

Neonatal sepsis

– ny behandlingsrekommendation

Bakgrund

Som ett led i regeringsuppdraget *Utvidga kunskapen om barns läkemedel och dess användning* anordnade Läkemedelsverket i maj 2011 ett expertmöte med barnläkare, barnapotekare, barnsjuksköterskor och distriktsläkare med speciellt intresse för läkemedelsfrågor. Syftet med mötet var att inventera behoven och identifiera kunskapsluckor samt föreslå och prioritera behandlingsrekommendationer och andra aktiviteter inom området läkemedel för barn. Att ta fram en behandlingsrekommendation vid neonatal sepsis var ett av de angelägna områden som då prioriterades och som resulterade i ett expertmöte i november 2012, vid vilket dessa behandlingsrekommendationer utarbetades. Planering och genomförande har skett i samarbete med Smittskyddsinstitutet och Socialstyrelsen.

Inledning

Neonatal sepsis är ett livshotande tillstånd som kräver intensivvård och specifik behandling med antibiotika. Eftersom virus- och svampinfektioner kan förekomma vid sidan om bakteriella infektioner och bidra till differentialdiagnostiska svårigheter ingår även avsnitt om diagnostik och behandling av virus- och svampinfektioner.

Det är välkänt att många av de läkemedel som ges till barn, speciellt till nyfödda barn, är ofullständigt dokumenterade vad gäller effekt, säkerhet och dosering. För många läkemedel saknas således stöd i godkänd produktinformation för användning till nyfödda barn, det vill säga behandlingen ges *off label* (Tabell I). Detta innebär att dessa behandlingsrekommendationer ofta vilar på beprövad erfarenhet snarare än på evidens. Rekommendationerna har framtagits gemensamt av experterna och bygger på konsensus i gruppen.

Som stöd för rekommendationerna finns bakgrundsdokument, för vilka respektive författare ansvarar. I bakgrundsdokumenterna finns, förutom detaljerad information om varje ämnesområde, även referenser. Om något i rekommendationerna ter sig oklart, hänvisas därför till bakgrundsdokumentet.

Epidemiologi, riskfaktorer

Epidemiologi

Bakteriella infektioner som drabbar nyfödda är ett vanligt problem. Svenska studier redovisar en incidens av verifierad neonatal sepsis (det vill säga positiv blododling, fynd av relevant agens samt kliniska symtom/tecken förenliga med infektion) 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 för tidigt födda. Många gånger kan blododling vara negativ trots att det kliniska förloppet och blodmarkörer talar för att en allvarlig infektion föreligger, så kallad klinisk sepsis.

Under femårsperioden 1997–2001 var incidensen av tidigt debuterande sepsis med grupp B-streptokocker (GBS) i

Sverige 0,4/1 000, med en mortalitet på drygt 7 %. Mortaliteten vid gramnegativ sepsis är högre än vid grampositiv genes, och kan för underburna barn vara upp till drygt 40 % enligt vissa undersökningar.

Etiologi och riskfaktorer, sekvele

Tidig sepsis (debut under de första tre levnadsdygnen) orsakas vanligen av vertikal spridning av bakterier från modern till barnet i samband med förlossningen. Riskfaktorer för att drabbas av tidig neonatal sepsis är underburenhet och riskfaktorer relaterade till modern.

Vid sent debuterande sepsis (debut senare än 72 timmar efter födelsen) är spridningen horisontell och vanligen vårdrelaterad. Risken för infektion sammanhänger med en rad olika faktorer, till exempel virulens hos den mikroflora som barnet möter samt expositionstiden och ett omoget infektionsförsvar. Intensivvård efter födelsen medför upprepade invasiva procedurer som bryter igenom naturliga barriärer i hud och slemhinnor, vilket ger en ökad risk för infektioner.

När det gäller neonatala infektioner med GBS definieras dessa på ett något 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 sekvele 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 till 30 %.

Förebyggande åtgärder

Att förebygga vårdrelaterade infektioner måste vara en del av rutinverksamheten inom neonatal intensivvård, som är en verksamhet där risken för infektioner och spridning av smitta är mycket stor (Faktaruta 1).

Faktaruta 1. Åtgärder för att förebygga infektioner och minska behovet av antibiotika i nyföddhetsperioden.

- Strikt följsamhet till hygienrutiner och undvikande av överbeläggning.
- Strikta rutiner för anläggning och skötsel av centrala och perifera infarter.
- Antibiotikabehandling måste utformas optimalt med avseende på antibiotikaval och behandlingstidens längd för att minimera riskerna för behandlingssvikt och resistensutveckling.
- Kontinuerlig nationell övervakning av neonatala infektioner i syfte att värdera förändringar över tid avseende infektionsmönster, dominerande agens och resistensutveckling, behövs för att bedöma effekten av olika förbättringsåtgärder.

Tabell I. Förekomst (eller avsaknad) av information i produktinformationen* om dosering för nyfödda fullgångna eller underburna barn för de läkemedelssubstanser som ingår i denna behandlingsrekommendation. Endast information om dosering med intravenösa beredningsformer presenteras.

Läkemedelssubstans	Information om dosering för nyfödda barn i produktinformationen		Kommentar
	Fullgångna	Underburna	
Antibakteriella medel			
Amikacin	Ja	Ja	I behandlingsrekommendationen anges en högre dos (mg/kg) samt längre doseringsintervall än i produktinformationen.
Ampicillin	Nej	Nej	Information om dosering för nyfödda finns för intramuskulär men inte för intravenös beredningsform.
Bensylpenicillin	Ja	Ja	I behandlingsrekommendationen anges en högre dos (mg/kg) samt längre doseringsintervall än i produktinformationen.
Cefotaxim	Ja	Ja	
Cefuroxim	Ja	Nej	
Ceftazidim	Ja	Nej	
Gentamicin	Ja	Nej	
Tobramycin	Ja	Ja	I produktinformationen anges att tobramycin ska användas med försiktighet till prematura och neonatala barn på grund av att deras renala omognad resulterar i förlängda halveringstider.
Isoxazolylpenicillin (kloxacillin)	Nej	Nej	
Klindamycin	Nej	Nej	Uppgift om dosering för nyfödda saknas avseende intravenös men finns för oral beredningsform.
Linezolid	Nej	Nej	
Meropenem	Nej	Nej	
Metronidazol	Ja	Ja	I produktinformationen anges "För nyfödda barn med gestationsålder < 40 veckor kan ackumulering av metronidazol ske under 1:a levnadsveckan, varför serumkoncentrationer om möjligt bör kontrolleras efter några dygns terapi".
Piperacillin-tazobactam	Nej	Nej	
Rifampicin	Ja	Nej	Uppgift om dosering för underburna barn saknas. I produktinformationen anges: "då leverenzymssystemet är ofullständigt utvecklat hos prematura och nyfödda, bör behandling med rifampicin endast ske när så är nödvändigt".
Vankomycin	Ja	Nej	
Antivirala medel			
Aciklovir	Ja	Nej	
Ganciklovir	Nej	Nej	
Antifungala medel			
Flukonazol	Ja	Nej	Produktinformationen hänvisar till ett längre doseringsintervall jämfört det som anges i denna behandlingsrekommendation.
Amfotericin B	Nej	Nej	
Micafungin	Ja	Nej	
Caspofungin	Nej	Nej	

* Produktinformation (Summary of Product Characteristics) för alla godkända läkemedelssubstanser finns på www.lakemedelsverket.se och på www.fass.se.

Läkemedelsbehandling i nyföddhetsperioden Farmakologiska aspekter

Den postnatala utvecklingen av fysiologiska funktioner påverkas av barnets mognadsgrad vid födelsen och har stor betydelse för barnets känslighet för läkemedel och för dess förmåga att metabolisera och utsöndra läkemedel. De farmakologiska effekterna och biverkningarna kan sammanfattas i begreppet farmakodynamik. Utfallet avgörs av barnets känslighet för läkemedlets effekter samt av variationen i

läkemedlets kinetik (upptag, fördelning, metabolism och utsöndring). Mognaden av njurfunktionen, som har stor betydelse för elimineringen av många antibiotika, är långsammare hos underburna barn än hos fullgångna barn.

Läkemedelshantering på neonatalavdelning

Läkemedelshanteringen inkluderar ordination, beställning, iordningställande och administrering av läkemedel. För detta bör lokala riktlinjer finnas (Faktaruta 2).

Faktaruta 2. Vad lokala riktlinjer för läkemedels-hantering på neonatalavdelning bör omfatta.

- Hantering av små volymer.
- Nödvändiga åtgärder för säkert iordningställande av läkemedel, till exempel programmering av sprut-pumpar och riskanalys av allergena läkemedel.
- Ändamålsenliga volymer utifrån nyföddas behov (apoteksberedda sprutor) bör användas när godkända läkemedelsalternativ inte finns att tillgå, för att minska risken för avvikelser i samband med iordningställande samt för att skydda personal och minska kassation.
- Ordinationer till nyfödda bör alltid ske utifrån både volym och mängd med koncentration angiven.
- Iordningställande av läkemedel bör göras i ostörd miljö för att minimera risken för fel.
- Rutiner för biverkningsrapportering.

Koncentrationsbestämningar av infektionsläkemedel hos nyfödda

Koncentrationsbestämningar av vissa infektionsläkemedel i plasma/serum kan vara en viktig hjälp för individanpassad dosering. Vid allvarliga neonatala infektioner kompliceras doseringen bland annat av omogen njurfunktion. Det individuella behovet av koncentrationsbestämningar kan för samma läkemedel variera stort mellan olika kliniska situationer (Tabell II).

Klinisk och mikrobiologisk diagnostik

Klinisk diagnostik

Underdiagnostik av allvarlig neonatal infektion kan snabbt leda till en förvärrad situation med septisk chock och till och med dödsfall, medan överdiagnostik kan leda till onödig antibiotikaanvändning. Trötthet, dålig hudfärg, episoder av apné och bradykardi är vanliga symtom på sepsis.

Att med hjälp av händer, ögon, öron och stetoskop undersöka patienten och tolka dessa symtom är och förblir grunden för all diagnostik. Som komplement till detta har läkaren ett antal diagnostiska metoder att tillgå, alla med sina olika styrkor och svagheter (Tabell III). Det finns idag ingen metod som har optimal snabbhet, sensitivitet och specificitet. CRP är det mest använda diagnostiska testet.

Bakteriologisk diagnostik

Bakteriologisk diagnostik av maternell infektion

Maternell bakteriemi innebär en risk för fostret/barnet. Blododling på modern bör därför tas frikostigt. Listerios hos modern kan förlöpa med milda symtom eller likna influensa. Oberoende av moderns symtom kan listerios medföra en betydande risk för fosterdöd eller svår infektion hos barnet i nyföddhetsperioden.

Bakteriellt spektrum

Ett mycket brett spektrum av bakterier kan ge upphov till neonatal sepsis. Det kan förekomma lokala skillnader både vad gäller förekomst av olika bakteriearter och resistensmönster. Vanligt förekommande bakterier vid neonatal sepsis är grupp B-streptokocker, *Escherichia coli* och andra tarmbakterier, koagulasnegativa stafylokocker (KNS), *Staphylococcus aureus* samt enterokocker.

Blododling

Alla nyfödda med misstänkt sepsis ska blododlas för bakteriell diagnostik innan antibiotikabehandlingen påbörjas. Även om det är svårt när det gäller de minsta barnen, bör man sträva efter att ta två blododlingar med 1 ml blod i vardera blododlingsflaskan och använda speciella flaskor. Otillräckliga blodvolymen är en orsak till blododlingens relativt låga känslighet. Efter huddesinfektion tas blododling, i första hand från perifer ven, i andra hand från en *nyinsatt* central infart (CVK). Odlingarna kan tas direkt efter varandra. En redan inlagd central kateter koloniserar snabbt av bakterier varför odling från en sådan bör undvikas. Vid misstanke om kateterorsakad sepsis tas en blododling från både en perifer ven och från den centrala venkatetern samtidigt.

En negativ blododling utesluter inte sepsis!

Likvordiagnostik

Lumbalpunktion med odling från likvor utförs vid meningitmisstanke samt vid misstänkt GBS- eller candidainfektion (se Svampdiagnostik). Vid meningit kan blododling vara negativ. Kemiska likvoranalyser kan vara normala eller svårtolkade varför odling, kompletterad med PCR, kan vara avgörande för meningitdiagnosen.

Övriga odlingar

Vid misstanke om sepsis bör urinodling tas genom blåspunktion. Odling från pustler och sår bör tas. Blåsluknande hudförändringar kan vara uttryck för en hematogent spridd infektion, vilket kan motivera odling från lesionen. Odling från trakealsekret avspeglar den koloniserande bakteriefloran i luftvägarna, men kan ibland ge viktig vägledning beträffande vilka patogener som kan finnas i luftvägarna/lungorna.

Övriga undersökningar

Vid misstanke om sepsis utgången från en lokaliserad bakteriell infektion kan lungröntgen, ultraljud, datortomografi, ekokardiografi och magnetkameraundersökning vara av värde i vissa fall.

Svampdiagnostik

De svampar som oftast isoleras från nyfödda är *Candida* (jästsvampar) följt av *Aspergillus* (mögelsvampar), medan jästsvampar av malasseziaarter är mer ovanliga. Resistensbestämning bör göras för candida- och aspergillusarter.

Tabell II. Koncentrationsbestämning av infektionsläkemedel vid allvarliga neonatala infektioner.

Läkemedels- substans	Syfte		Rutin eller specifik indikation	Provtagning	Kommentar
	Eftersträva terapeutisk nivå	Minska biverkningsrisk			
Aminoglykosider	Ja	Ja	Rutin	Före och efter ny dos Serum	Antibakteriella koncentrationer nås vanligen när hela dygnsdosen ges vid ett tillfälle, varför efterprov ofta har begränsat värde. Dalvärdebestämning (före ny dos) indikerar om dosintervallet är adekvat beträffande biverkningsrisk men kan även avspegla om tätare dosering är möjlig.
Vankomycin	Ja	Ja	Rutin	Före ny dos Serum	Efterprov anses inte vägledande för dosering. Målområdet för dalvärdet vid stafylokocksepsis har höjts, men detta är ännu inte fullt validerat avseende njurtoxicitet, till exempel vid kombinationsbehandling med aminoglykosid.
Flukonazol	Ja	Nej	Kontinuerlig hemodialys Terapisvikt	Före ny dos (eller AUC) Plasma	Vanligen nås adekvata koncentrationer på dosen 6 mg/kg. Monitoring endast vid osäker eller oregelbunden eliminering.
Aciklovir, ganciklovir	Nej	Ja	Allvarliga biverkningar	Före ny dos Serum	Betydelsen av koncentrationsbestämning av aciklovir och ganciklovir i neonatalperioden är oklar. Kan övervägas vid nedsatt njurfunktion liksom vid allvarliga biverkningar som blodbildsruddningar och CNS-biverkningar.
Betalaktamer	Ja	Ja	Njursvikt, eventuellt med kontinuerlig hemodialys Terapisvikt	Efter halva dosintervallet Plasma	Vid osäker eller ökad eliminering med primär misstanke om subterapeutisk täckning över dosintervallet. Det mest lämpliga provtagnings-tillfället efter dos är inte klarlagt. Vid allvarliga infektioner eftersträvas att fri koncentration överstiger MIC för suspekt patogen under minst halva dosintervallet.

Tabell III. Diagnostiska metoder vid allvarliga neonatala infektionstillstånd.

Diagnostisk princip	Exempel	Fördelar	Nackdelar
Påvisa agens	Odling	Identifierar agens Kan ge typning och resistensmönster	Tidskrävande Varierande sensitivitet Risk för kontamination
Påvisa agens	Direktmikroskopi	Snabbt Av värde vid svampinfektioner	Okänsligt, ofta ospecifikt
Påvisa DNA/RNA från olika agens	PCR	Snabbt Känsligt, specifikt	Kontaminationsrisk vid provtagning och vid analys Endast lämpligt för vissa provtagningsmaterial Undersökningen måste riktas Begränsat antal agens kan påvisas
Påvisa det inflammatoriska svaret	LPK, CRP med flera (till exempel procalcitonin, IL-6, IL-8)	Ger möjlighet att följa sjukdomsförloppet	Kan inte skilja infektion från annan inflammation Låg sensitivitet och specificitet
Påvisa det fysiologiska svaret	Klinisk undersökning Hjärtfrekvensanalys (metod under utveckling)	Kontinuerlig mätmetod Icke-invasiv	Svårt att skilja sepsis från andra allvarliga tillstånd Svag evidens
Påvisa antikroppar	IgM och IgG	Kan identifiera primär/sekundär infektion Komplement till PCR-diagnostik	Varierande sensitivitet och specificitet för IgM

Blododling

Blododling är den viktigaste diagnostiska metoden för påvisande av jästsvamp, men en negativ odling utesluter inte svampinfektion. Vid jästsvampfrågeställning hos nyfödda är det viktigt att 1 ml blod tas till blododling för att inte äventyra känsligheten, och att specifikt fråga efter svamp på blododlingsremissen. Ven- och artärkatetrar kan, särskilt om de legat länge, infekteras av *Candida* och en dissemination kan ske. Positiv svampodling från kateter ska leda till att katetern tas bort.

Konventionella blododlingsmedier har låg känslighet för att diagnostisera *Malassezia* spp., men blododlingar dragna från en CVK som används för parenteral nutrition (fettetmulsion) eller odling på lipidinnehållande agarplattor ökar sannolikheten för att isolera *Malassezia* om sådan misstanke finns.

Övriga odlingar och undersökningar

Positiva odlingar från likvor förekommer speciellt hos underburna barn med invasiv candidainfektion. Direktmikroskopi med svampfärgning kan bidra till diagnos.

Fluorescensmikroskopi från normalt sterila kroppsvätskor och biopsimaterial kan påvisa jästceller, med eller utan hyfer/pseudohyfer och/eller mögelhyfer från luftvägarna.

Urinodling bör tas med hjälp av blåspunktion. Arabintolkvot i urin är ett snabbt test och kan vara av värde för nyfödda för att diagnostisera en systemisk candidainfektion.

Bläslesioner i huden kan vara en hematogent spridd *Candida*, vilket kan förekomma i nyföddhetsperioden. Även *Aspergillus* kan ge upphov till hudlesioner. Odling och direktmikroskopi från sådana lesioner kan vara motiverade.

Ögonspeglning kan avslöja svampinfektion i ögonbotten och bör utföras på barn med verifierad eller starkt misstänkt systemisk svampinfektion.

Ultraljudsundersökning, datortomografi och magnetkameraundersökning kan vara till hjälp vid diagnos av kronisk disseminerad candidainfektion omfattande njurar, lever och mjälte, och är viktiga metoder för att kartlägga utbredningen av svampinfektioner i lungor och i hjärnan.

Virusdiagnostik

Symtomgivande virusinfektion är en ovanlig men viktig differentialdiagnos hos barn med allvarlig neonatal infektion. I första hand bör man överväga enterovirus, herpes simplexvirus (HSV), cytomegalovirus (CMV), varicella zostervirus (VZV) och luftvägsvirus.

Enterovirus

Prov tas för att med hjälp av PCR-analys identifiera förekomst av enterovirus-RNA i likvor, feces, svalgsekret, nasofarynxaspirat och serum. Vid positivt utfall i PCR-diagnostiken ska virusodling utföras för att identifiera aktuell virustyp. Diagnostiken bör också kompletteras med ett serumprov från modern för serologisk diagnostik av eventuell enterovirusinfektion under graviditeten.

Herpes simplexvirus

Neonatal herpesinfektion ska alltid misstänkas hos ett nyfött barn som har blåsor (förekommer dock endast i 50 % av fallen) liksom vid meningit, encefalit, kramper, hepatit och vid negativa bakterieodlingar.

Vid misstanke om neonatal HSV-infektion görs PCR-analys på prov från likvor, blod, konjunktiva, nasofarynx, svalg och bläsekret. Vid negativa fynd och kvarstående klinisk misstanke bör förnyad virologisk utredning göras.

Diagnostiken ska kompletteras med ett serumprov från modern för att karakterisera en eventuell HSV-infektion under graviditeten (primär infektion eller reaktiverad infektion).

Cytomegalovirus

För att säkerställa en CMV-infektion måste prov tas på barnet före två veckors ålder. Därefter är det svårt att skilja en kongenital infektion från en postnatalt förvärdad infektion. För svårt sjuka barn baseras diagnostiken på CMV-DNA-detektion i blod och likvor. CMV-diagnostik i urin med PCR-metod och/eller virusisolering kan också vara av värde att utföra. Utredningen av barnet bör även innefatta serologisk undersökning avseende CMV-IgM- och IgG-förekomst. Utredningen bör kompletteras med en serologisk undersökning av modern. Om modern saknar CMV-antikroppar är kongenital CMV-infektion osannolik.

Efter två veckors ålder är påvisande av CMV inte liktydigt med kongenital infektion eftersom barnet kan ha blivit smittat vid födelsen eller via bröstmjolk. För att diagnostisera kongenital infektion i dessa fall kan PKU-provet analyseras avseende CMV-DNA.

Varicella zostervirus

Om modern insjuknar med vattkoppor under perioden fem dagar före till två dagar efter partus finns risk för allvarlig vattkoppsjukdom hos barnet. Om modern insjuknar med vattkoppor 6–21 dagar före förlossningen kan barnet insjukna men får oftast en mild infektion eftersom modern då har hunnit bilda antikroppar som kan överföras till barnet.

Moderns vattkoppsinfektion kan i de allra flesta fall diagnostiseras utifrån den kliniska bilden. I oklara fall kan VZV-DNA påvisas från bläsekret med PCR-teknik. Serologisk analys av VZV-IgM och IgG-aktivitet finns också att tillgå. En jämförelse med prov från tidig graviditet ger ytterligare information avseende immunstatus mot varicellae och kan också bekräfta diagnosen.

Diagnosen vattkoppsinfektion hos det nyfödda barnet ställs oftast kliniskt men kan verifieras med påvisande av varicellae-DNA från bläsekret och varicellae-DNA-analys i serum. IgM-antikropsanalys i serum kan också utföras vid behov.

Respiratory syncytial virus (RSV) och influensa

För diagnostik av influensa- eller RS-virusinfektion rekommenderas nasofarynxaspirat. Vid tecken på infektion i de nedre luftvägarna kan prov från nasofarynx kompletteras med prov från bronksköljvätska, alternativt trakealsekret. Prov bör tas så tidigt som möjligt i sjukdomsförloppet för att ett tillförlitligt resultat ska erhållas.

För att diagnostisera Influensa A och B samt RS-virus används i första hand PCR-teknik som har hög känslighet och specificitet. RS-virus kan också påvisas med immuno-fluorescens (IF-test) men denna metod har lägre specificitet och sensitivitet än molekylära metoder. Kommersiella antigen-tester har för närvarande (2013) lägre sensitivitet och specificitet än PCR-metoderna och rekommenderas därför inte. Serologiska analyser avseende influensa och RSV är mindre viktiga i den akuta situationen.

Antibiotikabehandling av neonatal sepsis

Allmänt

Kännedom om det lokala infektionspanoramats är viktigt. Regelbundna sammanställningar av blododlingsfynd och resistensförhållanden från den egna neonatalvårdsavdelningen ger värdefull information. Man måste överväga att tillfälligt ändra den empiriska behandlingen vid påvisad smittspridning av resistenta bakterier.

Individuella överväganden bör göras vid val av initial behandling, särskilt när det gäller vulnerabla patienter med svår grundsjukdom.

Vid fortsatt behandling av allvarliga neonatala infektioner, efter det att odling verifierat bakterieetiologi, bör resistensbestämning (utöver nedanstående rekommendationer) vara vägledande.

Om inget annat anges avses intravenöst givet antibiotikum. För mängd och doseringsintervall för respektive antibiotikum – se doseringstabell för antibiotika (Tabell IV).

Diskussion med antibiotikaexpert rekommenderas i många situationer, speciellt när resistensförhållandena är svårtolkade.

Behandling när genesen är okänd

Symtomdebut vid ≤ 72 timmars ålder

Val av antibiotika vid misstänkt sepsis måste föregås av obstetrisk anamnes innefattande riskfaktorer som tidig vattenavgång, infektionssymtom, odlingsfynd och eventuell antibiotikabehandling av modern.

Förstahandsbehandling vid misstänkt neonatal sepsis vid ≤ 72 timmar postnatal ålder, oavsett gestationsålder, är bensylpenicillin och aminoglykosid som har effekt mot de vanligaste patogenerna hos dessa patienter. Kombinationen ger god effekt mot streptokocker och de vanligast förekommande gramnegativa bakterierna. Därtill täcker man även *Listeria monocytogenes*, som visserligen är en sällsynt neonatal patogen, men som är förenad med hög mortalitet vid sepsis/meningit.

Symtomdebut vid > 72 timmars ålder

Sambällsförvärvad sepsis

Vid sent debuterande infektioner är barnets tidigare sjukhistoria viktig vid val av antibiotika. Till en fullgången nyfödd som kommer hemifrån rekommenderas cefotaxim. Aminoglykosid bör läggas till om misstanke finns om gramnegativ infektion. Vid sent debuterande sepsissymtom hos i övrigt friska nyfödda ses en ökad förekomst av samtidig

meningit. Vid misstanke om meningit ges ampicillin och cefotaxim i meningitdos (se Tabell IV) samt aminoglykosid.

Sjukhusförvärvad sepsis

Vid svår sepsis ges cefotaxim och aminoglykosid. Vid misstanke om *S. aureus* är kloxacillin och aminoglykosid förstahandsbehandling. Behandlingen täcker dock inte KNS, som är den dominerande sepsisorsaken hos underburna barn som vårdas på neonatal intensivvårdsavdelning. Trots detta rekommenderas inte rutinmässigt tillägg av vankomycin i det initiala behandlingsskedet eftersom evidens finns för att 1–2 dygns fördröjning av riktad KNS-behandling inte påverkar prognosen.

Behandling vid specifika mikroorganismer och specifik genes

Grupp B-streptokocker (*Streptococcus agalactiae*)

Vid tidig GBS-infektion kan barnet ha insjuknat under förlossningen. Progressen är snabb varvid respiratoriska symptom med pulmonell hypertension och cirkulatorisk svikt snabbt kan inträda. Meningit är inte så vanligt vid tidigt debuterande sepsis (cirka 10 %), men är vanligare och förekommer hos omkring 30 % vid sent debuterande infektion. GBS kan också orsaka osteomyelit och artrit.

Om infektionsförloppet är komplicerat, till exempel vid recidiv av GBS, är det viktigt att analysera förekomst av GBS i moderns bröstmjolk.

Behandling av sepsis vid verifierad GBS-infektion hos nyfött barn bör vara bensylpenicillin i 7–10 dygn.

Behandling vid meningit: Penetrationen av bensylpenicillin till hjärnhinnorna är inte optimal, varför den högre dosen av bensylpenicillin (100 mg/kg \times 3) rekommenderas vid meningit. Vid meningit är det klokt att förnya lumbalpunktion för analys av celler och bakterieförekomst efter 1–2 dygns behandling vid osäkerhet om kliniskt förlopp. Behandlingstiden vid i övrigt okomplicerad meningit är 14 dygn, men den kan behöva förlängas.

Behandling vid osteomyelit/artrit: Bensylpenicillin till klinisk utläkning. Därefter amoxicillin 15–20 mg/kg \times 3 oralt i totalt 3–4 veckor.

Grupp A-streptokocker (GAS, *Streptococcus pyogenes*)

Behandling av sepsis vid verifierad GAS-infektion hos nyfött barn: Bensylpenicillin i 7–10 dygn.

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

Alfastreptokocker (*Streptococcus viridans*-gruppen)

Behandling av sepsis: För fullt känsliga stammar (MIC $< 0,1$ mg/L) kan bensylpenicillin i 10 dygn användas.

Pneumokocker (*Streptococcus pneumoniae*)

Pneumokocker kan vara orsak till sepsis, ofta förenad med meningit i nyföddhetsperioden. Behandling av sepsis/meningit: Bensylpenicillin i 2–3 veckor. Vid höggradig betalaktamresistens bör i.v. cefotaxim användas. Vankomycin kan också övervägas.

Enterokocker (*Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*)

Enterokocker förekommer som både tidig och sen infektion i nyföddhetsperioden. Enterokocker förknippas med förekomst av central venkateter, nekrotiserande enterokolit (NEC) och sårinfektion.

Behandling av **sepsis**: Känsliga stammar behandlas med ampicillin. För ampicillinresistenta stammar är vankomycin förstahandspreparat. Enterokocker är resistenta mot cefalosporiner.

Staphylococcus aureus

S. aureus koloniserar normalt huden men är en av de vanligaste orsakerna till neonatal sepsis. Lokala infektioner kan bland annat finnas som osteomyelit, konjunktivit och hudinfektion. *S. aureus* ger ofta abscesser som kan drabba alla organ. Förekomsten av multiresistenta *S. aureus* (*methicillin-resistant S. aureus*; MRSA) ligger i Sverige tämligen stabilt på en låg nivå, men antalet fall av aminoglykosidresistens ökar.

Behandling av **sepsis**: För betalaktamkänsliga stammar (MSSA, *methicillin-susceptible S. aureus*) användes isoxazolylicillin, till exempel kloxacillin. Vid MRSA-infektion är vankomycin förstahandsval. Vankomycin har dålig penetration över blod-hjärnbarriären och ger låg koncentration i lungvävnad.

Behandling av **osteomyelit/artrit**: Samma antibiotika-behandling som ovan samt adekvat kirurgisk intervention. Långtidsbehandling oralt med isoxazolylicillin efter avslutad intravenös behandling, till sammanlagt 28–42 dygn.

Koagulasnegativa stafylokocker (KNS)

KNS är ett samlingsbegrepp för flera olika species. Bakterierna finns normalt på huden, vilket gör att man måste avgöra om förorening föreligger eller inte. En ökande resistens hos KNS mot meticillin, och därmed mot alla betalaktamantibiotika, är påtaglig.

Behandling av **sepsis**: Föreligger känslighet för betalaktamantibiotika ska isoxazolylicillin användas. Föreligger resistens mot betalaktamantibiotika används i första hand vankomycin.

Vid biomaterialrelaterade KNS-infektioner (shunt, CVK som inte kan tas bort) är vankomycin förstahandsantibiotikum. Doseringen bör vara sådan att stabila dalvärden om 15–20 mg/L erhålls. Om MIC \geq 2,0 mg/L kan alternativ behandling eller kombination med annat preparat behöva övervägas. Rifampicin är ett bra komplement till vankomycin, då det har en god penetration av biofilm och även genom blod-hjärnbarriären. Rifampicin får inte användas som enda behandling eftersom detta medför snabb resistensutveckling.

Kateterorsakad sepsis

Vid kateterorsakad sepsis bör katetern avlägsnas. Är detta svårt kan vissa katetrar bevaras genom att behandling ges via katetern, speciellt vid lågvirulenta infektioner som KNS. Om patienten försämras eller om blododling fortfarande är positiv efter 48–72 timmars behandling, bör katetern tas bort. Den ska alltid avlägsnas vid systemisk svampinfektion.

Listeria monocytogenes

Hos nyfödda blir sjukdomen snabbt mycket allvarlig med utveckling av andnings- och cirkulationssvikt.

Behandling av **sepsis** och **meningit**: Ampicillin i 10–14 dygn vid sepsis och 14–21 dygn vid meningit. *Listeria* är dessutom känslig för meropenem men resistent mot cefalosporiner.

Haemophilus influenzae

Bakterien kan ge korioamnionit hos modern vilket kan leda till tidig sepsis hos barnet med klinisk symtombild som vid GBS-infektion.

Behandling av **sepsis**: *H. influenzae* är oftast känslig för ampicillin, men drygt 20 % är resistenta. För korrekt preparatval krävs därför ofta resistensbestämningsbesked.

Gramnegativa tarmbakterier

E. coli är den vanligaste tarmbakterien som kan ge sepsis och meningit. I synnerhet vid sent debuterande neonatal sepsis hos de gravt underburna barnen förekommer *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Proteus*, *Citrobacter* samt även *Acinetobacter* spp. och *Pseudomonas aeruginosa* (som inte är naturliga tarmbakterier) som orsak till infektion med risk för dödlig utgång. Lokala utbrott på neonatala intensivvårdsenheter är inte ovanligt.

Vanligen kan infektioner orsakade av *E. coli* och *Klebsiella* spp. behandlas med tredje generationens cefalosporiner, medan *Enterobacter* och ett flertal andra gramnegativa bakterier har förmåga att utveckla resistens (inducerad betalaktamasproduktion) under pågående behandling. Även i Sverige är resistensutvecklingen bland gramnegativa bakterier mot ett flertal olika preparat betydande. För korrekt preparatval krävs resistensbestämning.

Behandling av **sepsis**: För känsliga stammar av *E. coli* och *Klebsiella* spp. rekommenderas tredje generationens cefalosporin, exempelvis cefotaxim och ceftazidim, eller piperacillin-tazobactam.

Vid pseudomonasinfektion rekommenderas lämpligt betalaktamantibiotikum med hänsyn tagen till känslighetsmönster, till exempel i kombination med aminoglykosid. För övriga gramnegativa stammar, inklusive ESBL-producerande bakterier, rekommenderas i allmänhet meropenem. Behandlingstiden är minst 10 dygn.

Behandling av **meningit**: Vid infektion med känsliga stammar av *E. coli* och *Klebsiella* spp. rekommenderas tredje generationens cefalosporin, exempelvis cefotaxim och ceftazidim. För övriga gramnegativa bakterier inklusive *P. aeruginosa* och ESBL-producerande bakterier rekommenderas i allmänhet meropenem.

Upprepad lumbalpunktion med 24–48 timmars mellanrum är viktig för behandlingskontroll. Behandlingstidens totala längd avgörs av det kliniska svaret, men minimum är tre veckor. Utredning med ultraljud och/eller MRI bör utföras för att upptäcka eventuella abscesser.

Anaeroba bakterier

Infektioner orsakade av *Bacteroides* och *Clostridium* spp. är vanligast. Predisponerande faktorer är underburenhet och nekrotiserande enterokolit.

Behandling av **sepsis**: Vanligen metronidazol eller piperacillin-tazobactam. Meropenem kan också väljas.

Urinvägsinfektion

Urinvägsinfektion orsakas ofta av gramnegativa tarmbakterier. Urinvägsmissbildning är en predisponerande faktor, men urinvägsinfektion kan uppträda även hos barn utan missbildning. Vid systemisk infektion kan även positiv urinodling föreligga som tecken på spridning till urinvägarna, speciellt hos underburna barn.

Vid **primär urinvägsinfektion** rekommenderas behandling med tredje generationens cefalosporin (cefotaxim eller ceftazidim) och aminoglykosid, samt utredning av anatomic. Då odlings svar från blåspunktion föreligger ges specifik behandling.

Hudinfektioner

Lokala infektioner i hud och navel behandlas lokalt med klorhexidintvätt samt vid behov systemiskt med isoxazolylpenicillin.

”*Staphylococcal scalded skin syndrome*” (SSSS) orsakas av stafylokoktoxin som sprids via blodet från ett fokus som inte alltid kan identifieras. Initial behandling ges med isoxazolylpenicillin. Vid utbredd sjukdom måste man tänka på att behandla smärta och vätskeförluster.

Nekrotiserande enterokolit

Nekrotiserande enterokolit (NEC) innebär nekros av tarmslimhinnan och stor risk för translokation av tarmbakterier. NEC ger ofta ett sepsisliknande tillstånd. Den initiala antibiotikabehandlingen blir empirisk och måste omfatta täckning av både aeroba och anaeroba bakterier. Förslagsvis används cefotaxim och metronidazol eller ampicillin och aminoglykosid tillsammans med metronidazol. Aminoglykosider, som inte är aktiva i anaerob sur miljö och har dålig vävnadspenetrering, bör övervägas endast vid sepsismisstanke. Alternativ behandling är piperacillin och tazobactam, speciellt om enterokockinfektion föreligger. Fortsatt behandling måste täcka signifikanta odlingsfynd. Behandlingen måste från första stund ske i samråd med barnkirurgisk expertis.

Behandling av invasiv svampinfektion

Candida är den dominerande orsaken till invasiv svampinfektion i neonatalperioden och förekommer huvudsakligen hos höggradigt underburna barn med andra riskfaktorer (till exempel CVK, bredspektrumantibiotika, parenteral nutrition, antacida, trakeal intubation eller bukkirurgi). Den vanligaste arten är *Candida albicans*, och därefter *C. parapsilosis*. Empirisk behandling mot svamp riktar sig därför mot *Candida*.

Behandling vid invasiv candidainfektion

Vid candidemi finns hög risk för disseminering till organ, framför allt till njurar och CNS. Befintlig CVK ska avlägsnas eftersom den ofta är fokus för infektionen. Resistensbestämning bör göras. Blododlingar bör upprepas varje till varannan dag tills första blododlingen blir negativ. Behandlingstid är 2–3 veckor efter första negativa blododling. Längre behandling behövs ofta vid organengagemang.

Förstahandsval är amfotericin B (1 mg/kg/dygn) eller liposomalt amfotericin B (3–5 mg/kg/dygn) i.v. Preparatens antimykotiska spektra omfattar de allra flesta candidarterna och effekten är likvärdig. Amfotericin B kan ge njurpåverkan i högre utsträckning än liposomalt amfotericin B, men denna biverkan förekommer mer sällan hos nyfödda barn än hos äldre barn och vuxna. Testdos av amfotericin B behövs inte. Det är lämpligt att konsekvent välja ett och samma preparat för användning på kliniken för att undvika förväxlingsrisk.

Echinocandiner är också fungicida medel, effektiva mot de flesta candidarter men med något sämre effekt mot *C. parapsilosis*. Av echinocandinerna har micafungin och caspofungin använts i nyföddhetsperioden. Micafungin är mest studerat och kan vara ett alternativ till amfotericin B vid nedsatt njurfunktion. Echinocandiner utsöndras i ringa mängd i urin varför terapeutisk effekt inte kan förväntas vid urinvägsinfektion.

Flukonazol, som är fungistatiskt, kan användas som fortsatt terapi när infektionen bedöms vara under kontroll och om svampen är känslig för detta medel. Flukonazol resorberas bra vid oral administration.

Vid stark misstanke om invasiv candidainfektion, i väntan på verifikation, bör man överväga att behandla med amfotericin B som har fungicid effekt. Flukonazol kan också användas vid misstanke om invasiv candidainfektion, då i laddningsdos 25 mg/kg och därefter 12 mg/kg/dygn.

Behandling av aspergillusinfektion

Aspergillusinfektion hos underburna och fullgångna nyfödda barn är mycket ovanlig i Sverige. Disseminerad aspergillusinfektion uppstår endast hos en immundefekt patient och hos extremt underburna barn. Den kan manifesteras sig som primär kutan aspergilloz, vilket är den vanligaste formen, eller som lung- och disseminerad aspergilloz (till exempel i CNS eller levern).

Förstahandsval är liposomalt amfotericin B (3–5 mg/kg/dygn), både vid misstänkt och vid säkerställd invasiv aspergillusinfektion. Optimal behandlingstid är inte fastställd men vanligen behandlar man i upp till 10–12 veckor och eventuellt längre om kvarstående immundefekt föreligger.

Behandling av virusinfektioner

Herpes simplexvirus

Behandling ges med aciklovir 20 mg/kg × 3 i.v. i tre veckor. Vid ”*Skin-Eye-Mouth Disease*” (SEM) där CNS-engagemang har uteslutits kan behandling ges i två veckor.

Vid CNS-engagemang görs lumbalpunktion med HSV-DNA PCR-analys innan den intravenösa terapin avslutas. Om PCR är positiv förlängs behandlingen tills HSV-DNA

inte längre kan påvisas. Efter avslutad parenteral antiviral terapi ges peroralt aciklovir i sex månader i dosen 300 mg/m² kroppsyta × 3 enligt den enda kontrollerade studie som finns. Dosökning bör göras allt eftersom barnet växer.

Kongenital och postnatal cytomegalovirusinfektion

Kongenital CMV: Behandling med ganciklovir 6 mg/kg × 2 i sex veckor övervägs till barn som diagnostiseras med kongenital infektion med CNS-engagemang före fyra veckors ålder. Regelbundna kontroller av blodstatus och kreatinin rekommenderas.

Postnatal CMV: De flesta infektioner är lindriga och ingen antiviral behandling behöver ges, men vid svår sepsisliknande sjukdom, korioretinit, pneumonit eller enterokolit har i.v ganciclovir under 2–6 veckors tid använts. Dokumentationen är sparsam och behandlingen kan ha bieffekter.

Neonatal enterovirusinfektion

Ingen specifik antiviral terapi för neonatal enterovirusinfektion finns godkänd i Sverige. Intravenöst immunglobulin har prövats, men inga studier har visat effekt.

Varicella zostervirus

Behandling

Barn med svår neonatal varicellainfektion behandlas med aciklovir 20 mg/kg × 3 i.v. Peroralt aciklovir 20 mg/kg × 4 i fem dagar kan ges till kongenitalt smittade nyfödda fullgångna som fått varicella zosterimmunglobulin (VZIG) omedelbart efter partus och som har lindrig sjukdom. Peroralt aciklovir 20 mg/kg × 4 i fem dagar kan också ges till postnatalt infekterade med varicella där modern är seronegativ.

Tabell IV. Intravenös dosering av antibiotika vid allvarliga neonatala infektioner.

Doseringsintervall, timmar								
Läkemedels-substans	Dos* mg/kg	Ålder ≤ 1 vecka			Ålder > 1 vecka			Kommentar
		Gestationsålder vid partus						
		≤ 27	28–32	≥ 33	≤ 27	28–32	≥ 33	
Amikacin	18	36–48	36	36	36	24	24	Kontroll av dosintervall/njurfunktion, Fp < 5 mg/L. Vid terapivikt kan kortare intervallet användas.
Ampicillin	50–100	12	12	8	8	8	6	
Bensylpenicillin	50–100	12	12	8	8	8	6	
Cefotaxim	50	12	12	12	8	8	8	
Cefuroxim	50	12	12	12	8	8	8	
Ceftazidim	50	12	12	12	8	8	8	
Gentamicin och tobramycin	5	36–48	36	36	36	24	24	Kontroll dosintervall/njurfunktion, dalvärde < 2 mg/L krävs. Vid terapivikt kan kortare intervallet användas om dalvärdet är < 2 mg/L.
Isoxazolylpenicillin	25–50	12	12	8	8	8	6	
Klindamycin	5	8	8	8	8	8	6	
Linezolid	10	12	12	8	8	8	8	
Meropenem	20–40	12	12	8	8	8	8	
Metronidazol	7,5	24	12	12	12	12	12	
Piperacillin-tazobactam	50–100	12	12	8	8	8	8	
Rifampicin	5	12	12	12	12	12	12	
Vankomycin	10–15	12	12	8	12	12	8	Kontroll dos/njurfunktion, förprov, 10–15 mg/L. Vid terapivikt kan kortare intervallet användas.

*Högre dosen vid meningit eller allvarligt septiskt påverkat barn.

Profylax

Nyfött barn (fullgånget eller underburet) vars mor insjuknat med vattkoppor en vecka före till en vecka efter partus bör behandlas med VZIG omedelbart efter partus eller efter exponering. Om VZIG blivit fördröjt kan dessutom aciklovir ges i dosen 10 mg/kg × 4 peroralt i 14 dagar.

Dosen VZIG är 1 mL i.m. till normalviktiga nyfödda och 0,2 mL/kg i.m. till underburna barn. Ett fullgånget barn som smittas från sin omgivning får sällan allvarlig infektion.

Även nyfött barn (fullgånget eller underburet) vars mor är **seronegativ** och **vattkopsinkuberad** de sista tre veckorna före partus bör ges VZIG. Om barnet är extremt underburet (fött före vecka 28 eller födelsevikt < 1 000 g), ges även aciklovirprofylax 10 mg/kg × 4 peroralt i 14 dagar, oavsett moderns immunstatus.

Profylax med VZIG skyddar inte helt mot insjuknande och kan förlänga inkubationstiden från 10–21 dagar upp till 28 dagar.

Deltagarlista

Expertmötesdeltagarnas jävsdeklarationer har före mötet gått igenom och godkänts av Läkemedelsverket. Jävsdeklarationerna finns tillgängliga på förfrågan till Läkemedelsverket (registrator@mpa.se).

Överläkare Olov Aspevall
Smittskyddsinstitutet
171 82 Solna

Docent, senior expert Agneta Aust-Kettis
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Specialistsjuksköterska barn/ungdom, adjungerande klinisk adjunkt (AKA) Veronica Berggren
Neonatalverksamheten
Astrid Lindgrens Barnsjukhus
Karolinska Universitetssjukhuset, Solna
171 76 Stockholm

Överläkare Lars Björklund
Neonataalkliniken
Skånes Universitetssjukhus
221 85 Lund

Överläkare Maria Björkqvist
Barn- och ungdomskliniken
Universitetssjukhuset
701 85 Örebro

Klinisk expert, docent Kerstin Claesson
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Professor, överläkare Erik Eliasson
Avdelningen för klinisk farmakologi
Karolinska Universitetssjukhuset
141 86 Stockholm

Docent, överläkare Margareta Eriksson
Barnakutkliniken Q8,00
Astrid Lindgrens Barnsjukhus
Karolinska Universitetssjukhuset, Solna
171 76 Stockholm

Docent, överläkare Vanda Friman
Infektionskliniken
Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Östra
416 85 Göteborg

Assistent Malika Hadrati
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Docent, överläkare Stellan Håkansson
Barn- och ungdomskliniken/neonatologi
Norrlands universitetssjukhus
901 85 Umeå

Professor Mats Kalin
Infektionskliniken
Karolinska Universitetssjukhuset, Solna
171 76 Stockholm

Med dr, sjuksköterska, farmaceut Elin Kimland
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Docent, överläkare Lena Klingspor
Avdelningen för klinisk mikrobiologi
Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge
141 86 Stockholm

Docent, överläkare Ilona Lewensohn-Fuchs
 Avdelningen för klinisk mikrobiologi
 Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge
 141 86 Stockholm

Överläkare, universitetslektor Åsa Melhus*
 Avdelningen för klinisk mikrobiologi
 Akademiska sjukhuset
 751 85 Uppsala

Docent, överläkare Lars Navér
 Neonatalverksamheten
 Astrid Lindgrens Barnsjukhus
 Karolinska Universitetssjukhuset, Solna
 141 86 Stockholm

Överläkare, verksamhetschef Erik Normann
 Neonatalkliniken
 Akademiska Barnsjukhuset
 751 85 Uppsala

Apotekare Per Nydert
 H2:02 Neonatalverksamheten
 Astrid Lindgrens Barnsjukhus
 Karolinska Universitetssjukhuset, Solna
 171 76 Stockholm

Professor, senior expert Viveca Odling
 Läkemiddelsverket
 Box 26
 751 03 Uppsala

Överläkare Andreas Ohlin
 Barnkliniken
 Universitetssjukhuset Örebro
 701 85 Örebro

Överläkare, klinikchef Elisabeth Olhager
 Skånes Universitetssjukhus
 Neonatalkliniken
 221 85 Lund

Professor Anders Rane
 Avdelningen för klinisk farmakologi
 Institutionen för laboratoriemedicin
 Karolinska Institutet, Karolinska Universitetssjukhuset
 141 86 Stockholm

Medicinalråd Inger Riesenfeld-Örn
 Socialstyrelsen
 Avdelningen för kunskapsstyrning
 Hälsoskydd och smittskydd
 106 30 Stockholm

Överläkare, docent Marie Studahl
 Infektionskliniken
 Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Östra
 416 85 Göteborg

Överläkare, med. dr. Ingemar Tessin
 Neonatalverksamheten
 Drottning Silvias Barn- och ungdomssjukhus
 Sahlgrenska Universitetssjukhuset
 416 85 Göteborg

Med. dr., infektionsläkare Ulf Törneblad
 Läkemiddelsverket
 Box 26
 751 03 Uppsala

* Deltog ej vid mötet men har skrivit manus och bidragit med sina expertkunskaper i efterarbetet.