of prospective nationwide five-year surveillance in Finland. *Clin Inf Dis* 1995; 21:1134-44
- Källman J, Kihlström E, Sjöberg L et al. Increase of staphylococci in neonatal septicæmia: a fourteen-year study. *Acta Pædiatrica* 1997; 86:533-8
- Rönnested A, Abrahamsen TG, Gaustad P et al. Blood culture isolates during 6 years in a tertiary neonatal intensive care unit. *Scand J Infect Dis* 1998; 30:245-51
- Miyari I, Berlingieri D, Protic et al. Neonatal invasive group A streptococcal disease: case report and review of literature. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23:161-5
- Gunlemez A, Atasay B, Güriz H et al. Multi-resistant viridans streptococcal pneumonia and sepsis in ventilated newborn. *Ann Trop Pædiatr* 2004; 24:253-8
- Hoffmann JA, Mason EO, Schutze GE et al. Streptococcus pneumoniae infections in the neonate. *Pediatrics* 2003; 112:1095-102
- Dobsom SRM, Baker CJ. Enterococcal sepsis in neonates features by age at onset and occurrence of focal infection. *Pediatrics* 1990; 85:165-171.
- McNeeley DF, Saint-Louis F, Noel GJ. Neonatal enterococcal bacteremia: an increasingly frequent event with potentially untreatable pathogens. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:800-805

34. Sing N, Léger MM, Campell J et al. Control of vankomycin-resistant enterococci in the neonatal intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005;26:646-9
35. In: Red book. Report of the committee on infectious diseases. American Academy of Pediatrics 2012; 29th p 688
36. Weeks JL, Garcia-Prats JA, Baker CJ. Meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* osteomyelitis in a neonate. *JAMA* 1981;245:1662-4
37. Lessa FC, Edwards JR, Fridkin SK et al. Trends in incidence of late-onset methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in neonatal intensive care units. Data from the National Nosocomial Infections Surveillance System, 1995-2004. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28:577-581
38. Carey AJ, Duchon, Della-Latta P et al. The epidemiology of methicillin-susceptible and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a neonatal intensive care unit 2000-2007. *J Perinatol* 2010;30:135-9
39. Frymoyer A, Hersh AL, Benet LZ et al. Current recommended dosing of vankomycin for children with invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections is inadequate. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28:398-402
40. Deresinski S. Vankomycin in combination with other antibiotics for the treatment of serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *CID* 2009;49:1072-9
41. Stanley JR, Amagai M. Pemphigus, Bullous Impetigo, and the *Staphylococcal Scalded-Skin Syndrome*. *N Engl J Med* 2006; 355:1800-10
42. Neylon O, O'Connell NH, Slevin B et al. Neonatal staphylococcal scalded skin syndrome: clinical and outbreak containment review. *Eur J Pediatr* 2010;169:1503-9
43. Ladhani S, Joannou CL, Lochrie DP et al. Clinical, Microbial, and Biochemical Aspects of the Exfoliative Toxins Causing *Staphylococcal Scalded-Skin Syndrome*. *Clin Microbiol Rev* 1999;12(2):224-42
44. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: The experience of the NICHD neonatal research network. *Pediatrics* 2002;110:285-291
45. Rønnestad A, Abrahamsen TG, Gaustad P et al. Antibiotic susceptibility of blood culture isolates after nearly two decades with netilmicin and ampicillin in neonatal septicemia. *APMIS* 1999;107:593-600
46. Courvalin P. Impact of molecular biology on antibiotic susceptibility, testing and therapy. *Am J Med (Suppl 6A)* 1995;99:21S-25
47. Bizzarro MJ, Sabo B, Noonan M et al. A quality improvement initiative to reduce central line-associated bloodstream infections in a neonatal intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010 Mar;31(3):241-8
48. Suresh GK, Edwards WH. Central line-associated bloodstream infections in neonatal intensive care: changing the mental model from inevitability to preventability. *Am J Perinatol*. 2012 Jan;29(1):57-64.
49. Flynn PM. Diagnosis and management of central venous catheter-related bloodstream infections in pediatric patients. *Pediatr Infect Dis J*. 2009 Nov;28(11):1016-7
50. In: Remington JS, Klein JO, eds. *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*. Elsevier/Saunders 2011, 7th ed, p 309
51. Lilien LD, Yeh TF, Novak GM et al. Early-onset *Haemophilus* sepsis in newborn infants: clinical, roentgenographic, and pathologic features. *Pediatrics* 1978;62:299-303
52. McCracken Jr GH, Sarff LD, Glode MP et al. Relation between *Escherichia coli* K1 capsular polysaccharide antigen and clinical outcome in neonatal meningitis. *Lancet* 1974;2:246-50
53. Burns JL, Griffith A, Barry JJ et al. Transcytosis of gastrointestinal epithelial cells by *Escherichia coli* K1. *Pediatr Res* 2001;49:30-37.
54. Härtel C, Faust K, Avenarius S et al. Epidemic microclusters of blood-culture proven sepsis in very-low birth weight infants: Experience of the German neonatal network. *PLoS ONE* 2012;6:e38304
55. In: Remington JS, Klein JO, eds. *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*. Elsevier/Saunders 2011, 7th ed, p 322-3
56. Jakobsson B, Esbjörner E, Hansson S. Minimum incidence and diagnostic rate of first urinary tract infection. *Pediatrics* 1999;104:222-226
57. Betz R. Evaluation and management of urinary tract infections in the neonate. *Curr Opin Pediatr*. 2012;24(2):205-11
58. Downey LC, Benjamin DK Jr, Clark RH et al. Urinary tract infection concordance with positive blood and cerebrospinal fluid cultures in the neonatal intensive care unit. *J Perinatol*. 2012 Aug 30. doi.
59. Bauer S, Elakim A, Pomeranz A et al. Urinary tract infection in very low birth weight preterm infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22(5):426-30.
60. Preda I, Jodal U, Sixt R et al. Value of ultrasound in evaluation of infants with first urinary tract infection. *J Urol* 2010; 183:1984 - 1988
61. Bensman A, Ulinski T. Pharmacotherapy of lower urinary tract infections and pyelonephritis in children. *Expert Opin Pharmacother* 2009;10:2075-80.
62. Brady PW, Conway PH, Goudie A. Length of intravenous antibiotic therapy and treatment failure in infants with urinary tract infections. *Pediatrics* 2010;126:196 - 203
63. Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Antibiotics for acute pyelonephritis in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; Oct 17;(4):CD003772.
64. Mattoo TK. Are prophylactic antibiotics indicated after a urinary tract infection? *Curr Opin Pediatr* 2009;21:203-206
65. Stoll BJ, Hansen NI, Sánchez PJ et al. Early onset neonatal sepsis: the burden of group B *Streptococcal* and *E. coli* disease continues. *Pediatrics*. 2011;127(5):817-26
66. Heath PT, Nik Yusoff NK, Baker CJ. Neonatal meningitis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2003;88(3):F173-8.
67. Sivanandan S, Soriasham AS, Swarnam K. Choice and duration of antimicrobial therapy for neonatal sepsis and meningitis. *Int J Pediatr*. 2011;2011:712150.
68. Shah S, Ohlsson A, Shah VS. Intraventricular antibiotics for bacterial meningitis in neonates. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004 Oct 18;(4):CD004496.
69. Kimberlin D. Herpes simplex virus, meningitis and encephalitis in neonates. *Herpes*. 2004 Jun;11 Suppl 2:65A-76A.
70. Moylett EH. Neonatal *Candida* meningitis. *Semin Pediatr Infect Dis*. 2003;14(2):115-22.
71. Brecht M, Clerihew L, McGuire W. Prevention and treatment of invasive fungal infection in very low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2009;94(1):F65-9.
72. Daoud AS, Baticha A, Al-Sheyyab M et al. Lack of effectiveness of dexamethasone in neonatal bacterial meningitis. *Eur J Pediatr*. 1999;158(3):230-3.
73. Gastmeier P, Hentschel J, de Veer I et al. Device-associated nosocomial infection surveillance in neonatal intensive care using specified criteria for neonates. *Hosp Infect* 1998; 38: 51-60.
74. van der Zwet WC, Kaiser AM, van Elburg RM et al. Nosocomial infections in a Dutch neonatal intensive care unit: surveillance study with definitions for infection specifically adapted for neonates. *J Hosp Infect*. 2005 Dec;61(4):300-11.
75. Foglia E, Meier MD, Adward A. Ventilator-associated pneumonia in neonatal and pediatric intensive care unit patients. *Clin Microbiol Rev*. 2007;20(3):409-25.
76. Waites KB, Schelonka RL, Xiao L et al. Congenital and opportunistic infections: *Ureaplasma* species and *Mycoplasma hominis*. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2009;14(4):190-9.
77. Turner MA, Jacqz-Aigrain E, Kotecha S. Azithromycin, *Ureaplasma* and chronic lung disease of prematurity: a case study for neonatal drug development. *Arch Dis Child*. 2012 Jun;97(6):573-7.
78. Offiah AC. Acute osteomyelitis, septic arthritis and discitis: differences between neonates and older children. *Eur J Radiol*. 2006;60(2):221-32.
79. Merchant RH, Sanghvi KP, Sridhar N et al. Nursery outbreak of neonatal fungal arthritis treated with fluconazole. *J Trop Pediatr*. 1997 Apr;43(2):106-8.
80. Pääkkönen M, Peltola H. Antibiotic treatment for acute haematogenous osteomyelitis of childhood: moving towards shorter courses and oral administration. *Int J Antimicrob Agents* 2011;38:273-80.
81. Brook I. Bacteremia due to anaerobic bacteria in newborns. *J Perinatol* 1990;10:351-356.
82. Lin PW, Stoll BJ. Necrotizing enterocolitis. *Lancet* 2006; 368: 1271-83.
83. Petrosyan M, Guner YS, Williams M, Grishin A, Ford HR. Current concepts regarding the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *Pediatr Surg Int* 2009; 25: 309-18
84. Morowitz MJ, Poroyko V, Caplan M, Alverdy J, Liu DC. Redefining the role of intestinal microbes in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *Pediatrics* 2010; 125: 777-85
85. Normann E, Fahlén A, Engstrand L et al. Intestinal microbial profiles in extremely preterm infants with and without necrotizing enterocolitis. *Acta Paediatr* 2013;102:129-36
86. Sullivan S, Schanler RJ, Kim JH, et al. An exclusively human milk-based diet is associated with a lower rate of necrotizing enterocolitis than a diet of human milk and bovine milk-based products. *J Pediatrics* 2010;156:562-7
87. Berman L, Moss RL. Necrotizing enterocolitis: an update. *Semin Fetal Neonatal Med* 2011; 16: 145-50.
88. Cotten CM, Taylor S, Stoll B et al. Prolonged duration of initial empirical antibiotic treatment is associated with increased rates of necrotizing enterocolitis and death for extremely low birth weight infants. *Pediatrics*. 2009;123(1):58-66
89. Shah D, Sinn JK. Antibiotic regimens for the empirical treatment of newborn infants with necrotizing enterocolitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Aug 15;8:CD007448
90. Kaufman DA, Manzoni P. Strategies to prevent invasive candidal infection in extremely preterm infants. *Clin Perinatol*. 2010;37(3):611-28.

Behandling av invasiva svampinfektioner under neonatalperioden

Vanda Friman

Sammanfattning

För tidigt födda barn och fullgångna nyfödda barn med underliggande sjukdom har en ökad risk att drabbas av invasiva svampinfektioner. Candidainfektioner dominerar medan infektioner orsakade av *Aspergillus*, *Pneumocystis jiroveci*, kryptokocker och andra svampar är ovanliga i Sverige.

Som empirisk behandling vid misstänkt invasiv candidainfektion används flukonazol eller amfotericin B, där amfotericin B är att föredra vid påvisad eller starkt misstänkt infektion då amfotericin B har fungicid effekt. Det är också möjligt att använda echinocandin vid invasiv candidainfektion. Till gravt underburna barn kan, efter individuell bedömning, flukonazol användas som profylax mot invasiv candidainfektion. Amfotericin B, som har fungicid effekt mot mögelsvamp, är förstahandsval både vid misstänkt och vid säkerställd aspergillusinfektion.

Invasiv candidainfektion

Invasiv candidainfektion är en relativt vanlig och allvarlig infektion hos prematura barn (1). Den högsta incidensen ser man hos gravt underburna barn (< 1 000 g och/eller < 27 gestationsveckor), som också har den högsta mortaliteten. Förutom candidemi kan dissemination till urinvägar, CNS (med meningoencefalit som följd), lunga, hjärta, skelett och ögon förekomma.

Risikfaktorer för invasiv candidainfektion är graden av underburenhet, låg vikt, CVK, behandling med bredspektrumantibiotika, parenteral nutrition, antacida, trakeal intubation och bukkirurgi. Kongenital candidainfektion med debut under det första levnadsdygnet har beskrivits, men är sällsynt.

Bland *Candida*-arterna dominerar *Candida albicans*. Andra *Candida*-arter som t.ex. *Candida parapsilosis* kan förekomma men i mycket mindre utsträckning.

Profylax med flukonazol

Fem randomiserade, kontrollerade studier och en metaanalys har undersökt eventuell nytta med flukonazolprofylax till underburna barn (2-7). Dessa studier har visat att profylax med flukonazol i dosen 3–6 mg/kg/dos (i.v. eller p.o.) givet två gånger i veckan minskar *Candida*-kolonisation och resulterar i en signifikant nedgång av invasiva candidainfektioner hos underburna barn med vikt < 1 000–1 500 g. I en randomiserad studie som omfattade totalt 278 barn med vikt < 1 500 g, kunde dock ingen skillnad mellan flukonazol- och nystatinprofylax påvisas (2). Det bör också påpekas att mer-

parten av dessa studier gjordes på neonatalavdelningar med hög frekvens av invasiv candidainfektion (i vissa fall > 12 %). Sannolikt ser man inte samma uttalade effekt av flukonazolprofylax om frekvensen är lägre. På enheter med låg frekvens av invasiv candidainfektion får beslut om profylax baseras på individuell bedömning där andra riskfaktorer än enbart underburenhet/låg vikt beaktas.

Det har uttryckts en oro för ökad resistensutveckling och även för biverkningar som neurotoxicitet om generell flukonazolprofylax ges. Flera studier har dock inte kunnat visa några biverkningar och man har inte i dessa studier några hållpunkter för att profylax skulle ge upphov till ökad resistensutveckling (2–6). I en nyligen publicerad studie på gravt underburna barn med flukonazolprofylax där barnen följdes under flera år kunde man inte se någon negativ effekt på barnens neurologiska utveckling (8).

Behandling av invasiv candidainfektion

Det är svårt att diagnostisera en invasiv svampinfektion varför behandling oftast måste inledas enbart på misstanke om en sådan. *Candida* är den dominerande invasiva svampinfektionen på neonatalavdelningar och den empiriska svampbehandlingen riktar sig därför i första hand mot *Candida*.

Vid candidemi föreligger en hög risk för dissemination, framförallt till CNS. CVK och andra centrala infarter bör bytas om detta är möjligt. Kvarvarande infekterad kateter kan förlänga candidemin och risken för disseminering ökar ju längre candidemin kvarstår.

För samtliga preparat är behandlingstiden vid candidemi 2–3 veckor efter första negativa blododling. Längre behandling behöver oftast ges vid disseminerad sjukdom.

Amfotericin B

Amfotericin B (AmB) har fungicid effekt och det antimykotiska spektrat omfattar de allra flesta candidaarterna (Tabell I). Konventionell AmB har använts i många år för behandling av invasiv candidainfektion hos underburna barn i dosen 1 mg/kg/dag. Lipidberedningar av amfotericin B som liposomal amfotericin B (LAmB) (AmBisome) används idag på ett flertal neonatalavdelningar då LAmB har färre biverkningar som akuta infusionsrelaterade reaktioner, elektrolytrubbningar och njurtoxicitet. Flera studier har visat att behandling med LAmB har en god effekt är säker och tolereras väl (9–14).

I dessa studier behandlades barnen med doser som varierade mellan 2,5 och 7 mg/kg/dag. Jämförande studier avseende olika LAmB doser hos underburna barn saknas, men dosen 3–5 mg/kg/dag används på många neonatalcentra. En experimentell studie har också visat en god penetration av LAmB till CNS (15).

Flukonazol

Flukonazol är ett fungistatiskt svampmedel med mycket god effekt mot ett flertal Candida-arter, som *C. albicans* och *C. parapsilosis*, men inte mot *C. glabrata* och *C. krusei* (Tabell I). Dessa två sistnämnda candidaarter är dock mycket ovanliga hos underburna och nyfödda barn. Flukonazol har låg proteinbindningsgrad, vilket i sin tur medför en hög penetration till vävnader inklusive CNS och urinvägar. Relativt få studier har undersökt effekten av flukonazolbehandling på invasiv candidainfektion hos underburna barn, men flukonazol har använts frekvent som empirisk behandling. Denna kliniska praxis baseras på data från tre studier (16-18). Det är viktigt att notera att det finns en skillnad i farmakokinetik mellan vuxna och barn. Distributionsvolymen för flukonazol är större och halveringstiden är kortare hos barn än hos vuxna, vilket kräver högre dosering till barn inklusive nyfödda och underburna (12 mg/kg/dag) (19). Behandlingen bör startas med en laddningsdos på 25 mg/kg för att uppnå det terapeutiska målet (AUC på 400 mg/L) redan första dygnet (20). Flukonazol utsöndras via njurarna och dosen bör anpassas efter njurfunktionen. Då flukonazol är ett fungistatiskt medel bör man vid en påvisad eller starkt misstänkt invasiv candidainfektion överväga att starta behandlingen med LAmB (eller echinocandin) som har en fungicid effekt.

Echinocandiner

Echinocandiner har fungicid effekt och är aktiva mot de flesta Candida-arter, men har något sämre effekt mot *C. parapsilosis* (Tabell I). Echinocandiner har hög molekylvikt vilket gör att de penetrerar dåligt till CNS, men experimentella studier har visat att echinocandiner kan ges i sådana doser att den koncentration som uppnås i CNS är tillräcklig (21,22).

Micafungin

Micafungin är den mest studerade echinocandinen på barn, inklusive underburna barn. Dosen 4–10 mg/kg baseras på ett flertal farmakokinetiska studier (21,23,24), där den högre dosen bör användas vid CNS-engagemang då penetration till CNS är dosberoende (21).

För micafungin föreligger experimentella data på råttor som indikerar en potentiell risk för utveckling av levertumörer varför den europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA)

endast rekommenderar micafungin efter en noggrann nytta-riskvärdering. En omfattande klinisk erfarenhet av micafungin indikerar dock en likvärdig säkerhetsprofil jämfört med de andra echinocandinerna. Liknande studier saknas för andra echinocandiner.

Caspofungin

Den rekommenderade dosen till nyfödda är 25 mg/m² och baseras på att man vill uppnå samma AUC som hos vuxna (25). God klinisk effekt har beskrivits i enstaka fall och fallserier (26–28). Det finns dock ingen evidens för att denna dos är tillräcklig för behandling av CNS-infektion. Det är också osäkert huruvida dosering som bygger på kroppsyta är tillförlitlig hos prematura barn. I studien av Odio, et al. gavs caspofungin i dosen 2 mg/kg/dag och vid CNS-infektion i dosen 3 mg/kg/dag (26).

Anidulafungin

Här finns endast begränsade farmakokinetiska data (29). Fler studier behövs för att kunna utvärdera behandling av barn med anidulafungin.

Aspergillusinfektion

Aspergillusinfektion hos nyfödda och underburna barn är mycket ovanlig i Sverige, men internationellt har man noterat en ökad incidens de senaste 20 åren. Hos det underburna barnet kan den manifesteras sig som primär kutan aspergillost, vilket är den vanligaste formen, eller som lungaspergillost och disseminerad aspergillost (till exempel CNS eller levern). Disseminerad aspergillusinfektion uppstår endast hos immundefekta barn inklusive gravt underburna barn. Bland aspergillusarterna är *Aspergillus fumigatus* vanligast.

Behandling av invasiv aspergillusinfektion

LAmB, som har fungicid effekt mot mögelsvampar, är förstahandsval både vid misstänkt och säkerställd invasiv aspergillusinfektion. Optimal behandlingstid och dos är inte fastställd, men vanligen behandlar man i upp till 10–12 veckor och eventuellt längre om kvarstående immundefekt föreligger. Resistens mot AmB kan förekomma, i dessa fall har voriconazol givits.

Tabell I. Sannolik *in vitro*-antimykotikakänslighet hos jästsvamp.

Art	Amfotericin B	Echinocandiner	Flukonazol	Posakonazol	Vorikonazol	Itrakonazol
<i>C. albicans</i>	S	S	S	S	S	S
<i>C. parapsilosis</i>	S	I/R	S	S	S	S
<i>C. tropicalis</i>	S	S	S	S	S	S
<i>C. lusitanae</i>	S/I	S	S	S	S	S
<i>C. glabrata</i>	S	S	I/R	I/R	I/R	I/R
<i>C. krusei</i>	S	S	R	I/R	I/R	I/R
<i>C. neoformans</i>	S	R	R/I	S	S	S
<i>Trichosporon</i> spp.	S/R	R	S	S	S	S

Vorikonazol

Vorikonazol har fungicid effekt mot *Aspergillus* och en del andra mögelsvampar. Vorikonazol är förstahandsval till äldre barn och vuxna. Inga studier är publicerade avseende behandling av nyfödda fullgångna eller underburna barn men enstaka fallrapporter finns. Vorikonazol har god penetration till CNS. Clearance är högre hos barn än hos vuxna och biotillgängligheten är lägre (30). Den rekommenderade dosen till barn < 2 år är 8 mg/kg × 2. Plasmanivån hos barn varierar mycket, speciellt hos små barn, och plasmakoncentrationerna bör följas under behandlingen (31). Vorikonazol bör användas som andrahandspreparat.

Echinocandiner

Echinocandiner har fungistatisk effekt mot *Aspergillus*. Enbart enstaka fallbeskrivningar finns avseende behandling av nyfödda /underburna barn.

Behandling av kryptokockinfektion

Infektioner orsakade av *Cryptococcus neoformans* är extremt ovanliga i denna population. Endast enstaka fall har rapporterats. *C. neoformans* är en jästliknande svamp som smittar via inhalation. Den kan ge upphov till pneumoni, men klinisk sjukdom är nästan alltid förenad med meningit. Inga studier på barn har publicerats. Behandlingsrekommendationer bygger således på studier hos vuxna. God effekt av LAmB i dosen 5–7,5 mg/kg/dag med eller utan flucytosin har beskrivits hos barn med HIV-infektion. Behandling startas med LAmB (5–6 mg/kg/dag) i kombination med flucytosin (100–150 mg/kg/dag uppdelat på fyra doser). Denna behandlingskombination har använts för candida-meningit hos neonatala barn (32). Flucytosinrelaterad myelosuppression har rapporterats hos vuxna men inga studier har genomförts avseende flucytosinbiverkningar hos barn. Till vuxna och äldre barn har ovanstående kombination givits i två veckor, följt av flukonazol 10–12 mg/kg/dag uppdelat på 2 doser i åtta veckor (33).

Referenser

1. Benjamin DK Jr, Stoll BJ, Fanaroff AA, et al. Neonatal candidiasis among extremely low birth weight infants: risk factors, mortality rates, and neurodevelopmental outcomes at 18 to 22 months. *Pediatrics* 2006; 117: 84–92.
2. Aydemir C, Oguz SS, Dizdar EA, et al. Randomised controlled trial of prophylactic fluconazole versus nystatin for the prevention of fungal colonisation and invasive fungal infection in very low birth weight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2010;96:F164–8.
3. Kicklighter SD, Springer SC, Cox T, et al. Fluconazole for prophylaxis against candidal rectal colonization in the very low birth weight infant. *Pediatrics* 2001; 107:293–8.
4. Kaufman D, Boyle R, Hazen KC, et al. Fluconazole prophylaxis against fungal colonization and infection in preterm infants. *N Engl J Med* 2001; 345:1660–6.
5. Kaufman D, Boyle R, Hazen KC, et al. Twice weekly fluconazole prophylaxis for prevention of invasive candida infection in high-risk infants of <1000 grams birth weight. *J Pediatr* 2005;147:172–9.
6. Manzoni P, Stolfi I, Pugni L et al. A multicenter, randomized trial of prophylactic fluconazole in preterm neonates. *N Engl J Med* 2007;356:2483–2495.
7. Clerihew L, Austin N, McGuire W. Systemic antifungal prophylaxis for very low birthweight infants: A systemic review. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008;93:F198–200.

8. Kaufman DA, Cuff AL, Wamstad JB, et al. Fluconazole prophylaxis in extremely low birth weight infants and neurodevelopmental outcomes and quality of life at 8 to 10 years of age. *J Pediatr* 2011;158:759–65.
9. Juster-Reicher A, Leibovitz E, Linder N, et al. Liposomal amphotericin B (AmBisome) in the treatment of neonatal candidiasis in very low birth weight infants. *Infection* 2000;28:223–6.
10. Juster-Reicher A, Flidel-Rimon O, Amitay M, et al. High-dose liposomal amphotericin B in the therapy of systemic candidiasis in neonates. *Eur J Microbiol Infect Dis* 2003;22:603–7.
11. Queiroz-Telles F, Berezin E, Leverger G, et al. Micafungin versus liposomal amphotericin b for pediatric patients with invasive candidiasis: Substudy of a randomized double-blind trial. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27:820–6.
12. Weitkamp JH, Poets CF, Sievers R, et al. Candida infection in very low birth-weight infants: outcome and nephrotoxicity of treatment with liposomal amphotericin B (AmBisome). *Infection* 1998;26:11–5.
13. Adler-Shohet F, Waskin H, Lieberman J. Amphotericin B lipid complex for neonatal invasive candidiasis. *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition* 2001;84:F131–3.
14. Manzoni P, Gallo P, Rizzolo S, et al. Liposomal amphotericin B does not induce nephrotoxicity or renal function impairment in premature neonates. *Early Hum Dev* 2012;88:S86–91.
15. Groll AH, Giri N, Petraitis, et al. Comparative efficacy and distribution of lipid formulations of amphotericin b in experimental candida albicans infection of the central nervous system. *J Infect Dis* 2000;182:274–82.
16. Driessen M, Ellis JB, Cooper PA, et al. Fluconazole vs. Amphotericin b for the treatment of neonatal fungal septicaemia: A prospective randomized trial. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:1107–12.
17. Driessen M, Ellis JB, Muwazi F, et al. The treatment of systemic candidiasis in neonates with oral fluconazole. *Ann Trop Paediatr* 1997;17:263–271.
18. Schwarze R, Penk A, Pittw L. Treatment of candidal infections with fluconazole in neonates and infants. *Eur J Med Res* 2000;5:203–8.
19. Wade KC, Benjamin DK Jr, Kaufman DA, et al. Fluconazole dosing for the prevention and treatment of invasive candidiasis in young infants. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28:717–23.
20. Piper L, Smith PB, Hornik CP, et al. Fluconazole loading dose pharmacokinetics and safety in infants. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30:375–8.
21. Hope WW, Mickiene D, Petraitis V, et al. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of micafungin in experimental hamatogenous Candida meningoencephalitis: implications for echinocandin therapy in neonates. *J Infect Dis* 2008;197:163–71.
22. Kang CI, Rouse MS, Mandrekar JN, et al. Anidulafungin treatment of candidal central nervous system infection in a murine model. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:3576–8.
23. Heresi GP, Gertsman DR, Reed MD, et al. The pharmacokinetics and safety of micafungin, a novel echinocandin, in premature infants. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:1110–15.
24. Hope WW, Smith PB, Arrieta A, et al. Population pharmacokinetics of micafungin in neonates and young infants. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:2633–7.
25. Saez-Llorens X, Macias M, Maiya P, et al. Pharmacokinetics and safety of caspofungin in neonates and infants less than 3 month of age. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:869–75.
26. Odio CM, Araya R, Pinto LE, et al. Caspofungin therapy of neonates with invasive candidiasis. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:1093–7.
27. Manzar S, Kamat M, Pyati S, et al. Caspofungin for refractory candidemia in neonates. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:282–3.
28. Smith PB, Steinbach WJ, Cotton CM, et al. Caspofungin for the treatment of azole resistant candidemia in a premature infant. *J Perinatol* 2007;27:127–9.
29. Cohen-Wolkowicz M, Benjamin DK, Jr, Piper L, et al. Safety and pharmacokinetics of multiple-dose anidulafungin in infants and neonates. *Clin Pharmacol Ther* 2011;89:702–7.
30. Walsh TJ, Karlsson MO, Driscoll T, et al. Pharmacokinetics and safety of intravenous voriconazole in children after single-or multiple-dose administration. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48 :2166–72.
31. Bruggemann RJ, van der Linden JW, Verwij PE, et al. Impact of therapeutic drug monitoring of voriconazole in a pediatric population. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30:533–4.
32. Smego RA, Perfect JR, Durack DT. Combined therapy with amphotericin B and 5-fluorocytosine for Candida meningitis. *Rev Infect Dis* 1984;6:791–801.
33. Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, et al. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the Infectious Disease Society of America (IDSA). *Clin Infect Dis* 2010;50:291–322.

Virusinfektioner i neonatalperioden

– kliniska symtom, diagnostik, prognos, profylax och behandling

Marie Studahl, Ilona Lewensohn Fuchs

Sammanfattning

Mer än hälften av alla gravida kvinnor bär på latenta infektioner eller har aktiva infektioner som kan vara potentiellt smittsamma för barnet. Dock kommer endast ca 1 % av alla barn som uppnått en månads ålder att ha drabbats av en infektion som kan inverka menligt på deras hälsa. För klinikern är det meningsfullt att söka efter infektioner då det finns konkreta åtgärder att erbjuda eller då det finns behov av en diagnos hos ett nyfött barn med oklar sjukdomsbild. Tidig viral diagnostik och behandling gör det möjligt att mildra eller förhindra allvarlig infektion. Möjligheter till profylax och behandling varierar mycket beroende på vilket infektiöst agens som är aktuellt. Denna översikt fokuserar på infektioner med cytomegalovirus (CMV), enterovirus herpes simplexvirus (HSV) och varicella zostervirus (VZV) i neonatalperioden.

Cytomegalovirus

Kongenital CMV-infektion är en av de vanligaste intrauterina infektionerna som kan ge upphov till bestående skador hos barnet. I Sverige ligger födelseprevalensen på 0,2–0,5 %. I studier från olika länder har man visat att 10–15 % av de kongenitalt infekterade barnen har symtom neonatalt. Barn med symtomgivande infektion i neonatalperioden har högst risk för framtida sequele. De vanligaste neurologiska skadorna utgörs av sensorineural hörselnedsättning, cerebral pares, mental retardation, autism och epilepsi. Behandlingsmöjligheterna vid den kongenitala infektionen begränsas starkt av att skadan inträffat redan i fosterlivet. Vid kongenital infektion kan i.v. ganciclovir övervägas, liksom till gruppen underburna barn med en postnatalt förvärvad CMV-infektion och en sepsislänkande bild. Bakgrundsdokumentation om cytomegalovirusinfektioner finns i en behandlingsrekommendation från Läkemedelsverket (2010).

Virologisk diagnostik

Diagnostik av CMV-infektion hos nyfödd före två veckors ålder

För att säkerställa en kongenital infektion måste prov tas på barnet före två veckors ålder. Därefter är det svårt att skilja en kongenital infektion från en postnatalt förvärvad infektion.

Diagnostiken bygger på påvisande av CMV i urin med PCR-diagnostik och/eller virusisolering (utförs endast vid ett fåtal laboratorier). Kompletterande analys med CMV DNA-detektion i blod och likvor är också av stort värde för

bedömning av infektionen och behandling (1-2). Utredningen av barnet bör kompletteras med en serologisk undersökning avseende CMV IgM och IgG-förekomst. Specifik CMV-IgM-aktivitet i serum är dock endast påvisbar i cirka 75–80 % av fallen (3). Förutom serologisk undersökning av barnets serum görs även samtidigt en serologisk undersökning av moderns prov från tidig graviditet parat med ett aktuellt prov från modern (IgM- och IgG-diagnostik). Om modern saknar antikroppsaktivitet är kongenital CMV-infektion mycket osannolik. Om IgG-antikroppsaktivitet påvisas kan aviditetstest vara av värde.

Diagnostik av CMV-infektion efter två veckors ålder

Från två veckors ålder är påvisande av CMV ej liktydigt med kongenital infektion eftersom barnet kan vara smittat vid födelsen eller via bröstmjolk. För att nå längre med diagnostiken kan påvisande av CMV DNA i PKU-prov vara av värde (4–6). PKU-prov tas rutinmässigt på tredje till femte levnadsdagen på alla barn födda i Sverige för diagnostik av metabola sjukdomar. Vårdnadshavarens skriftliga tillstånd liksom uppgift om moderns fullständiga personnummer och förlossningsklinik behövs för att PKU-provet ska kunna identifieras och användas för analys. Positivt fynd konfirmerar klinisk misstanke avseende kongenital infektion.

Behandling

Den största begränsningen med behandling av kongenital CMV efter födelsen är att CNS-skadan redan inträffat i fosterlivet. Screening av nyfödda kan utföras genom CMV-DNA-analys på urin, men har hittills inte bedömts vara aktuell i Sverige på grund av avsaknad av prognostiska markörer för neurologisk skada och avsaknad av effektiv profylax/behandling.

Behandling av maternell primär CMV-infektion

Antivirala läkemedel (ganciclovir, cidofovir, foscarnet) mot CMV har teratogen effekt på djur och rekommenderas inte under graviditet (7).

Oralt valaciclovir

En observationsstudie har publicerats där oralt valaciclovir, 2 g × 4 givits till gravida kvinnor vars foster konstaterats ha kongenital CMV-infektion och där man funnit misstänkt skada på ultraljud. De gravida kvinnorna behandlades i sju veckor (median) med start i graviditetsvecka 22–34. Man uppmätte terapeutiska koncentrationer av läkemedlet i fetalt och maternellt blod. Virusnivån minskade signifikant i fetalt

blod efter en till tolv veckors behandling (8). Ytterligare studier pågår (9–10).

Intravenöst humant immunglobulin och CMV-hyperimmunglobulin (HIG)

En icke-randomiserad studie, där CMV-HIG gavs till gravida med primär CMV-infektion, visade en association mellan givet HIG och lägre risk för kongenital infektion (11). Flera randomiserade studier pågår både i Europa och i USA där gravida kvinnor med primärinfektion i tidig graviditet behandlas med immunglobulin i.v. (9–10). Visentin et al., har publicerat en 1-årsuppföljning av kongenitalt infekterade barn vars mödrar haft en tidig primärinfektion under graviditeten. En grupp mödrar fick behandling med en dos CMV-HIG i.v. och jämfördes med en grupp som inte behandlades. Resultaten visade att 4/31 barn till behandlade mödrar och 16/37 barn till obehandlade mödrar hade neurologiska sekvele ($p < 0,01$) (12). I en retrospektiv observationsstudie från Tyskland, där CMV-HIG gavs till både gravida med primärinfektion och till fostret i amnionvätska/intraumbilikalit, noterades en tendens till mindre risk för CMV-transmission i behandlingsgruppen (13). Fler studier är nödvändiga.

Behandling av kongenital CMV-infektion efter födelsen

Intravenös ganciclovir

Farmakokinetiska studier på nyfödda med kongenital CMV-infektion har fastställt en säker dosering av i.v. ganciclovir. Virusmängden i urin minskade, men viruri återkom så snart terapin avslutats. En randomiserad, kontrollerad studie har publicerats, där 100 symtomatiska nyfödda randomiserades till ganciclovir 6 mg/kg \times 2 i 6 veckor eller ingen behandling. I studien var det hög andel ”dropouts” vilket försvårar tolkningen av resultaten. Man fann att ganciclovir-terapi motverkade försämring av hörseln hos barn med CNS-engagemang upp till 6 månaders ålder (14). De ganciclovir-behandlade hade snabbare normalisering av transaminaserna. Mer än hälften av barnen utvecklade måttlig till svår neutropeni vilket medförde dosjustering eller utsättande av preparatet i över hälften av fallen. Ingen påverkan på mortaliteten sågs med ganciclovirbehandling. I en uppföljande studie har de kongenitalt infekterade barnen undersökts avseende utvecklingsförsening. En antytt förbättrad psykomotorisk utveckling sågs i behandlingsgruppen vid sex och tolv månaders ålder (15).

Peroral valganciclovir

Ett flertal farmakokinetiska studier har publicerats där valganciclovir har administrerats i olika doser till nyfödda med kongenital CMV-infektion (16–18). Dosen valganciclovir 16 mg/kg \times 2 gav samma plasmakoncentrationer (AUC) som intravenöst ganciclovir i dosen 6 mg/kg \times 2 (7). Neutropeni var den vanligaste biverkningen. Ett flertal randomiserade studier pågår där man antingen jämför valganciclovir med placebo eller jämför olika behandlingstid för valganciclovir (9).

Behandling av postnatal CMV-infektion

De flesta infektioner är lindriga och ingen antiviral behandling ges, men underburna barn löper större risk att utveckla svår sepsis-liknande sjukdom, korioretinit och enterokolit (19). Behandling med i.v. ganciclovir har försöksvis prövats under två till sex veckors tid (20–21).

Enterovirus

Enterovirusinfektioner är vanliga och ger upphov till akuta infektioner av lindrig karaktär, oftast övre luftvägsinfektion med eller utan muskelvärk. Asymptomatisk infektion hos nyfödda är sannolikt vanligt förekommande men enterovirusinfektion kan leda till allvarlig systemisk sjukdom där symtomen liknar de vid bakteriell sepsis eller meningit (1). Mortaliteten varierar mellan 0–42 % i olika studier. Etablerad profylax eller behandling saknas, men immunglobulin respektive det antivirala preparatet pleconaril har prövats.

Kliniska symtom hos nyfödd

Subklinisk enterovirusinfektion är vanligt i befolkningen och kan även förekomma hos nyfödda (2). Allvarligast sjukt blir ett barn som smittas av en mor som själv insjuknar vid eller dagarna före barnets födelse. Moderns antikroppssvar har då inte hunnit komma igång och barnet får inget passivt skydd. Barnet kan insjukna inom den första sjukdomsveckan med en svår sepsisliknande bild, och underburenhet ökar risken för svår sjukdom.

Vid symtomgivande infektion utvecklar barnet feber, irritabilitet, trötthet med matningsvårigheter och hypotoni. Symtomen kan vara svåra att skilja från bakteriell sjukdom i initialskedet. Kräkningar, diarré, utspänd buk, konjunktivit eller makulopapulösa exantem är vanligt förekommande (1), men allvarliga specifika sjukdomstillstånd som till exempel myokardit, encefalit och hepatit förekommer också (3). Respiratoriska symtom förekommer mer sällan, och pneumoni som enda manifestation är ovanligt. Hos spädbarn kan blåsor uppträda i munnen, på handflator och fotsulor (*hand-foot-mouth disease*) samt i blöjregionen. Febern försvinner inom tre till fem dagar och symtomen går oftast i regress inom fyra till sju dagar (1,4).

Engagemang av centrala nervsystemet (CNS) med meningit, meningoencefalit eller encefalit är vanligt vid systemisk virusinfektion (3). Symtomen vid meningit är irritabilitet och matningssvårigheter, men buktande fontanell är mindre vanligt. Encefalit manifesterar sig med kramper, nedsatt vakenhet eller fokala neurologiska symtom.

Vid *sudden infant death syndrome* är enterovirus ett av de vanligaste virus som påvisats.

Virologisk diagnostik

Prov tas på barnet för att med hjälp av PCR-analys identifiera enterovirus-RNA i likvor, feces, svalgsekret, nasofarynxaspirat och serum (1, 5–6).

Virusodling (som endast utförs av ett fåtal laboratorier) kan, vid tillräcklig provmängd, utföras på likvor, faeces och prov från svalg efter positivt utfall i PCR-diagnostiken. Isolering av virus möjliggör att aktuell enterovirus typ kan

identifieras. Observera att virusisolering har 30–40% lägre sensitivitet än PCR (7).

Diagnostiken bör också kompletteras med ett serumprov från modern för serologisk diagnostik av eventuell enterovirusinfektion under graviditeten. En titer-jämförelse med prov på modern från tidig graviditet kan ge ytterligare stöd för diagnosen.

Övrig diagnostik

Vid misstanke om neonatal enterovirusinfektion görs lumbalpunktion för analys av celler, glukos, protein, laktat, bakteriologisk odling och analys av neurotrofa virus med PCR. Bakteriologiska odlingar tas även från blod och urin, och övriga odlingar från specifika lokaler där infektion kan misstänkas.

De vanligaste differentialdiagnoserna är bakteriell sepsis och/eller meningit och neonatal herpes simplexvirusinfektion.

Vid CNS-engagemang uppvisar likvor oftast mononukleär pleocytos med övervikt av lymfocyter, men dominans av polymorfnukleära celler återfinns hos upp till en tredjedel av patienterna (9). Celltalet varierar, men cirka 1 000 leukocyter $\times 10^6/L$ är vanligt. Spinala proteinet kan vara högt (2). Glukoskoncentrationen och glukoskvoten är oftast normala men kan vara sänkta (9).

Prognos

Prognosen är beroende av virustyp, de kliniska symtomen, tidpunkten för insjuknandet och gestationsålder. Riskfaktorer för allvarlig sjukdom är prematuritet, moder med virala symtom vid partus, symtom under den första levnadsveckan och att barnet saknar specifika antikroppar (överförda via placenta) (3). Vissa serotyper är associerade med högre mortalitet medan andra har ett mer benignt förlopp.

Sepsisliknande insjuknande, myokardit och hepatit (1, 3) är kliniska manifestationer med högre mortalitet. Ospecifikt insjuknande eller aseptisk meningit har oftast låg mortalitet (3). Mortaliteten i tidigare studier varierar mellan 0–42 % (10).

Det är ovanligt med resttillstånd efter genomgången enterovirusinfektion, men vid fulminant hepatit kan leverfunktionsnedsättning kvarstå (11). De flesta med myokardit tillfrisknar helt, men en mindre andel kan ha kvarstående nedsatt ventrikelfunktion, utveckla ventrikulära aneurysm, hjärtrytmrubbningar eller dilaterad kardiomyopati. Efter genomgången enterovirusmeningit eller encefalit finns resttillstånd som spasticitet, krampor och svårigheter med inlärning och språk beskrivna (10). Underburna barn som får enterovirusinfektion i CNS löper risk att utveckla periventrikulära cystor och vit hjärnsubstans-förlust.

Profylax

Antiviral profylax saknas. Profylaktiskt immunglobulin med höga nivåer av specifika neutraliserande antikroppar har försöksvis prövats, men profylaktisk effekt har inte kunnat visas (1, 12). Det finns även rapporter om gammaglobulinprofylax som givits vid exponering för nosokomial smitta (2).

Vid utbrott på neonatal- eller intensivvårdsavdelning, ska misstänkta fall vårdas på enkelrum och provtas. Kontakt med vårdhygien bör tas.

Gravid kvinna nära partus med misstänkt eller säkerställd enterovirusinfektion ska isoleras från andra gravida och nyfödda. Nyfött barn till mor med enterovirus ska observeras noggrant under första levnadsveckan.

Antiviral behandling

Ingen specifik antiviral terapi finns registrerad i Sverige.

Immunglobulin

Intravenöst immunglobulin (750 mg/kg kroppsvikt) har använts för behandling av symtomatiska nyfödda med varierande resultat (3,13). I den enda randomiserade kontrollerade studien (n=16) gavs i.v. immunglobulin till 9 nyfödda. Ingen signifikant skillnad noterades mellan grupperna som fick respektive inte fick i.v. immunglobulin vad gäller kliniska scores, antikropps nivåer eller grad av viremi eller viruri. Fem barn som fick i.v. immunglobulin med hög halt neutraliserande antikroppar hade snabbare regress av viremi och viruri (14).

Det saknas standardiserat intravenöst immunglobulin med avseende på neutraliserande antikroppsaktivitet mot de vanligaste enterovirustyperna.

Pleconaril

Preparatet är inte registrerat. Det finns endast begränsade data på behandling av nyfödda med enterovirusinfektion (1, 15,16). I en liten randomiserad, kontrollerad studie av nyfödda (tolv pleconaril, åtta placebo) kunde inte någon signifikant skillnad påvisas mellan de pleconarilbehandlade och placebogruppen vad gäller viruspersistens, symtom eller längd av sjukhusvistelse (17).

Herpes simplexvirus

Neonatal herpes orsakas oftast av HSV typ 2, men kan även orsakas av HSV typ 1. Barnet smittas oftast genom kontakt med infekterat genitalt sekret under partus, men även smitta postnatalt från personer i omgivningen kan resultera i neonatal infektion. Barnet riskerar att få svår HSV-infektion om överföring sker i neonatalperioden. I Sverige är incidensen 6–10/100 000 födda (1). Det nyfödda barnet insjuknar med disseminerad infektion med eller utan CNS-engagemang, enbart encefalit eller ”*Skin-Eye-Mouth Disease*” (SEM). Tidig viral diagnostik och behandling förbättrar prognosen. Diagnostiken bygger huvudsakligen på påvisande av HSV-DNA med PCR. Antiviral behandling är aciklovir 20 mg/kg $\times 3$ i.v. i 2–3 veckor, därefter suppressionsbehandling med p.o. aciklovir i 6 månader. Trots antiviral behandling får många barn neurologiska restsymtom i efterförloppet.

Kliniska symtom hos nyfödd

Neonatal herpesinfektion ska alltid misstänkas hos ett nyfött barn om det finns tecken på blåsor (förekommer dock endast i 50 % av fallen) liksom vid meningit, encefalit, krampor,

hepatit och vid negativa bakterieodlingar (2). Under första levnadsmånaden ska HSV-infektion också misstänkas om barnet har hypotermi eller feber, sepsisliknande sjukdom eller när analys av likvor visar mononukleär pleocytos (3). När hudlesioner förekommer kan de förväxlas med bullös impetigo, varicella zostervirusinfektion, enterovirusinfektion eller syfilisutslag.

Neonatal HSV-infektion indelas efter symtomatologi i nedanstående fyra grupper. Dessa skiljer sig åt prognostiskt och terapeutiskt.

Intrauterint förvärvad infektion

Barn med intrauterint förvärvad infektion uppvisar vid födseln symtom från huden (blåsor, ärrbildning), ögon (koriesit, mikroftalmi) och CNS (mikrocefali, hydrancefali) (2).

Disseminerad infektion

En fjärdedel av barnen med neonatal herpes har disseminerad infektion. Inkubationstiden är 5–11 dagar (4).

Barnet insjuknar under första levnadsveckan, oftast inte före 24 timmars ålder, men diagnosen kan vara fördröjd till andra levnadsveckan. Initiala symtom är irritabilitet och andningspåverkan med t.ex. takypné, grunting och episoder med apné. Hepatit, koagulopati och chock kan också förekomma. En tredjedel av barnen utvecklar inte hudlesioner (4,5) och insjuknandet kan likna det vid bakteriell sepsis. CNS-engagemang ses hos cirka hälften av barnen med disseminerad infektion.

Virus sprids hematogent och infektionen kan därför drabba många organ, till exempel binjuror, lever, CNS, larynx, trakea, lungor, esofagus, gastrointestinkanalen, mjälte, njurar, pankreas, hjärta, hud, ögon och mun.

Encefalit

Cirka en tredjedel av barnen med neonatal HSV-infektion har encefalit som enda manifestation. Inkubationstiden är mer än en vecka och barnet insjuknar vanligtvis andra eller tredje levnadsveckan, men upp till 4–6 veckors inkubationstid förekommer (4,6).

Symtomen kan vara fokala eller mer generella, och utgörs av kramper, feber, letargi, irritabilitet, tremor, matningssvårigheter, dålig temperaturkontroll eller instabil temperatur, buktande fontanell, och pyramidbanesyntom. Ungefär 60 % utvecklar typiska hudlesioner (6,7).

SEM (skin, eye, mouth-disease)

Infektion lokaliserad till hud och slemhinnor i mun och ögon kan initialt te sig mer godartad jämfört med encefalit och disseminerad infektion, men obehandlad SEM kan i upp till 70 % av fallen progrediera till encefalit eller disseminerad infektion (5). Vid SEM insjuknar barnen med symtom vid 7–10 dagars ålder. Utslagen på huden börjar ofta som erytem (1–2 mm stora) som sprider sig och flyter samman till större oregelbundna blåsor, ibland upp till 1 cm stora. Lesionerna på huden kan debutera på hjässan efter exempelvis en skalp-

elektrod, men kan också uppkomma var som helst på kroppen. Utslagen i munhålan kan förbli oupptäckta men en klassisk herpetisk gingivostomatit utvecklas inte hos nyfödda. Ögonkomplikationer i form av keratokonjunktivit kan förekomma liksom koriesit, katarakt eller näthinneavlossning (4).

Virologisk diagnostik

Neonatal infektion

Vid misstanke om neonatal HSV-infektion, oavsett klinisk bild, görs PCR-analys på prov från likvor, blod, konjunktiva, nasofarynx, svalg och blåssekret. Vid kombination av PCR-analys i blod och likvor påvisas HSV-DNA hos ca 90 % av nyfödda med encefalit (8). Vid SEM var 24 % även PCR-positiva i likvor (9). Kvantitativ PCR-diagnostik i samband med neonatal herpesvirus-infektion finns beskriven men betydelsen av en viss mängd virus-DNA för prognos eller behandlingstid är oklar.

För att karakterisera moderns herpesvirusinfektion (primär/reaktiverad; HSV-1/HSV-2) görs serologi på aktuellt serumprov och jämförs med prov från tidig graviditet. En jämförelse avseende IgG-antikropps-nivån görs också med barnets prov. IgM-diagnostik har inget värde för den neonatala infektionen då IgM-svaret är fördröjt eller helt uteblir (3). Vid negativa fynd och kvarstående klinisk misstanke bör förnyad virologisk utredning göras.

Övriga diagnostiska undersökningar

Kemiska analyser

Leverenzym, blodbild och kreatinin i blod bör undersökas. Lumbalpunktion bör utföras och visar vid encefalit oftast mononukleär cellstegring, lätt sänkt glukoskoncentration eller glukoskvot, förhöjt protein och ofta förekomst av erytrocyter. Cellfri likvor förekommer tidigt i förloppet.

Radiologiska undersökningar

CT eller ultraljud av hjärnan kan visa lokala eller multifokala parenkymförändringar, atrofi, ödem, och blödning involverande temporala, frontala, parietala och subkortikala delar av hjärnan (10–11). MR kan visa lesioner redan efter 2–3 dagar medan CT-förändringar oftast syns först efter 4–6 dagar (12). Vid disseminerad infektion kan radiologisk undersökning av lungorna visa diffust interstitiellt mönster som kan progrediera till hemorragisk pneumoni med pleuravätska.

Prognos

Disseminerad infektion har sämst prognos med 80 % mortalitet utan behandling. Med antiviral behandling har mortaliteten sjunkit till 30 %. Dödsorsakerna är intravaskulär koagulopati och HSV-pneumonit. Ogynnsamma prognostiska tecken är prematuritet, pneumonit och disseminerad intravaskulär koagulopati. Cirka 20 % får neurologiska resttillstånd (2).

Vid obehandlad encefalit är mortaliteten 50 %. Med antiviral behandling är mortaliteten 4 %, men över hälften av de överlevande barnen har någon grad av psykomotorisk retar-

dation med inlärningssvårigheter, ofta associerat med mikrocefali, hydranencefali, porencefali, cyster, spasticitet, korioretinit och blindhet (2,6).

Långtidsprognosen avseende neurologiska skador är något bättre för barn med encefalit orsakad av HSV-1 jämfört med HSV-2 (6,7).

Vid SEM är prognosen oftast god och dödsfall sällsynta. I tidigare studier, innan antiviral terapi fanns tillgänglig, upptäcktes neurologiska skador hos barn med SEM i upp till 30 % (5). Med antiviral behandling uppvisar de flesta barn normal utveckling 1 år efter insjuknandet.

De flesta barn (60–80%) med neonatal herpes får recidiverande blåsor under lång tid (månader–år), särskilt efter genomgången HSV-2 infektion (6,11,13).

Antiviral behandling

Tidigt insatt antiviral behandling vid neonatal herpes förbättrar prognosen (13).

Nyfödda med verifierad eller starkt misstänkt neonatal HSV-infektion ska behandlas empiriskt med aciklovir 20 mg/kg × 3 i.v. (14). Nyfödda tolererar aciklovir väl, men reversibel neutropeni är relativt vanligt (14). Doseringsintervallet kan behöva ökas hos underburna barn, beroende på kreatininclearance. Njurfunktion och blodstatus bör kontrolleras före behandlingsstart och följs under behandlingen.

Durationen av den antivirala behandlingen är minimum 14 dagar för SEM om CNS-engagemang uteslutits. För disseminerad infektion och vid encefalit är behandlingstiden 21 dagar.

Vid CNS-engagemang utförs lumbalpunktion med herpes PCR-analys innan antiviral terapi avslutas. Om herpes PCR-analysen utfaller positivt förlängs terapin till dess herpes simplex-DNA inte längre kan påvisas (4,9).

Antiviral suppressionsbehandling efter i.v. behandling

Oral suppressionsbehandling med aciklovir efter i.v. behandling för neonatal HSV-infektion har studerats avseende säkerhet och effektivitet (15–16), eftersom barn med neonatal HSV-infektion ofta har återkommande lesioner och man tidigare sett en association med neurologiska sena resttillstånd (11,13). I studien gavs aciklovir p.o. 300 mg/m² kroppsyta × 2–3 i 6 månader (16). Barn med SEM fick färre recidiv. Barn med CNS-engagemang kan ha fördel av förlängd terapi då de aciklovirbehandlade hade bättre neurologiskt status jämfört med placebogruppen efter 12 månader. Reversibel neutropeni var lika vanlig i behandlingsgruppen som i kontrollgruppen (16). Aciklovirresistenta infektioner finns beskrivna (11,15). Oral suspension av valaciklovir (ex tempore) till barn > 3 månader–11 år i doserna 10–20 mg/kg × 2–3 under 3–5 dagar har visats ge adekvata aciklovirkoncentrationer i blod och tolereras väl. Dosrekommendationer gavs inte till barn yngre än tre månader på grund av deras nedsatta njurclearance av aciklovir jämfört med äldre barn (17).

Behandling och profylax av kutana recidiv

Vid kutana recidiv används aciklovir per oralt 10–20 mg/kg × 3 under en till två veckors tid. Tre eller fler kutana reci-

div under första halvåret efter insjuknande är associerat med neurologiska sekvele (13). Om frekventa kutana recidiv förekommer kan peroral suppressionsbehandling bli aktuellt i form av aciklovir 10–15 mg/kg × 2.

Varicella zostervirus (VZV)

Vattkoppor i neonatalperioden är ovanligt. Få kvinnor uppvuxna i Sverige är mottagliga för vattkoppsinfektion medan individer uppvuxna i subtropiskt eller tropiskt klimat kan vara mottagliga i högre utsträckning. Om en gravid kvinna insjuknar med vattkoppor under graviditeten finns risk för hematogen överföring till fostret, men med mycket låg risk för fosterskada. Om en gravid kvinna insjuknar med vattkoppor kring partus finns risk för hematogen överföring med perinatal infektion som följd och barnet riskerar att få en allvarlig varicellainfektion. Postnatal infektion hos fullgångna barn där smittan överförts via luftvägarna är oftast godartad. För att förhindra insjuknande och mildra eventuell infektion ska varicella zosterimmunglobulin (VZIG), och i vissa fall även aciklovir, ges till barn som riskerar att få allvarlig infektion. Inför beslut om behandling av neonatal VZV tas hänsyn till gestationsålder, om varicella zosterimmunglobulin (VZIG) givits och om infektionen förvärvats i fosterlivet eller postnalt.

Kongenitalt förvärvad infektion – barnet insjuknar med varicella i fosterlivet

Vid vattkoppsinfektion hos en gravid kvinna kan intrauterin infektion inträffa oavsett hur lindrig eller allvarlig den maternella infektionen är eftersom den kongenitala infektionen är ett resultat av maternell viremi. I majoriteten av fallen förlöper den kongenitala infektionen utan komplikationer och barnet är symtomfritt vid födelsen. Överföringsrisken av VZV till fostret ökar med graviditetstid och anges till mellan 0–50 % (1,2).

I mycket sällsynta fall (cirka 1/100 000 födda) föds barnet med kongenitalt varicellasyndrom. Barnet kan då uppvisa ett eller flera av följande symtom: låg födelsevikt, hudlesioner som följer dermatom och kan efterlämna ärr, ögonsjukdom (katarakt, korioretinit, mikroftalmi), mikrocefali eller kortikal atrofi samt missbildningar av extremiteter, till exempel hypoplastiska förändringar, klumpfot och muskelatrofi (3).

Risken för kongenitalt varicellasyndrom i de fall den gravida kvinnan får vattkoppor under de första 20 graviditetsveckorna uppskattas till 1–2 %, med lägst risk före vecka 13 (4). Risken efter vecka 20 är också ringa (3).

Kongenitalt förvärvad infektion – barnet insjuknar med varicella efter partus

Vid vattkoppsinfektion hos en gravid kvinna som inträffar kring tiden för partus finns risk för hematogen spridning till barnet. Inkubationstiden är kortare än vid luftburen smitta och barnet insjuknar vanligen 9–15 dagar efter den dag modern debuterade med vattkoppsutslag (5).

Barn som riskerar att få allvarlig infektion är de barn vars mor insjuknat 4–5 dagar före till två dagar efter partus, eftersom maternella antikroppar inte hunnit bildas och föras över till barnet (1,6,7).

Nyfödda underburna barn (födda vecka 28–36) som utsatts för vattkoppsmitta intrauterint eller postnatalt och vars moder är seronegativ kan också få en allvarlig infektion.

Nyfödda gravt underburna barn (födda före vecka 28) som utsatts för vattkoppsmitta intrauterint eller postnatalt riskerar att få allvarlig infektion oavsett moderns serostatus. Barnet har vanligen otillräckligt skydd på grund av att maternella antikroppar endast har överförts i begränsad omfattning och barnet har ett omoget immunförsvar (8).

Nyfödda fullgångna barn vars mor är seronegativ och vattkoppsinkuberad de sista tre veckorna före partus löper risk att insjukna.

Fullgångna barn som har fått varicella zosterimmunglobulin (VZIG) får oftast en lindrig infektion. Om VZIG givits kan inkubationstiden bli förlängd (upp till 28 dagar) (3).

Postnatalt förvärvad infektion

Barnet kan smittas via luftvägarna från en person i omgivningen och insjuknar då tidigast vid 10 dagars ålder (inkubationstid 10–21 dagar). Förloppet är oftast okomplicerat. Ett barn vars mor inte haft vattkoppor löper större risk att insjukna. Om modern haft varicella tidigare har antikroppar från modern överförts via placenta och barnet insjuknar inte, eller får endast lindriga symtom. Det går dock inte att ange hur länge barnet är skyddat eftersom det beror på moderns antikropps nivå och mängden överförda maternella antikroppar.

Gravt underburna barn (födda före vecka 28 eller vikt < 1 000 g) löper sannolikt stor risk att få allvarlig sjukdom då de vanligen har ett otillräckligt skydd även om modern haft varicella och även ett omoget immunförsvar.

Virologisk diagnostik

Maternell infektion – immunitet

Moderns varicellainfektion kan i de flesta fall diagnostiseras kliniskt. I oklara fall kan serologisk analys av IgM- och IgG-antikroppar utföras. Diagnostiken bör också kompletteras med prov taget från bläsekret för påvisande av varicella-DNA med PCR-teknik (9). Om frågeställningen gäller varicellaimmunitet kan ofta frysbevarat serum från tidig graviditet som tagits för immunitetsbedömning av rubella användas.

Fosterinfektion

Om fosterinfektion misstänks bör prov tas från amnionvätska, och PCR-analys för påvisande av VZV-DNA utföras. Eventuell amniocentes bör inte utföras innan moderns vattkoppsinfektion läkt ut. Negativt PCR-resultat utesluter inte infektion men korrelerar till friskt barn. Om positivt PCR-resultat erhålls indikerar det att fostret kan ha infekterats men fyndet korrelerar ej till skada (9).

Neonatal infektion

Varicella i neonatalperioden kan oftast diagnostiseras kliniskt. Vid behov kan diagnosen verifieras med IgM-serologi i serum kompletterat med VZV-DNA-analys i serum och från eventuella blåsor.

Prognos

Kongenital infektion

Barn som infekteras kongenitalt och föds utan symtom på varicella zostervirusinfektion utvecklas normalt. Barn som föds med kongenitalt varicellasyndrom riskerar att utveckla psykomotorisk retardation och neurologiska skador i hög utsträckning. Dödligheten är hög under de första levnads-månaderna.

Perinatal infektion

Innan VZIG eller aciklovir fanns tillgängligt kunde mortaliteten vara upp till 30 % för barn vars mödrar insjuknat med varicella 4–5 dagar före till två dagar efter partus (6). Med profylax (VZIG och i vissa fall aciklovir) given direkt efter partus eller efter exponering har dödligheten reducerats betydligt (1), men enstaka fatala fall förekommer. Underburna barn löper större risk för allvarlig sjukdom och död.

Postnatal infektion

Majoriteten får lindrig infektion utan komplikationer. Fullgångna barn utan immunbrist som får allvarlig varicella har god prognos om tidig aciklovirbehandling ges.

Profylax

Profylax mot perinatal varicella – VZIG och aciklovir

Randomiserade, kontrollerade studier på profylax mot kongenital varicella och allvarlig neonatal varicella saknas och kommer sannolikt inte att kunna utföras då tillstånden är ovanliga.

VZIG mildrar infektionen och förebygger infektion hos en stor andel men förhindrar inte insjuknande (1,7,10,11). VZIG ges till barn som är exponerade för varicella och som riskerar att få allvarlig infektion. VZIG ska ges snarast efter partus eller exponering men kan mildra sjukdomen även om det ges senare (12). I vissa fall har både VZIG och aciklovirprofylax givits med god skyddseffekt (13). VZIG förlänger inkubationstiden upp till 28 dagar (3).

VZIG Varicellon 1 mL i.m. ska ges omedelbart postpartum eller efter exponering till

- Nyfött barn (fullgånget eller underburet), vars mor insjuknat med vattkoppor en vecka före till en vecka efter partus. Om VZIG blivit fördröjt kan dessutom aciklovirprofylax ges i dosen 10 mg/kg × 4 p.o i 14 dagar.
- Nyfött barn vars mor är seronegativ och vattkoppsinkuberad de sista tre veckorna före partus.
- Nyfött underburet barn (fött före vecka < 36) som utsatts för vattkoppsmitta intrauterint eller postnatalt och vars moder är seronegativ. Om barnet är gravt underburet (född före vecka 28 och/eller födelsevikt < 1 000 g) ges även aciklovirprofylax 10 mg/kg × 4 p.o. i 14 dagar oavsett moderns immunstatus.

Antiviral behandling till nyfött barn

Ta ställning till om det kan röra sig om en perinatal infektion (modern insjuknat med vattkoppor kring partus) eller en postnatal infektion (barnet smittats luftburet). Bedöm bar-

nets immunstatus (immunsupprimerad eller inte), moderns serostatus, gestationsålder, ålder, födelsevikt och ta reda på om barnet fått VZIG eller inte.

Behandling med aciklovir 20 mg/kg × 3 i.v. bör ges till barn som har svår varicella och till barn som insjuknar och som riskerar att få allvarlig infektion, se ovan.

Peroral aciklovir 20 mg/kg × 4 i 5 dagar övervägs vid lindrig infektion hos nyfödda, fullgångna barn som fått VZIG (kongenitalt smittade) omedelbart efter partus och kan även övervägas till postnatalt infekterade där modern är seronegativ.

Referenser CMV

1. Stagno S, Britt W. Cytomegalovirus infections. In *Infectious diseases of the foetus and newborn infant 7th edition* eds. Remington JS, Klein JO, Wilson CB, Nitzet V, Maldonado YA. Philadelphia: W B Saunders Company 2007:739-81.
2. De Vries JJ, van der Eijk AA, Wolthers KC, et al. Real-time PCR versus viral culture on urine as a gold standard in the diagnosis of congenital cytomegalovirus infection. *J Clin Virol* 2012; 53: 167-70.
3. Revello MG, Zavattoni M, Baldanti F, et al. Diagnostic and prognostic value of human cytomegalovirus load and IgM antibody in blood of congenitally infected newborns. *J Clin Virol* 1999; 14: 57-66 .
4. Barbi M, Binda S, Caroppo S. Diagnosis of congenital CMV infection via dried blood spots. *Rev Med Virol* 2006; 16: 385-92.
5. Malm G, Engman ML, Engstrom L, et al. Congenital cytomegalovirus prevalence in newborns and the impact on hearing deficit. *Scand J Infect Dis* 2008; 40: 935-42.
6. Karltorp E, Hellström S, Lewensohn-Fuchs I, et al. Congenital cytomegalovirus infection- a common cause of hearing loss of unknown aetiology. *Acta Paediatr* 2012; 101: e357-62.
7. Marshall BC, Koch WC. Antivirals for cytomegalovirus infection in neonates and infants: focus on pharmacokinetics, formulations, dosing, and adverse events. *Paediatr Drugs* 2009; 11: 309-21.
8. Jacquemard F, Yamamoto M, Costa JM, et al. Maternal administration of valganciclovir in symptomatic intrauterine cytomegalovirus infection. *BJOG* 2007; 114: 1113-21.
9. www.clinicaltrials.gov
10. www.ecci.ac.uk
11. Nigro G, Adler SP, La Torre T, et al. Congenital cytomegalovirus collaborating Group. Passive immunization during pregnancy for congenital cytomegalovirus infection. *N Engl J Med* 2005; 353: 1350-62.
12. Visentin S, Manara R, Milanese L, et al. Early primary cytomegalovirus infection in pregnancy: maternal hyperimmunoglobulin therapy improves outcome among infants at 1 year of age. *Clin Infect Dis* 2012; 55: 497-503.
13. Buxmann H, Stackelberg OM, Schlösser RL, et al. Use of cytomegalovirus hyperimmunoglobulin for prevention of congenital cytomegalovirus disease: a retrospective analysis. *J Perinat Med* 2012; 40: 439-46
14. Kimberlin DW, Lin CY, Sanchez PJ, et al. Effect of ganciclovir therapy on hearing in symptomatic congenital cytomegalovirus disease involving the central nervous system: a randomized, controlled trial. *J Pediatr* 2003; 143: 16-25.
15. Oliver SE, Cloud GA, Sanchez PJ, et al. Neurodevelopmental outcomes following ganciclovir therapy in symptomatic congenital cytomegalovirus infections involving the central nervous system. *J Clin Virol* 2009; 46 Suppl 4:S22-6.
16. Lombardi G, Garofoli F, Villani P, et al. Oral valganciclovir treatment in newborns with symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2009; 28: 1465-70.
17. Schulzke S, Bühner C. Valganciclovir for treatment of congenital cytomegalovirus infection. *Eur J Pediatr* 2006;165: 575-6.
18. Kimberlin DW, Acosta EP, Sanchez PJ et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic assessment of oral valganciclovir in the treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus disease. *J Infect Dis* 2008; 197: 836-45.
19. Lombardi G, Garofoli F, Manzoni P, et al. Breast milk-acquired cytomegalovirus infection in very low birth weight infants. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012; 25 Suppl 3: 57-62.
20. Hamprecht K, Maschmann J, Jahn G, et al. Cytomegalovirus transmission to preterm infants during lactation. *J Clin Virol* 2008; 41: 198-205.
21. Fischer C, Meylan P, Bickle Graz M, et al. Severe postnatally acquired cytomegalovirus infection presenting with colitis, pneumonitis and septis-like syndrome in an extremely low birthweight infant. *Neonatology* 2010; 97: 339-45

Referenser enterovirus

1. Abzug MJ. Presentation, diagnosis and management of enterovirus infections in neonates. *Pediatr Drugs* 2004; 6:1-10.
2. Cherry J and Krogstad P. Enterovirus and Parechovirus infections. In Remington JS, Klein JO, Wilson CB, Nitzet V and Maldonado Y, eds. *Infectious diseases of the fetus and newborn infant 7th ed.* Elsevier Saunders. Philadelphia 2011 pp 756-799.
3. Lin TY, Kao HT, Hsieh SH, et al. Neonatal enterovirus infections: emphasis on risk factors of severe and fatal infections. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:889-94.
4. Khetsuriani N, Lamonte A, Oberste MS, et al. Neonatal enterovirus infections reported to the national enterovirus surveillance system in the United States, 1983-2003. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:889-93
5. Rotbart HA, Ahmed A, Hickey S, et al. Diagnosis of enterovirus infection by polymerase chain reaction of multiple specimen types. *Pediatr Infect Dis J* 1997 16: 409-11.
6. Rittichier KR, Bryan PA, Bassett KE, et al. Diagnosis and outcomes of enterovirus infections in young infants. *Pediatr Infect Dis J.* 2005;24:546-50.
7. Abzug MJ, Loeffelholz M, Rotbart HA. Diagnosis of neonatal enterovirus infection by polymerase chain reaction. *J Pediatr* 1995; 126: 447-50.
9. Eiliard T, Kyllerman M, Wennerblom I, et al. An outbreak of coxsackie virus type B2 among neonates in an obstetrical ward. *Acta Paediatr Scand* 1974; 63: 103-7.
10. Tebruegge M, Curtis N. Enterovirus infections in neonates. *Semin Fetal Neonatal Med* 2009; 14:222-7.
11. Abzug MJ. Prognosis for neonates with enterovirus hepatitis and coagulopathy. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 758-63.
12. Nagington J, Gandy G, Walker J, et al. Use of normal immunoglobulin in an echovirus 11 outbreak in a special-care baby unit. *Lancet* 1983;2:443-6.
13. Johnston JM, Overall JC Jr. Intravenous immunoglobulin in disseminated neonatal echovirus 11 infection. *Pediatr Infect Dis J* 1989; 8: 254 - 6.
14. Abzug MJ, Keyserling HL, Lee ML, et al. Neonatal enterovirus infection: virology, serology, and effects of intravenous immune globulin. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 1201-6.
15. Bryant PA, Tingay D, Dargaville PA, et al. Neonatal coxsackie B virus infection - a treatable disease? *Eur J Pediatr* 2004;163:223-8.
16. Nowak-Wegrzyn A, Phipatanakul W, Winkelstein JA, et al. Successful treatment of enterovirus infection with the use of pleconaril in 2 infants with severe combined immunodeficiency. *Clin Infect Dis* 2001;32:E13-4.
17. Abzug MJ, Cloud G, Bradley J, et al. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. Double, blind, placebo-controlled trial of pleconaril in infants with enterovirus meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22:335-41.

Referenser HSV

1. Forsgren M. Genital herpes simplex virus infection and incidence of neonatal disease in Sweden. *Scand J Infect Dis Suppl* 1990; 69: 37-41
2. Arvin AM, Whitley RJ, Gutierrez KM. Herpes simplex virus infections. In *Infectious diseases of the fetus and newborn infant 7th edition* eds. Remington JS, Klein JO, Wilson CB, Nitzet V, Maldonado YA. Philadelphia: W B Saunders Company 2007:813-833.
3. Berardi A, Lugli L, Rossi C, et al. Neonatal herpes simplex virus. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011; 24 Suppl 1: 88-90
4. Kimberlin DW, Lin CY, Jacobs RF, et al. Natural history of neonatal herpes simplex virus infections in the acyclovir era. *Pediatrics* 2001; 108: 223-9.
5. Whitley RJ, Corey L, Arvin A, et al. Changing presentation of herpes simplex virus infection in neonates. *J Infect Dis* 1988 158: 109-16
6. Malm G, Forsgren M, el Azazi M, et al. A follow-up study of children with neonatal herpes simplex virus infections with particular regard to late nervous disturbances. *Acta Paediatr Scand* 1991; 80: 226-34.
7. Corey L, Whitley RJ, Stone EF, et al. Difference between herpes simplex virus type 1 and type 2 neonatal encephalitis in neurological outcome. *Lancet* 1988; 1:1-4.
8. Malm G, Forsgren M. Neonatal herpes simplex virus infections: HSV DNA in cerebrospinal fluid and serum. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999; 81:F24-9.
9. Kimberlin DW, Lakeman FD, Arvin AM, et al. Application of the polymerase chain reaction to the diagnosis and management of neonatal herpes simplex virus disease. *J Infect Dis* 1996; 174: 1162-7.
10. Toth C, Harder S, Yager J. Neonatal herpes encephalitis: a case series and review of clinical presentation. *Can J Neurol Sci* 2003; 30: 36-40
11. Kimberlin DW. Neonatal herpes simplex infection. *Clin Microbiol Rev* 2004; 17: 1-13.

12. Vossough A, Zimmerman RA, Bilaniuk LT, et al. Imaging findings of neonatal herpes simplex virus type 2 encephalitis. *Neuroradiology* 2008; 50: 355-66.
13. Whitley R, Arvin A, Prober C, et al. Predictors of morbidity and mortality in neonates with herpes simplex virus infections. The National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. *N Engl J Med* 1991; 324: 450-4.
14. Kimberlin DW, Lin CY, Jacobs RF, et al. Safety and efficacy of high-dose intravenous acyclovir in the management of neonatal herpes simplex virus infections. *Pediatrics* 2001; 108: 230-8.
15. Kimberlin D, Powell D, Gruber W, et al. Administration of oral acyclovir suppressive therapy after neonatal herpes simplex virus disease limited to the skin, eyes and mouth: results of a phase I/II trial. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15: 247-54.
16. Kimberlin DW, Whitley RJ, Wan W, et al. Oral acyclovir suppression and neurodevelopment after neonatal herpes. *N Engl J Med* 2011; 365: 1284-92.
17. Kimberlin DW, Jacobs FR, Weller S, et al. Pharmacokinetics and safety of extemporaneously compounded valacyclovir oral suspension in pediatric patients from 1 month through 11 years of age. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 221-8.

Referenser varicella zostervirus

1. Miller E, Cradock-Watson JE, Ridehalgh MK. Outcome in newborn babies given anti-varicella-zoster immunoglobulin after perinatal maternal infection with varicella-zoster virus. *Lancet* 1989; 2:371-3
2. Paryani SG, Arvin AM. Intrauterine infection with varicella zoster virus after maternal varicella. *N Engl J Med* 1986; 314:1542-6.
3. Tan MP, Koren G. Chickenpox in pregnancy: revisited. *Reprod Toxicol* 2006;21: 410-20.

4. Enders G, Miller E, Cradock-Watson J, et al. Consequences of varicella and herpes zoster in pregnancy: prospective study of 1739 cases. *Lancet* 1994;343:1548-51.
5. Lamont RF, Sobel JD, Carrington D, et al. Varicella-zoster virus (chickenpox) infection in pregnancy. *BJOG* 2011; 118: 1155-62
6. Meyers J. Congenital varicella in term infants: risk reconsidered. *J Infect Dis* 1974; 129: 215-7.
7. Hanngren K, Grandien M, Granström G. Effect of zoster immunoglobulin for varicella prophylaxis in the newborn. *Scand J Infect Dis* 1985; 17: 343-7.
8. Marin M, Güris D, Chaves SS, et al. Advisory Committee on Immunization Practices, Center for Disease and Prevention Control (CDC). Prevention of varicella: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices MMWR Recomm Rep 2007; 56: 1-40.
9. Mendelson E, Aboudy Y, Smetana Z, et al. Laboratory assessment and diagnosis of congenital viral infections: Rubella, cytomegalovirus (CMV), varicella-zoster virus (VZV), herpes simplex virus (HSV) parvovirus B19 and human immunodeficiency virus (HIV). *Reprod Toxicol* 2006;21: 350-382.
10. Reynolds L, Struik S, Nadel S. Neonatal varicella: varicella zoster immunoglobulin (VZIG) does not prevent disease. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1999 ; 81:F69-70.
11. Tebruegge M, Pantazidou A, Curtis N. Towards evidence based medicine for paediatricians. How effective is varicella-zoster immunoglobulin (VZIG) in preventing chickenpox in neonates following perinatal exposure? *Arch Dis Child* 2009; 94: 559-61.
12. Center for Disease Control and Prevention (CDC). FDA approval of an extended period for administering VariZIG for postexposure prophylaxis of varicella. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2012; 61: 212.
13. Huang YC, Lin TY, Lin YJ, et al. Prophylaxis of intravenous immunoglobulin and acyclovir in perinatal varicella. *Eur J Pediatr* 2001; 160: 91-4.

Samtliga nummer av Information från Läkemedelsverket
2001–2013 finns på
www.lakemedelsverket.se



Grundläggande principer för antibiotikaval – effekt, risk för resistensutveckling, kombinationsbehandling

Mats Kalin

Sammanfattning

Antibiotika tillhör våra viktigaste läkemedel. Sen flera år utgör resistensutveckling ett hot mot tillgången på effektiva antibiotika, men denna utveckling kan motverkas med klok användning. Antibiotika är riktade mot specifika receptorer på bakterier. För effektiv avdödning krävs adekvat koncentration av antibiotikamolekyler för tillräcklig interaktion med målmolekyler på bakterierna. I blod föreligger jämvikt mellan fri och proteinbunden fraktion av antibiotika. Fördelningen är mycket olika för olika preparat, men det är bara den fria fraktionen som har bakteriedödande effekt. Den fria koncentrationen i serum är identisk med den fria fraktionen extracellulärt där man vid de flesta typerna av infektioner finner bakterierna. Många antibakteriella preparat uppnår hög koncentration intracellulärt, vilket är av vikt vid infektioner med intracellulära patogener. Elimination av läkemedel kan vara mycket olikartad med olika kombinationer av utsöndring via urin och feces med eller utan föregående metabolism. För den antibakteriella och kliniska effekten har det avgörande betydelse hur antibiotika doseras och även risken för resistensutveckling kan minimeras med en optimerad dosering. Antibiotika kan delas upp i två huvudgrupper – de som utövar koncentrationsberoende avdödning där hög toppkoncentration är den viktigaste effektparametern och de som karakteriseras av tidsberoende avdödning där tid över MIC är avgörande. I den första gruppen ingår framför allt aminoglykosider och kinoloner, i den andra betalaktamantibiotika. Övriga antibakteriella substanser utövar oftast huvudsakligen tidsberoende avdödning. Antibiotikabehandling kan ofta göras kort, vilket reducerar riskerna för biverkningar och resistensutveckling. Användning av flera antibiotikapreparat samtidigt kan vara indicerat vid infektion med flera agens, säkerställd kliniskt signifikant synergism, osäkerhet om resistensläge samt vid mycket allvarliga infektioner.

Inledning

Framtagandet av antibiotika på 1930- och 40-talet utgör ett av den medicinska forskningens största framsteg (1,2). Hittills har vi kunnat förlita oss på att nya antibiotikapreparat utvecklas och marknadsförs med minst samma takt som äldre preparat blir mindre användbara på grund av resistensutveckling. Idag är den balansen sedan flera år bruten. Vetenskapsområdet hinner inte med att kompensera för bakteriernas utveckling och spridning av resistens. Utvecklingen innebär att nya preparat riskerar att snabbt tas ur bruk på grund av resistensutveckling eller att användas mycket sparsamt på grund av risk för snabb resistensutveckling. De ekonomiska vinsterna på nya antibiotikapreparat blir för små för att utveckling av nya antibakteriella preparat ska vara lönsam för läkemedelsföretagen.

Resistensutveckling

Så fort ett nytt preparat lanserats har resistens utvecklats hos vissa bakterier (3–5). Det är inte bara de sjukdomsframkallande bakterierna som påverkas vid antibiotikabehandling. Biljontals bakterieceller i kroppens normalflora i framför allt gastrointestinalkanalen exponeras. Ofta ligger koncentrationerna i gastrointestinalkanalen nära den minsta koncentrationerna som behövs för att påverka tillväxten av bakterierna, vilket ger hög risk för resistensutveckling. Många av de vanligaste sjukdomsframkallande bakterierna har en generationstid på cirka 20 minuter. På ett dygn blir en enda bakterie 7 miljarder. Om en slumpmässig förändring av bakteriens genmaterial vid någon av alla celldelningarna ger upphov till en bakteriecell med ökad motståndskraft mot det givna antibiotikapreparatet kommer denna bakterie vid fortsatt antibiotikaexponering ha ökad möjlighet till förökning på bekostnad av mer antibiotikakänsliga. Varje antibiotikados innebär således risk för uppkomst av resistens.

Antibiotikabehandling medför också risk för selektion av mer resistent bakterier i en population med varierande grad av känslighet. Infektioner med resistent bakteriekloner eller med bakteriespecies med höggradig naturlig resistens blir därför allt vanligare. Vidare spridning av sådana kloner är vanlig både inom och utanför sjukhus. Detta har varit fallet med till exempel pneumokocker, multiresistenta *Staphylococcus aureus* och många gramnegativa bakterier. Även spridning från djur som behandlats med antibiotika, oftast i tillväxtfrämjande syfte, förekommer. För att komplicera situationen ytterligare förekommer ett mycket extensivt utbyte av genetiskt material mellan olika bakterier. Uppkomst av en resistensgen hos en bakterie i normalfloran innebär således risk för senare spridning till potentiellt patogena bakterier.

Farmakokinetik

Antibiotikabehandling syftar till att avdöda bakterier eller hämma deras tillväxt på ett sådant sätt att den sjukdom de är orsak till får ett mer godartat förlopp. Vid till exempel enterit orsakad av *Salmonella* eller *Campylobacter* eller vid hemolytiskt uremiskt syndrom orsakat av *E.coli* har antibiotika inte någon sådan positiv effekt på sjukdomsförloppet och ska inte användas. Vid bakteriell meningit och svår sepsis är å andra sidan effekten av snabbt insatt adekvat antibakteriell behandling helt avgörande för att kunna vända ett allvarligt förlopp (6).

Antimikrobiella substanser är precis som andra verkliga ämnen oftast riktade mot identifierade specifika receptorer för att åstadkomma avsedd effekt. Skillnaden är att receptorerna finns på mikroorganismer där man i idealfallet inte har någon interaktion med receptorer på humana celler. Sådan korsreaktivitet förekommer dock ofta och kan vara orsak till biverkningar.

Avgörande för effektiv avdödning är tillräcklig koncentration av antibiotikamolekyler för att åstadkomma tillfredsställande interaktion med målmolekyler på de sjukdomsframkallande bakterierna. Efter oral, intramuskulär, intravenös eller rektal administration erhålls en koncentration i blodet där det föreligger en jämvikt mellan en fri och en proteinbunden del (Figur 1). Den fraktion som är proteinbunden är mycket olika för olika antibakteriella substanser, från enstaka procent till närmare hundra procent, men det är bara den fria fraktionen som har bakterieavdödande effekt (7,8). Den proteinbundna fraktionen kan ibland bidra till förlängd halveringstid, men oftast är hög proteinbindning en nackdel.

Den fria koncentrationen av antibiotikum i serum är identisk med den fria fraktionen extracellulärt, där det också är en jämvikt med proteinbunden substans. Den fria koncentrationen i plasma vid bakteriemi och extracellulärt vid olika fokala infektioner är oftast avgörande för bakteriell avdödning eftersom invaderande bakterier oftast finns i blod eller extracellulärvätska. Det gäller stafylokocker, olika typer av streptokocker, pneumokocker, gramnegativa bakterier som *E.coli*, *Klebsiella* och *Pseudomonas*. Många antibakteriella preparat penetrerar humana celler och uppnår hög koncentration intracellulärt. Vid infektion med bakterier som finns intracellulärt som tuberkelbaciller, *Legionella*, *Klamydia* och *Salmonella* är hög intracellulär koncentration förstås av avgörande betydelse. Ibland framhävs ”hög vävnadskoncentration” i sig som något positivt med ett preparat, men oftast står detta för hög intracellulär koncentration, vilket alltså vid de flesta typer av infektioner är en nackdel. Koncentrationen av antibiotika extracellulärt kan vara mycket olika hos olika patienter vid allvarliga infektioner beroende på att både distributionsvolym och eliminationshastighet kan variera mycket påtagligt. Vid allvarliga septiska infektioner rekommenderas därför initialt hög dosering och därefter omprövning av doserna.

En del infektioner förekommer i speciellt svårpenetrerade foci. Vid till exempel CNS-infektioner är graden av diffusion över blod-hjärnbarriären avgörande för möjligheterna att

uppnå tillfredsställande koncentration i infektionsfokus. Här finns en stor variation mellan olika preparat.

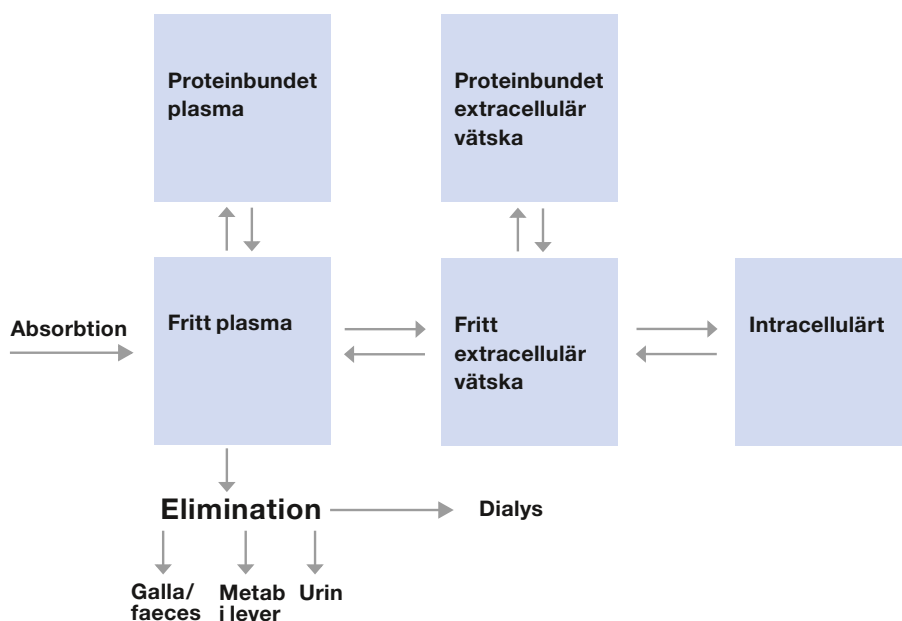
Elimination av läkemedel kan vara mycket olikartad med olika kombinationer av utsöndring via urin och/eller feces med eller utan flera steg av metabolism dessförinnan. Summan av detta ger en halveringstid för den ursprungliga substansen och för eventuellt antibakteriellt aktiva metaboliter, vilken är av betydelse för potentialen för framgångsrik behandling.

Farmakodynamik

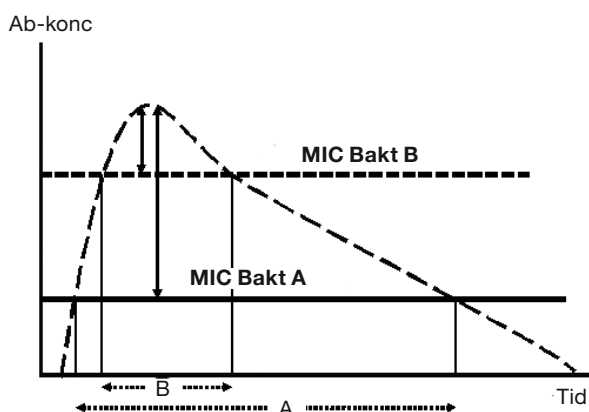
Under de senaste 20 åren har det blivit klart att det har avgörande betydelse hur antibiotika doseras för att åstadkomma en maximal avdödning av infekterande bakterier (7,8). Även risken för resistensutveckling av sjukdomsframkallande bakterier kan minimeras med en optimerad dosering (7,5,9).

Antibiotika kan delas upp i två huvudgrupper – de som utövar koncentrationsberoende avdödning av bakterier och de som karakteriseras av tidsberoende avdödning (Figur 2). Aminoglykosider är det tydligaste exemplet på den första gruppen. Dessa preparat har generellt en mycket snabb baktericid effekt, men dessutom påverkas avdödningen så att den blir snabbare ju högre toppkoncentrationen i infektionsfokus är i förhållande till den minsta hämmande koncentrationen (MIC) av den sjukdomsframkallande bakterien (Figur 2; 5,7,8). Det är alltså viktigt att dosera aminoglykosider så att en maximal koncentration erhålls så snabbt som möjligt. Det som begränsar vilken dos man kan ge är biverkningar, som med aminoglykosider är tydligt dosberoende (10,11). Den maximala koncentrationen är inte avgörande för biverkningsrisken, utan viktigast är låg koncentration mellan doserna, så att substansen kan elimineras från framför allt celler i njure och inneröra. De här kunskaperna har medfört att man numera företrädesvis doserar aminoglykosider en gång per dygn med maximal dos med hänsyn tagen till toxicitetsrisken.

Figur 1. Distribution av antibiotika i olika compartments i kroppen efter systemisk tillförsel.



Figur 2. Schematisk illustration av effektparametrar för antibiotika med koncentrationsberoende (lodräta heldragna pilar) respektive tidsberoende (prickade vågräta pilar) avdödning av bakterierna A med lägre och B med högre MIC.



Under senare år har aminoglykosider ofta givits som en första maximal dos för att snabbt reducera mängden bakterier med hypotesen att detta skulle kunna påverka prognosen gynnsamt. Dessutom skulle risken för resistensutveckling kunna reduceras och möjligheterna förbättras för fortsatt snabb avdödning med ett kompletterande preparat, oftast betalaktamantibiotikum. Det vetenskapliga stödet för ett sådant behandlingsupplägg är dock tveksamt för de flesta kliniska situationer (se kombinationsbehandling nedan). En viktig detalj när det gäller effekten av aminoglykosider är att effekten är starkt reducerad i sur miljö, något som oftast råder i ett infektionsfokus. Aminoglykosider är därför bäst lämpade att användas vid mycket allvarliga infektioner då bakterier finns i blodbanan, men deras effekt på bakterier i de flesta infektionsfoci är oftast marginell.

Även kinoloner utövar koncentrationsberoende avdödning (7,8). Det som bäst korrelerar till reduktion av antalet bakterier är ytan under kurvan (AUC) över MIC för fri koncentration av kinolon i infektionsfokus (Figur 2).

Betalaktamantibiotika, det vill säga penicilliner, cefalosporiner och karbapenemer – alltså en mycket stor andel av de preparat vi använder både vid allvarliga och mindre allvarliga infektioner – utövar tidsberoende avdödning (7,8). Den tid som koncentrationen av ett preparat ligger över MIC är den avgörande parametern för framgång. Det spelar liten roll hur högt över MIC koncentrationen ligger. Koncentrationen bör ligga över MIC ungefär halva dygnet, men det skiljer sig något mellan de olika grupperna av betalaktampreparat (Tabell I). För att få en maximal avdödning med cefalosporiner

Tabell I. Procentuell andel av dygnet som krävs med olika typer av betalaktamantibiotika för att få bakteriostas, dvs. en hämning av bakterietillväxten så att koncentrationen av bakterier förblir oförändrad respektive procentuell tid av dygnet som krävs för maximal avdödning.

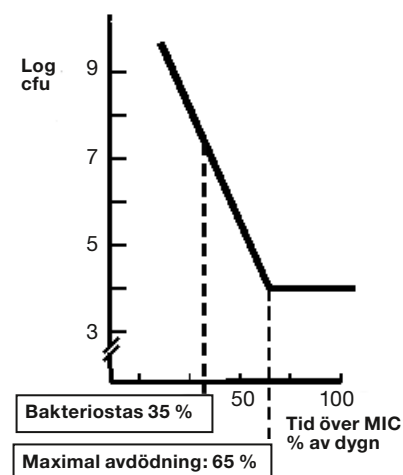
	Bakteriostas	Maximal avdödning
Penicilliner	30	50
Cefalosporiner	35	65
Karbapenemer	20	40

krävs att koncentrationen ligger över MIC för den sjukdomsframkallande bakterien under cirka två tredjedelar av dygnet medan denna tid är något kortare för penicilliner och karbapenemer. Även vid lägre koncentration får man en antibakteriell effekt, men den blir mindre baktericid och mer bakteriostatisk, det vill säga bakteriernas tillväxt hämmas, men den totala koncentrationen av bakterier blir oförändrad eller reduceras bara i måttlig grad (Figur 3). En sådan effekt kan vara fullt tillräcklig om patienten har ett fullgott immunförsvar, men vid allvarliga infektioner hos framför allt patienter med ett svagt immunförsvar är baktericid effekt önskvärd. Det är också nödvändigt med baktericid effekt vid infektioner i foci där immunförsvaret har begränsad effekt, framför allt i CNS.

För övriga antibakteriella substanser gäller att de huvudsakligen utövar tidsberoende avdödning, men det kan ofta finnas ett mer eller mindre påtagligt inslag av beroende av AUC/MIC (8).

Vid alla typer av interaktion med antibiotika och bakterier påverkas bakterierna negativt och kan oftast inte börja växa förrän många timmar efter det att hämmande antibiotika upphört att påverka dem. Denna så kallade postantibiotiska effekt kan var mycket olika för olika bakterier efter påverkan av olika antibiotika.

Figur 3. Effekt av ceftazidimbehandling i en musmodell med *Klebsiella pneumoniae*-pneumoni. Korrelation mellan den tid i procent av dygnet som ceftazidim legat över MIC för klebsiellastammen och förändring av koncentrationen av bakterier i mössens lungvävnad över 24 timmar jämfört med startkoncentrationen, cirka 107 cfu/mL. Modifierad efter Drusano 2007 (CID 45:S89)



Behandlingstider

Ofta är de praktiskt använda behandlingstiderna längre än vad som behövs för att åstadkomma klinisk utläkning (4). Detta leder till ökad toxicitet, ökade kostnader, ökad risk för resistensutveckling och reducerad möjlighet att diagnostisera en eventuell ny infektion under pågående antibiotikabehandling. För många diagnoser är den optimala behandlingstiden inte ordentligt undersökt, men ett flertal studier under senare år har kunnat ge underlag för förkortad behandling baserat på vetenskapliga data (12–15). Inte minst i intensivvårdssammanhang, med den totalt sett komplicerade behandlingssituationen, fortlöper behandlingen ofta utan att man tar ställning till om detta verkligen är nödvändigt. Det är också viktigt att ompröva empiriskt inledd behandling om infektionsdiagnos kunnat uteslutas.

Kombinationsbehandling

Användning av flera antibiotikapreparat samtidigt utgör en påtagligt kontroversiell fråga. Naturligtvis kan man med två i stället för ett preparat få en ökad antibiotikäckning vid initial behandling av sepsis av okänd etiologi, till exempel med bensylpenicillin–gentamicin eller med bredare kombinationer. Behovet av påtagligt bred antibiotikakombination har ökat generellt i världen på grund av snabbt tilltagande resistensutveckling bland de bakterier som orsakar allvarliga infektioner (5,16). Vidare är kombinationsbehandling ofta nödvändig vid infektioner med flera agens involverade, vilket är vanligt vid till exempel bukfokus. I vissa specifika situationer kan man erhålla en säker synergistisk effekt, till exempel vid enterokockendokardit och en del biomaterialassocierade (till exempel CVK) infektioner. Synergism kan framför allt förväntas med kombination av betalaktamantibiotika och aminoglykosid eller kinolon, möjligen också makrolid (17,18). I motsats till vad fallet är vid behandling av tuberkulos har man vid infektioner med konventionella bakterier inte entydigt kunnat påvisa reducerad risk för resistensutveckling genom att använda flera preparat samtidigt (11,16,19–21).

Pseudomonasinfektioner anges ofta som indikation för kombinationsbehandling på grund av möjlig synergism mellan preparat från olika antibiotikaklasser (11,17). Synergism kan ofta påvisas *in vitro* men den kliniska betydelsen är ofta osäker. Osäkerheten beror på skillnader mellan olika kombinationer av betalaktamantibiotika och aminoglykosider samt på skillnader mellan olika bakteriestammar och koncentration av bakterier. Dessutom kan antibiotikakoncentrationer i vävnader vara mycket olika dem som används i *in vitro*-studier (11,17). Slutligen har patientens immunförsvar en ofta avgörande betydelse som inte kan integreras i *in vitro*-testen. Sammantaget finns dock vid allvarliga pseudomonasinfektioner visst stöd för att kombinationsbehandling har ett värde (11,22).

Totalt förblir effekten av kombinationsterapi osäker (11). Indikationer för kombinationsbehandling kan vara infektion med flera agens, säkerställd kliniskt signifikant synergism, kombination av preparat med olika egenskaper vad gäller farmakokinetik/farmakodynamik, där kombinationen visats vara kliniskt betydelsefull, stor osäkerhet om resistensläge vid empiriskt vald behandling, samt – sannolikt – vid mycket

allvarliga infektioner. Eftersom stödet för kombinationsbehandling är begränsat, förefaller det rimligt att avstå från sådan när det inte finns en tydligt möjlig fördel.

Referenser

1. Hamilton-Miller JM. The emergence of antibiotic resistance: myths and facts in clinical practice. *Intensive Care Med* 1990;16:S206–11.
2. McDermott W, Rogers DE. Social ramifications of control of microbial disease. *Johns Hopkins Med J* 1982;151:302–12.
3. Arias CA, Murray BE. Antibiotic-resistant bugs in the 21st century, a clinical super-challenge. *N Engl J Med* 2009;360:439–43.
4. Hayashi Y, Paterson DL. Strategies for reduction in duration of antibiotic use in hospitalized patients. *Clin Infect Dis* 2011;52:1232–40.
5. Kollef MH, Golan Y, Micek ST, et al. Appraising contemporary strategies to combat multidrug resistant gram-negative bacterial infections—proceedings and data from the gram-negative resistance summit. *Clin Infect Dis* 2011;53:S33–S55.
6. Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006;34:1589–96.
7. Drusano GL. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antimicrobials. *Clin Infect Dis* 2007;45:S89–95.
8. Ambrose PG, Bhavnani SM, Rubino CM, et al. Pharmacokinetics-pharmacodynamics of antimicrobial therapy: it's not just for mice anymore. *Clin Infect Dis* 2007;44:79–86.
9. Olofsson SK, Cars O. Optimizing drug exposure to minimize selection of antibiotic resistance. *Clin Infect Dis* 2007;45:S129–36.
10. Servais H, Jossin Y, Van Bambeke F, et al. Gentamicin causes apoptosis at low concentrations in renal LLC-PK1 cells subjected to electroporation. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:1213–21.
11. Tamma PD, Cosgrove SE, Maragakis L. Combination therapy for treatment of infections with gram-negative bacteria. *Clin Microbiol Rev* 2012;25:450–70.
12. Bouadma L, Luyt CE, Tubach F, Cracco C, Alvarez A, Schwebel C, Schortgen F, Lasocki S, Veber B, Dehoux M, Bernard M, Pasquet B, Régnier B, Brun-Buisson C, Chastre J, Wolff M; PRORATA trial group. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 375:463–74.
13. Chastre J, Wolff M, Fagon JY, Chevret S, Thomas F, Wermert D, Clementi E, Gonzalez J, Jusserand D, Asfar P, Perrin D, Fieux F, Aubas S; PneumA Trial Group. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. *J Am Med Assoc* 2003;290:2588–98.
14. el Moussaoui R, de Borgie CA, van den Broek P, et al. Effectiveness of discontinuing antibiotic treatment after three days versus eight days in mild to moderate-severe community acquired pneumonia: randomised, double blind study. *Br Med J* 2006;10;332:1355.
15. Schuetz P, Briel M, Christ-Crain M, et al. Procalcitonin to guide initiation and duration of antibiotic treatment in acute respiratory infections: an individual patient data meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2012;55:651–62.
16. Peleg AY, Hooper DC. Hospital-acquired infections due to gram-negative bacteria. *N Engl J Med* 2010;362:1804–13.
17. Pankuch GA, Lin G, Seifert H, et al. Activity of meropenem with and without ciprofloxacin and colistin against *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:333–6.
18. Kumar A, Safdar N, Kethireddy S, et al. A survival benefit of combination antibiotic therapy for serious infections associated with sepsis and septic shock is contingent only on the risk of death: A meta-analytic/meta-regression study. *Crit Care Med* 2010;38:1651–64.
19. Gribble MJ, Chow AW, Naiman SC, et al. Prospective randomized trial of piperacillin monotherapy versus carboxypenicillin-aminoglycoside combination regimens in the empirical treatment of serious bacterial infections. *Antimicrob Agents Chemother* 1983;24:388–93.
20. Heyland DK, Dodek P, Muscedere J, et al. Randomized trial of combination versus monotherapy for the empiric treatment of suspected ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2008;36:737–44.
21. Leibovici L, Paul M, Poznanski O, et al. Monotherapy versus beta-lactam-aminoglycoside combination treatment for gram-negative bacteremia: a prospective, observational study. *Antimicrob. Agents Chemother* 1997;41:1127–33.
22. Bodey GP, Elting LS, Rodriguez S. Bacteremia caused by Enterobacter: 15 years of experience in a cancer hospital. *Rev Infect Dis* 1991;13:550–8.

Vårdrelaterade infektioner, antibiotika och antibiotikaresistens

Inger Riesenfeld-Örn, Olov Aspevall

Sammanfattning

Neonatalavdelningar är högriskmiljöer för smittspridning och antibiotikaresistens. Rationell antibiotikaanvändning minskar risken för resistensutveckling. Goda hygienrutiner förebygger att smitta sprids och minskar behovet av antibiotika. Att övervaka antibiotikaanvändning, vårdrelaterade infektioner och lokalt resistensläge är en viktig grund för det systematiska kvalitetsarbetet vid varje verksamhet.

Inledning

Den moderna neonatalvården är en högteknologisk intensivvård med mycket känsliga patienter, högt antibiotiketryck och långa vårdtider. Det medför att neonatal intensivvård tillhör de verksamheter där risken för uppkomst av vårdrelaterade infektioner och spridning av smitta är mycket stor och antibiotikabehandling av (misstänkta) infektioner är vanligt förekommande.

Antibiotikaresistens är ett ökande problem

Antibiotikaanvändning innebär, förutom en direkt ekologisk påverkan på den behandlade patienten, att hela patientgruppen kan utsättas för ett stort antibiotiketryck och därmed risk för ökade resistensproblem. Antibiotikaresistens är ett ökande globalt hot och även om situationen i Sverige är mer gynnsam än i de flesta länder i världen, medför ökad rörlighet av människor, djur och varor att det måste finnas beredskap för att resistenta bakterier kommer in i Sverige och svensk sjukvård (1). Många turister kommer efter en resa, framför allt utanför Europa, hem med resistenta bakterier utan att vara sjuka (2,3). Eftersom även gravida kvinnor reser finns alltså en möjlighet att de är friska bärare av exempelvis resistenta tarmbakterier som kan överföras till barnet i samband med förlösningen. När barn läggs in på neonatalavdelning bör därför mamman screeningodlas för antibiotikaresistenta bakterier om hon vårdats på sjukhus utomlands de senaste sex månaderna.

Goda hygienrutiner krävs för att förebygga smittspridning

Vid provtagning upptäckts resistenta bakterier och epidemiologisk typning kan vara ett hjälpmedel vid utredning av hur smittspridning skett. Det är dock viktigt är att förebygga *all* smittspridning, även av bakterier utan förvärvad resistens, för att minska behovet av antibiotikabehandlingar, antibiotiketrycket i miljön och risken för resistensutveckling. Goda

hygienrutiner kan förebygga uppkomst av vårdrelaterade infektioner och smittspridning. I Socialstyrelsens kunskapsunderlag "Att förebygga vårdrelaterade infektioner" (4) finns ett kapitel om förlösning och nyföddhetsperiod som innehåller hygienrekommendationer avseende vård på neonatalavdelning.

Spridning av olika resistenta bakterier vid svenska neonatalavdelningar har vid flera tillfällen lett till svåra konsekvenser och anmälningar enligt lex Maria. Socialstyrelsen genomförde därför 2010 en kartläggning av smittspridningsproblem vid svenska neonatalavdelningar. I rapporten (5) konstateras bland annat att många avdelningar inte har lokaler som motsvarar de krav som måste ställas för den typen av vård. Flera vårdgivare angav dock att ny- eller ombyggnad av neonatalavdelningens lokaler planerades. Det finns behov av att följa upp utvecklingen inom neonatalvården, och även av eventuella revideringar av hygienrekommendationer, exempelvis när det gäller screening avseende resistenta bakterier.

Rationell antibiotikaanvändning är en viktig del i kvalitetsarbetet

Antibiotikabehandlingar av barn i den neonatala vården är vanliga. Det är dock av stor vikt att dessa i största möjliga utsträckning är rationella. För att detta ska vara möjligt är det viktigt att adekvat diagnostik genomförs, att lämpligaste antibiotika används och inte minst att behandlingen omprövas och inte pågår längre än nödvändigt.

Socialstyrelsen har föreskrifter och allmänna råd (SOSFS 2011:9) om ledningssystem för systematiskt kvalitetsarbete. Antibiotikaanvändning och förebyggande av vårdrelaterade infektioner måste inkluderas i ledningssystemet. Det måste också finnas ett egenkontrollsystem för att följa upp resultat och följsamhet till verksamhetens lokala riktlinjer. Analysen av data måste sedan återföras till alla berörda och användas i verksamhetens systematiska kvalitetsarbete.

Referenser

1. Förslag till utveckling av strategin mot antibiotikaresistens och vårdrelaterade infektioner – Rapportering av regeringsuppdrag. Socialstyrelsen 2011 (ISBN 978-91-86585-88-4).
2. Tängden T, Cars O, Melhus Å, et al. Foreign Travel Is a Major Risk Factor for Colonization with *Escherichia coli* Producing CTX-M-Type Extended-Spectrum β -Lactamases: a Prospective Study with Swedish Volunteers. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010; 54(9):3564–8.
3. Tham J, Odenholt I, Walder M, et al. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in patients with travellers' diarrhoea. *Scand J Infect Dis.* 2010 Apr; 42(4):275–80.
4. Att förebygga vårdrelaterade infektioner – Ett kunskapsunderlag. Socialstyrelsen 2006 (ISBN: 91-85482-14-5)
5. Smittspridning inom svensk neonatalsjukvård. Socialstyrelsen 2011 (ISBN: 978-91-86885-24-3)