

Behandling av alvorlige infeksjonssykdommer hos barn

Sammendrag

Bakgrunn. Behandling av barn med alvorlige infeksjonssykdommer representerer en stor utfordring i alle barneavdelingens hverdag. Det er derfor viktig at alle barneavdelinger har retningslinjer for denne type behandling.

Materiale og metode. Basert på litteratursøk i Medline og diskusjoner på et fagseminar for en gruppe barneleger med spesiell interesse for infeksjonssykdommer presenteres nye anbefalinger for valg av antibiotika og antivirale midler ved akutte, alvorlige sykdommer som meningitt, sepsis, encefalitt, pyelonefritt, osteomyelitt og septisk artritt hos barn.

Resultater. Artikkelen presenterer anbefalingene fra fagseminaret. De viktigste endringene, sammenliknet med tilsvarende anbefalinger fra 1998, er dosering av aminoglykosid én gang i døgnet samt økning av aciklovirdosen ved herpes simplex-encefalitt.

Fortolkning. Retningslinjene er basert på et ønske om å opprettholde en restriktiv og trygg antibiotikabruk i våre barneavdelinger. Dermed kan bakteriers resistensutvikling forebygges.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Lars Krogvold

lars.krogvold@ullevaal.no

Karl-Olaf Wathne

Seksjon for infeksjonssykdommer
Barnemedisinsk avdeling
Ullevål universitetssykehus
0407 Oslo

Etter introduksjonen av antibiotika har insidensen av livstruende infeksjonssykdommer falt dramatisk i den industrielle del av verden. Ved utgangen av det 20. århundre var nedre luftveisinfeksjoner den eneste infeksjonssykdommen blant de ti vanligste dødsårsakene i USA. Ukritisk bruk av antibiotika har medført en verdensomspennende epidemi av antibiotikaresistente bakterier, og mange steder er man på vei inn i en postantibiotisk æra. I norsk barnemedisin er det lang og god tradisjon for en konservativ antibiotikapraksis. Dette har sannsynligvis bidratt til å gjøre norske bakterier lite resistente mot antibiotika sammenliknet med bakterier i andre land. Likevel er det stor variasjon mellom de enkelte barneavdelinger når det gjelder bruk av antiinfeksiøse legemidler (1). Det er vist at bruk av bredspektrede antibiotika fremmer resistensutvikling (2), mens redusert antibiotikabruk øker bakteriers sensitivitet for antibiotika (3). Det er dermed mange gode argumenter for å opprettholde en restriktiv antibiotikabruk i våre barneavdelinger.

En fornuftig antibiotikapraksis forutsetter at det finnes skriftlige retningslinjer, og det er ønskelig at så lik behandling som mulig blir gitt i hele Norge. I 1998 ble *Veileder i akuttpediatri* (4) utgitt. Her er antibiotikabehandling av alvorlige infeksjoner omtalt, og boken er i daglig bruk ved de fleste barneavdelinger i landet. Nå er imidlertid retningslinjene av flere årsaker modne for revidering.

Nedenfor følger forslag til valg av antiinfektiver i behandling av akutte, alvorlige sykdommer som meningitt, sepsis, pyelonefritt, septisk artritt, osteomyelitt og herpes simplex-encefalitt hos barn.

Metode

På initiativ fra Seksjon for infeksjonssykdommer ved Barnesenteret, Ullevål universitetssykehus ble det 11.–12.4. 2002 arrangert et fagseminar for regionsykehusene og sykehusene i Helseregion Sør og Øst. Temaet for møtet var valg av antiinfektiver ved be-

handling av alvorlige infeksjoner hos barn. Deltakerne på fagseminaret var spesielt inviterte barneleger fra hele landet med spesiell interesse for infeksjoner. Alle regionsykehusene og de fleste sentral- og lokalsykehusene i Helseregion Øst og Sør var representert. I tillegg var mikrobiolog og infeksjonsmedisiner til stede. Hensikten med møtet var å gjennomgå nåværende behandling ved akutte, alvorlige systemiske infeksjoner blant barn i sykehus. Etter en dag med forelesninger ble behandlingen av hver enkelt infeksjon diskutert, først i grupper og deretter i plenum. Man kom så frem til retningslinjer for antiinfeksiøs behandling av de ulike infeksjonene. I tillegg ble doseringsintervall ved bruk av aminoglykosider og aciklovirdosen ved akutt herpes simplex-encefalitt vurdert spesielt.

Som grunnlag for diskusjonen var det på forhånd gjort litteratursøk i Medline, og en rekke nasjonale og internasjonale retningslinjer var kjent for forsamlingen.

Resultater og diskusjon

Aminoglykosider

Aminoglykosider er i mange år blitt hyppig brukt ved alvorlige infeksjoner hos barn. I Norge brukes gentamicin, netilmicin og enkelte steder også tobramycin. For alle praktiske formål kan disse midlene sidestilles hva angår antibakterielt spekter og bivirkninger. Det foreligger imidlertid mest dokumentasjon om bruk av gentamicin, som derfor i det følgende brukes som referansepreparat.

Til nå har det vært vanlig med dosering to eller tre ganger i døgnet (4). Nå foreligger imidlertid dokumentasjon for at gentamicin gitt én gang i døgnet er effektivt og sikkert

! Hovedbudskap

- Retningslinjer for antibiotikabehandling kan være med på å redusere unødvendig antibiotikabruk
- I artikkelen oppdateres anbefalinger fra 1998 for antibiotikabehandling av alvorlige infeksjoner hos barn i sykehus
- Aminoglykosider foreslås dosert en gang i døgnet
- Dosen av aciklovir foreslås doblet til 20 mg/kg tre ganger i døgnet ved mistanke om herpesencefalitt

for nyfødte så vel som eldre barn når det kombineres med serumkonsentrasjonsmålinger (5, 6). Vi anbefaler derfor at gentamicin gis som en enkelt døgndose 7 mg/kg, og at serumkonsentrasjonen måles åtte timer etter første dose (ønsket serumspeil 1,5–4,0 mg/l) og rett før andre dose (ønsket serumspeil < 2 mg/l). Ved kjent nedsatt nyrefunksjon forlenges doseringsintervallet eller aminoglykosid erstattes med cefotaksim.

Meningitt

Spedbarn under to måneder smittes primært av bakterier fra mors vaginalflora. 20–25 % av fødende kvinner er kolonisert med gruppe B-streptokokker i vagina og nedre del av colon/rektum, men bare 1–2 av 1 000 spedbarn utvikler invasiv sykdom. Hos spedbarn

under to måneder er dermed gruppe B-streptokokker den vanligste årsak til meningitt og sepsis. Svært få gruppe B-streptokokkinfeksjoner forekommer etter åtte ukers alder. *Escherichia coli* og *listeria monocytogenes* forårsaker et lite mindretall av meningitter hos nyfødte (7).

Hos barn eldre enn to måneder forårsakes nå de fleste tilfeller av meningitt av meningokokker (gruppe B, C, W135 og Y) og pneumokokker. Sporadisk forekommer det andre bakterier. Etter innføring av vaksinen mot *Haemophilus influenzae* serotype b (Hib-vaksine) i Norge i 1992 har infeksjoner med denne bakterien blitt sjeldne.

Som behandling av meningitt forårsaket av ukjent mikrobe foreslås intravenøs behandling med enten kombinasjonen penicil-

lin/kloramfenikol eller cefotaksim alene (tab 1). Førstnevnte alternativ anbefales også av Statens helsetilsyn (9). Hver avdeling bør velge ett av alternativene, og konsekvent benytte dette. Vi velger å sidestille to ulike behandlingsopplegg fordi det ikke foreligger entydige argumenter for å foretrekke det ene fremfor det andre. Fordelene med benzylpenicillin + kloramfenikol er at kombinasjonen gir dekning mot meningokokker, nesten alle pneumokokker og *listeria*. Ulempene er redusert effektivitet mot gramnegative stavbakterier i spinalvæsken. Kloramfenikol er beinmargstoksisk. Alvorlig sykdom forårsaket av *Haemophilus influenzae* serotype b er etter innføring av vaksine nesten eliminert, og vi anser derfor dekning mot denne mikroben som unødvendig.

Tabell 1 Forslag til antiinfektiva ved alvorlige infeksjoner hos barn

	Middel	Dose	Varighet	Merknad
Meningitt, ukjent årsak	Alternativ 1 Benzylpenicillin + Kloramfenikol	75 mg/kg × 4 intravenøst 25 mg/kg × 4 intravenøst (maksimal dose 0,5 g × 4)	Avhenger av mikrobe	
	Alternativ 2 Cefotaksim	50 mg/kg × 4 intravenøst (maksimal dose 2 g × 4)		
Sepsis, ukjent årsak	Alternativ 1 Ampicillin + Gentamicin	50 mg/kg × 4 intravenøst 7 mg × 1 intravenøst	Avhenger av mikrobe	
	Alternativ 2 Cefotaksim	50 mg/kg × 4 intravenøst (maksimal dose 2 g × 4)		
Viral encefalitt, ukjent årsak	Aciklovir	20 mg/kg × 3 intravenøst	Ved bekreftet herpesetiologi: tre uker Seponeres ved negativ PCR	
Akutt osteomyelitt, ukjent årsak	Dikloksacillin/kloksacillin Barn < 1 år	25 mg/kg × 4 intravenøst	To uker	Vurder antibiotikaskifte ved manglende klinisk effekt etter 3–4 dager. Etter to uker med intravenøs behandling og klinisk respons skiftes til peroral behandling
	I tillegg aminoglykosid Ved penicillinallergi klindamycin	7 mg × 1 intravenøst 10 mg/kg × 4 intravenøst		
Osteomyelitt, peroral behandling etter avsluttet intravenøs behandling	Klindamycin eller ciprofloksacin ¹ eller dikloksacillin	10 mg/kg × 3 per os 15 mg/kg × 2 per os < 20 kg: 15 mg/kg × 3 per os 20–40 kg: 250 mg × 3 per os > 40 kg: 500 mg × 3 per os	4 uker	Mikstur eller tablett løst i vann
	Akutt pyelonefritt, ukjent årsak	Ampicillin + Gentamicin Ved penicillinallergi cefotaksim	50 mg/kg × 4 intravenøst 7 mg × 1 intravenøst 50 mg/kg × 4 intravenøst (maksimal dose 2 g × 4)	Overgang til peroral behandling ved bedret allmenntilstand
Akutt pyelonefritt, peroral behandling etter avsluttet intravenøs behandling	Mecillinam eller trimetoprim-sulfa	10 mg/kg × 3 0,2 ml/kg × 2	Total behandlingstid to uker	Antibiotika oppgitt i prioritert rekkefølge
	amoxicillin eller cefaleksin	7,5–15 mg/kg × 3 12,5–25 mg/kg × 2		

¹ Ciprofloksacin er ikke godkjent til behandling av barn i Norge, men anses likevel trygt (8)

Fordelene med cefotaksim er bred dekning mot meningokokker, pneumokokker, Haemophilus influenzae og gramnegative stavbakterier. Midlet dekker derimot ikke listeria. Det er enkelt å administrere. En ulempe er at økt bruk av tredje generasjons kefalosporiner er assosiert med resistensutvikling (2).

I veilederen fra 1998 er det også med et tredje behandlingsalternativ, i form av ceftriaxon 100 mg × 1. Dette alternativet er nå valgt utelatt. Erfaringene er fortsatt beskjedne med slik monoterapi hos barn (10). På mange måter er det praktisk med dosering én gang i døgnet. Likevel vil konsekvensen av å utelate doser kunne bli alvorlig. Endelig er ceftriaxon assosiert med bivirkninger fra galleveiene, noe som ikke forekommer ved bruk av cefotaksim.

Når sikker bakteriologisk diagnostikk foreligger, anbefales skifte av antibiotika etter bakteriens følsomhet. Dette innebærer at man ved pneumokokker bør skifte til penicillin dersom følsomheten tilsier dette, og at man omvendt bør skifte til cefotaksim dersom det foreligger nedsatt penicillinfølsomhet.

Behandlingslengde ved meningitt avhenger av mikrobe. Ved meningokokker anbefales fem dager, ved pneumokokker 14 dager.

Rutinemessig bruk av steroider, i form av deksametason intravenøst, er omdiskutert. Ingen randomiserte studier har kunnet vise positiv effekt ved meningokokkmeningitt. Ved meningitt forårsaket av Haemophilus influenzae serotype b er deksametason funnet å redusere forekomsten av hørselsskader (11). Samme metaanalyse antyder også mulig gunstig effekt ved pneumokokkmeningitt dersom steroider gis før antibiotika.

Sepsis med ukjent mikrobe

Ved mistanke om sepsis uten at det foreligger kjent mikrobe eller spesifikk mistanke i en særlig retning, anbefaler møtedeltakerne intravenøs antibiotika (tab 1). Også her sidestiltes til ulike behandlinger, men vi tilrår at hver enkelt avdeling i all hovedsak benytter det ene alternativet.

Kombinasjonen ampicillin og gentamicin har i lang tid vært brukt som sepsisbehandling hos barn (4). Helsetilsynets håndbok i bruk av antibiotika i sykehus (9) anbefaler benzylpenicillin isteden for ampicillin ved sepsis med ukjent mikrobe. Når vi velger å beholde ampicillin, er det for å dekke bedre mot sepsis utgått fra urinveiene. Dette til tross for at om lag 30 % av E coli i blodkultur er resistent mot ampicillin.

Herpes simplex-encefalitt

Ved klinisk mistanke om herpes simplex-encefalitt anbefales aciklovir etter at adekvate prøver for diagnostikk (spinalvæske til polymerasekjedereaksjon (PCR)) er sikret (tab 1). Behandlingstiden bør være tre uker. Ved tvil bør det foreligge to negative PCR-analyser før behandlingen seponeres.

Sammenliknet med tidligere anbefalinger (4, 8) er dosen aciklovir nå økt til 20 mg/kg × 3. Det er vist at høyere dose aciklovir (60 mg/kg/døgn) gir signifikant høyere overlevelse og lavere morbiditet ved disseminert herpesvirusinfeksjon enn lavere dose (45 mg/kg/døgn eller mindre) (12). Aciklovir er nefrotoksisk (13). I ovennevnte studie med høydose aciklovir utviklet likevel kun fire av 64 pasienter (6 %) kreatininstigning. Uansett må pasienter som får aciklovir overvåkes nøye med hensyn til hydrering, og dosen må reduseres dersom kreatininverdien stiger. Det er også kjent at aciklovir er assosiert med nøytropeni (14). Det er derfor viktig å monitorere nøytrofile granulocytter regelmessig gjennom behandlingen.

Akutt osteomyelitt og septisk artritt

Staphylococcus aureus forårsaker mer enn 80 % av tilfellene av akutt osteomyelitt og septisk artritt, gruppe A-streptokokker og andre streptokokker om lag 10 %, mens pneumokokker forårsaker 0–4 %. I nyfødtp perioden forekommer gruppe B-streptokokker og infeksjoner med gramnegative bakterier relativt hyppigere. Det bør sikres materiale til mikrobiologisk diagnostikk også ved osteomyelitt og septisk artritt. Ideelt sett bør det alltid gjøres leddpunksjon eller nålebiopsi fra beinvev (15). Dersom dette er praktisk vanskelig, bør det som et minimum tas blodkultur(er) før antibiotikaoppstart.

Behandlingsforslag ved akutt osteomyelitt med ukjent agens fremgår av tabell 1. Det bør gis intravenøs antibiotikabehandling i 14 dager før overgang til peroral medisiner i ytterligere fire uker. Dette gir en total behandlinglengde på seks uker. Dersom det foreligger oppvekst av mikrobe med kjent resistensmønster, skal man rette behandlingen etter denne. Dersom det ikke er tilfredsstillende klinisk effekt og fall i CRP/SR etter 3–4 dager med intravenøs kloksacillin som monoterapi, må andre agens (Haemophilus influenzae, pseudomonas, Salmonella, mykobakterier) vurderes.

Tidligere har det vært vanlig å supplere intravenøs kloksacillin/dikloksacillin med amoxicillin, og dette anbefales også i håndbok om antibiotika i sykehus fra 2001(9). Amoxicillin ble gitt for å dekke også mot Haemophilus influenzae serotype b. Forekomsten av denne typen infeksjoner er blitt svært lav etter innføringen av vaksine, og vi finner derfor ikke lenger grunnlag for rutinemessig å dekke mot denne mikroben. For barn under ett år er det hensiktsmessig å supplere intravenøs kloksacillin/dikloksacillin med et aminoglykosid, på grunn av økt forekomst av gramnegative stavbakterier.

Behandlingslengden på totalt seks uker er blitt diskutert de senere år. Peltola behandlet 50 barn med osteomyelitt forårsaket av gule stafylokokker i totalt 23 dager, hvorav antibiotika ble gitt intravenøst i 11 dager uten at det ble observert residiv eller komplikasjoner (16). Imidlertid har redusert behand-

lingslengde foreløpig ikke fått gjennomslag internasjonalt, og vi synes foreløpig ikke det foreligger godt nok grunnlag til å forkorte behandlinglengden.

Når det gjelder valg av peroralt medikament, anbefales klindamycin på grunn av god vevspenetrasjon, tolererbar smak og relativt lite volum.

Ulemper med dikloksacillin som mikstur er at smaken er vond og at volumet barnet må ta blir relativt stort. Erfaringsmessig er clostridium difficile ikke et hyppig forekommende problem i behandling av akutt osteomyelitt med klindamycin hos for øvrig friske barn.

Akutt pyelonefritt

E coli er den vanligste bakterien som forårsaker akutt pyelonefritt hos barn. Andre urinveispatogene mikrober er enterokokker, andre koliforme staver, Klebsiella, pseudomonas og Proteus samt stafylokokker. Fjærli (personlig meddelelse) har gjennomgått alle urinprøver fra barn med urinveisinfeksjon ved Akershus universitetssykehus i tidsrommet 1.1. 1997–31.12. 2001. I totalt 3 386 urinprøver (poliklinisk og innlagt) ble det funnet E coli hos 75 %, enterokokker hos 7 %, Klebsiella hos 3 % og koliforme staver hos 3 %. Pseudomonas ble kun funnet i 0,15 % av prøvene. I 12 % av prøvene ble det funnet andre bakterier av usikker betydning (gruppe B-streptokokker, Enterobacter, Proteus, staphylococcus saprophyticus og gule stafylokokker).

Før oppstart med antibiotika er det viktig å sende en korrekt tatt urinprøve til dyrking. Prøven kan tas som midtstrømsprøve, med kateter eller ved suprapubisk blærepunksjon. Poseurinprøve er ikke godt nok for sikker diagnostikk av urinveisinfeksjon hos barn.

Alle spedbarn under tre måneder og alle barn under to år med redusert allmenntilstand eller hvor det er frykt for dårlig pasientmedvirkning bør innlegges for intravenøs antibiotikabehandling (17, 18). Anbefalt intravenøs initialbehandling fremgår av tabell 1. Klinisk bedret allmenntilstand med tilsvarende fall i infeksjonsparametere bør være tydelig i løpet av to til tre dager. Dersom allmenntilstanden tilsier det, kan man da skifte til peroral behandling som foreslått i tabellen. Listen er satt opp i prioritert rekkefølge. Total behandlinglengde bør være 7–10 dager (18).

Resistensforhold hos urinveispatogene E coli, Klebsiella og enterokokker i Norge kan hentes fra NORM (19). Ut fra disse tallene skulle mecillinam være et godt førstevalg som peroralt middel, bortsett fra ved enterokokker. Imidlertid finnes ikke lenger mecillinam i miksturform i Norge. Dermed blir man hos de yngste barna nødt til å velge noe annet, og trimetoprim-sulfa vil hos de fleste være et sikkert valg inntil resistensbestemmelse foreligger.

>>>

Møtet mottok økonomisk støtte fra Barnemedisinsk avdeling, Ullevål universitetssykehus og legemiddelfirmaet Wyeth Lederle.

Som eksterne ressurspersoner deltok seksjonsoverlege Asbjørn Digranes, Haukeland Universitetssykehus, professor dr.med. Claus Ola Solberg, Haukeland Universitetssykehus og overlege Dag Berild, Aker universitetssykehus.

Øvrige deltakere var Henrik Døllner, Odd Due Lund, Petter Brandtzæg, Guro Andersen, Arnt Winsnes, Hans-Olav Fjærlø, Aud Berstad, Jan Henrik Lund, Tor Einar Calisch, Tore Abrahamson, Cecilie Torp Andersen, Biljana Ribic, Karl-Olaf Wathne og Lars Krogvold.

Litteratur

1. Westergren T, Abrahamsen TG, Egeland T. Forbruk av antiinfeksiøse legemidler ved barneavdelingene i helseregion 2. Tidsskr Nor Lægeforen 1999; 119: 2640–4.
2. de Man P, Verhoeven BAN, Verbrugh HA, Vos MC, van den Anker JV. An antibiotic policy to prevent emergence of resistant bacilli. Lancet 2000; 355: 973–8.
3. Stephenson J. Icelandic researchers are showing the way to bring down rates of antibiotic-resistant bacteria. JAMA 1996; 275: 175.
4. Grøgaard J, red. Veileder i akuttpediatri. Oslo: Norsk barnelegeforenings kvalitetssikringsutvalg, 1998.
5. Miron D. Once daily dosing of gentamicin in infants and children. Pediatr Infect Dis J 2001; 20: 1169–73.
6. Carapetis JR, Jaquiere AJ, Buttery JP, Starr M, Cranswick NO, Kohn S et al. Randomized, controlled trial comparing once daily and three times daily gentamicin in children with urinary tract infections. Pediatr Infect Dis J 2001; 20: 240–6.
7. Leibl SL, Täuber MG. Acute and chronic meningitis. I: Armstrong D, Cohen J, red. Infectious diseases. London: Mosby, 1999.
8. Burkhardt JE, Walterspiel JN, Scaad UB. Quinolone arteropathy in animals versus children. Clin Infect Dis 1997; 25: 1196–1204.
9. Statens helsetilsyn. Bruk av antibiotika i sykehus. IK-2737. Oslo: Statens helsetilsyn, 2001.
10. Scholz H, Hofmann T, Noack R, Edwards DJ, Stoeckel K. Prospective comparison of ceftriaxone and cefotaxime for the short-term treatment of bacterial meningitis in children. Chemotherapy 1998; 44: 142–7.
11. McIntyre PB, Berkey CS, King SM, Schaad UB, Kilpi T, Kanra GY et al. Dexamethasone as adjunctive therapy in bacterial meningitis. A meta-analysis of randomised clinical trials since 1988. JAMA 1997; 278: 925–31.
12. Kimberlin D, Lin C-Y, Jacobs RF, Powell DA, Corey L, Gruber WC et al. Safety and efficacy of high-dose intravenous acyclovir in the management of neonatal herpes simplex virus infections. Pediatrics 2001; 108: 230–8.
13. Becker NB, Schulman G. Nephrotoxicity of antiviral therapies. Curr Opin Nephrol Hypertens 1996; 5: 375–9.
14. Feder HM jr., Goyal RK, Krause PJ. Acyclovir-induced neutropenia in an infant with herpes simplex encephalitis: case report. Clin Infect Dis 1995; 20: 1557–9.
15. Wathne KO, Babovic A, Nordshus T. Akutt osteomyelitt hos små barn – en diagnostisk utfordring. Tidsskr Nor Lægeforen 2001; 121: 1693–6.
16. Peltola H, Unkila-Kallio L, Kallio MJ. Simplified treatment of acute staphylococcal osteomyelitis of childhood. The Finnish Study Group. Pediatrics 1997; 99: 883–4.
17. Santon SA, Altieri MF. Pediatric urinary tract infections. Emerg Med Clin North Am 2001; 3: 675–90.
18. American Academy of Pediatrics. The diagnosis, treatment and evaluation of the initial urinary tract infection in febrile infants and young children. Pediatrics 1999; 103: 843–52.
19. Norsk overvåkingsystem for resistens hos mikrober. Consumption of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in Norway 2001. www.zoonose.no (17.9.2003).