

Infeksjoner hos immunsupprimerte barn

Sammendrag

Bakgrunn. Kreftbehandlede og transplanterte barn har i perioder sterkt nedsatt immunforsvar og er dermed svært utsatt for ulike typer infeksjoner. En bakteriell infeksjon kan hurtig bli livstruende. Det er derfor avgjørende å starte antibiotikabehandling raskt.

Materiale og metode. Utgangspunktet for artikkelen er en diskusjon om infeksjoner hos immunsupprimerte barn som ble arrangert i Bodø i juni 2003. I tillegg har vi gjort en litteraturnomgang etter søk i Pubmed og standard oppslagsverk.

Resultater og fortolkning. Ved febril nøytropeni bør man raskt foreta en klinisk undersøkelse, ta relevante prøver og deretter starte antibiotikabehandling. For de fleste pasientene anbefaler vi ampicillin og gentamicin intravenøst som førstevalg. Gentamicin kan doses én eller tre ganger i døgnet. Pasienter som fra starten har kliniske tegn på septisk sjokk, bør få en kombinasjon av cefotaksim og gentamicin. Etter 3–5 døgn gjøres en vurdering i forhold til videre behandling. Ved uteblitt behandlingsrespons eller forverring foretas et skifte til monoterapi med cefotaksim. De som allerede har stått på cefotaksim, bør da få meropenem, eventuelt i kombinasjon med vankomycin. Man må hele tiden vurdere behandling mot sopp og/eller anaerobe bakterier. I artikkelen omtales også andre infeksjoner som er typiske for immunsupprimerte barn.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Karianne Wiger

karianne.wiger@medisin.uio.no
Barnemedisinsk avdeling
Ullevål universitetssykehus
0407 Oslo

E. Arne Høiby

Divisjon for smittevern
Nasjonalt folkehelseinstitutt
og
Rikshospitalet – Radiumhospitalet

Karl-Olaf Wathne

Seksjon for infeksjonssykdommer
Barnemedisinsk avdeling
Ullevål universitetssykehus

Immunsupprimerte barn er en liten, men faglig krevende pasientgruppe. Både kreft og andre tilstander kan medføre immun-suppresjon (tab 1). I denne artikkelen tar vi for oss infeksjoner hos kreftsyke og transplanterte barn.

I 1960-årene og tidlig i 1970-årene døde over 50 % av kreftsyke barn av infeksjonskomplikasjoner. Etter at man i 1970-årene startet med rask empirisk behandling med bredspektrede antibiotika ved febril nøytropeni, har dødeligheten gradvis sunket og ligger nå på under 10 % (1). Ved febril nøytropeni kan feber ofte være det eneste tegn på begynnende alvorlig infeksjon, og oppvekst av mikrober i blodkultur skjer i under 30 % av tilfellene (1). En ubehandlet bakteriell infeksjon kan raskt bli livstruende – det er derfor avgjørende å starte med bredspektrede antibiotika tidligst mulig.

Veileder i akuttpediatri inneholder et kapittel om behandling av infeksjoner hos immunsupprimerte barn (2). Disse retningslinjene har til nå stort sett fungert godt, men de gjennomgås jevnlig for optimalisering. På initiativ fra barneinfeksjonsmedisinsk seksjon, Ullevål universitetssykehus, ble det 11.6. og 12.6. 2003 arrangert et diskusjonsmøte med temaet Infeksjoner hos immunsupprimerte barn. Deltakerne var spesielt inviterte pediatere med hovedinteresse barneinfeksjoner og barneonkologi. Formålet med møtet var å komme frem til felles retningslinjer for klinisk oppfølging og behandling av infeksjoner hos immunsupprimerte barn. Dette er et omfattende tema, og mange av momentene ble derfor ikke diskutert i detalj.

Metode

Utgangspunktet er diskusjonen om infeksjoner hos immunsupprimerte barn på møtet som fant sted i Bodø i juni 2003. I tillegg

kommer litteraturnomgang etter søk i PubMed, standard oppslagsverk og internasjonale retningslinjer.

Resultater

Ved febril nøytropeni skal man alltid mistenke begynnende sepsis. Legen må først foreta en nøyaktig klinisk undersøkelse. Relevante prøver må tas med én gang (tab 2), deretter starter man raskt med antibiotikabehandling (3). Vårt forslag til valg av antibiotika er presentert i figur 1.

Som standardbehandling holder vi fast ved ampicillin fremfor benzylpenicillin på grunn av betydelig bredere spektrum mot gramnegative staver og dobbelt så lang halveringstid. Begge stoffene er betalaktamaseinstabile, og de er relativt likeverdige ved alvorlige infeksjoner med grampositive bakterier.

Heldigvis er det foreløpig lite aminoglykosidresistens i Norge (4), derfor regnes aminoglykosider som svært gode midler mot gramnegative staver. I tillegg kan aminoglykosider ha en synergistisk effekt sammen med betalaktamantibiotika og dekke hull i betalaktamenes virkningsspektrum og farmakodynamikk. Gentamicin brukes mest hos norske barn. Det er ingen avgjørende forskjell i toksisitet mellom de ulike norskregistrerte aminoglykosidene, og andre aminoglykosider synes ikke å ha betydelige komparative fortrinn (5). Etter det vi til nå vet, bør serumspeilet kontrolleres etter åtte timer når gentamicin doseres én gang per døgn (6, 7), og nivået bør være 1,5–4,0 g/l. Dersom serumspeilet ligger under eller over dette intervallet, økes eller reduseres dosen med 20 %. Serumkonsentrasjonen kontrolleres



Hovedbudskap

- Barn med febril nøytropeni bør dekkes raskt med bredspektrede antibiotika
- Antibiotikavalget må styres av:
 - Klinisk effekt
 - Mikrobeforekomst og resistensforhold i Norge og lokalt
 - Økologiske kort- og langtidseffekter
- Hos barn med febril nøytropeni må muligheten for infeksjon med sjeldne bakterier, sopp og andre opportunistar alltid vurderes, og adekvat klinisk og mikrobiologisk diagnostikk gjennomføres konsekvent

res da igjen åtte timer etter neste dose. Bunnspeilet kontrolleres rett før andre infusjon og skal være under 0,5 mg/l. Ved dosering tre ganger i døgnet er en metningsdose på minst 3,75 mg/kg avgjørende for å utnytte det konsentrasjonsavhengige bakteriedrap aminoglykosidene utøver (8). Bunnspeil og toppspeil kontrolleres før og etter tredje infusjon. Bunnspeilet bør være under 2 mg/l og toppspeilet over 6 mg/l.

Hvis pasienten er medtatt og har tegn til dårlig perifer sirkulasjon og/eller lavt blodtrykk, må man mistenke septisk sjokk. I disse tilfellene er en kombinasjon av cefotaksim og gentamicin førstevalg. Det er fordi cefotaksim gir langt bedre dekning mot gramnegative stavbakterier enn ampicillin og er betalaktamasestabil. Cefotaksim har også god effekt mot mange grampositive mikrober, bl.a. viridansstreptokokker og stafylokokker, med unntak av meticillinresistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) og meticillinresistente *Staphylococcus epidermidis*. Ceftazidim har svakere effekt mot grampositive bakterier enn cefotaksim, men bedre antipseudomonaseffekt.

Dersom det er mistanke om pseudomonasinfeksjon, foretrekkes en kombinasjon av ceftazidim og tobramycin. Hvis pasienten er kolonisert med MRSA, bør man vurdere å legge til vankomycin. Dersom man kjenner til at pasienten før den febrile episode har vært infisert med en problemmikrobe, bør man nøye overveie å dekke for denne.

Ved oppvekst av et spesifikt agens må man tilpasse behandlingen til dyrkingssvaret. Det er imidlertid viktig å fortsette med bredspektrede antibiotika pga. faren for sekundærinfeksjoner ved langvarig nøytropeni.

Behandlingen bør endres hvis det ikke er respons etter 3–5 døgn. Hvis det skjer en forverring eller pasienten blir kritisk dårlig, må man vurdere å endre behandling tidlige. Nye blodkulturer tas, og remissen merkes «nøytropeni». Man bør nå spesifikt undersøke på sopp i tillegg til bakterier.

Endring av behandling bør i stor grad individualiseres i forhold til graden av nøytropeni. Situasjonen er alvorligere om antallet nøytrofile granulocytter er fallende. Andre relevante forhold er uttalt mukositt (slimhinnebetennelse som følge av cytostatikabehandling), hvilket agens som eventuelt tidligere er påvist og lokale epidemiologiske forhold. Dersom man ikke mistenker *Pseudomonas aeruginosa* eller infeksjon med koagulasenegative stafylokokker, er monoterapi med cefotaksim å foretrekke ut fra et økologisk synspunkt. Ceftriaxon skiller hovedsakelig ut i gallen og påvirker derfor sannsynligvis tarmfloraen i større grad enn cefotaksim. For de kritisk syke pasientene som allerede har stått på cefotaksim, er kombinasjonen av vankomycin og meropenem å foretrekke.

En del av pasientene står på nyretoksiske cytostatika (cisplatin, karboplatin eller ifos-

Tabell 1 Barn med immunsvikt – oversikt over hovedgrupper

Tilstand	Kommentarer
Kreft	Ofte omfattende cellegiftkurer. I tillegg er det vanlig med periodevis høydose steroidbehandling. Lymfocytopeni kan være inntil et halvt år etter avsluttet cellegiftbehandling
Beinmargstransplantasjon	Forbehandling som gir nærmest total immunsvikt. Behandling med ciklosporin eller andre immunmodulerende medikamenter i 3–12 md. etter transplantasjonen
Organtransplantasjon	Livslang behandling med ciklosporin eller andre immunmodulerende medikamenter
Medfødt immunsvikt	Stor gruppe sjeldne sykdommer med få pasienter. Gir ulike former for immunsvikt
HIV/AIDS	Obs opportunistiske infeksjoner med f.eks. pneumocystis, toksoplasmoser og cytomegalovirus
Autoimmune sykdommer	Mange står på ulike typer immunmodulerende midler, f.eks. steroider, ciklosporin og infliksimab
Aspleni (medfødt/akvirert)	Obs kapselkledd mikrober: pneumokokker utgjør den største trusselen. I tillegg økt risiko for sykdom forårsaket av meningokokker, <i>Haemophilus influenzae</i> og salmonellaarter
Andre sykdommer	<i>Nefrotisk syndrom</i> : Tap av immunoglobuliner og behandling med steroider gir nedsatt immunforsvar
Medikamenter som kan gi immunsvikt	<i>Steroider</i> (særlig ved langvarig bruk) <i>Cytostatika</i> <i>Immunosuppressiver (eksempler)</i> : ciklosporin, tacrolimus, infliksimab, etanercept, azatioprin

Tabell 2 Febril nøytropeni – definisjoner og anbefalt prøvetaking

Definisjon av leukopeni/nøytropeni:

Totalt antall leukocytter < 1,0 · 10⁹/l og/eller nøytrofile granulocytter < 0,5 · 10⁹/l

Definisjon av feber:

Temperatur > 38,0 °C i to målinger med minst én times mellomrom eller temperatur > 38,5 °C ved én måling (hos pasient i ro uten for mye klær)

Prøvetaking:

Som hovedregel tas blodkultur fra sentralt venekateter. Ved mistanke om infeksjon tas også blodkultur fra perifer vene. Eventuelt tas også urinstiks, urin til dyrking, bakteriologisk prøve fra sår eller fissur og røntgen thorax. Ved klinisk mistanke tas prøver til viruspåvisning

famid), som ikke bør kombineres med nyretoksiske antibiotika (særlig aminoglykosider, amfotericin B og, i mindre grad, vankomycin). Det bør også utvises forsiktighet dersom pasienten får ciklosporin.

Anaerobe infeksjoner

Anaerobe bakterier kan også forårsake infeksjoner hos nøytrope pasienter. Ved uttalt mukositt, stomatitt, faryngitt og øsofagitt alene eller i kombinasjon med magesmerter og/eller diaré må man vurdere muligheten for anaerob infeksjon.

Hvis pasienten har diaré, skal man undersøke på *Clostridium difficile* (toksinpåvisning og ev. dyrking). Metronidazol er førstevalg ved behandling av anaerobe infeksjoner.

Perianal infeksjon og tyflitt

Perianal betennelse kan være vanskelig å oppdage fordi man ved nøytropeni ofte har beskjedne inflammasjonstegn. Perianalområdet inspiseres for rubor og infiltrasjon.

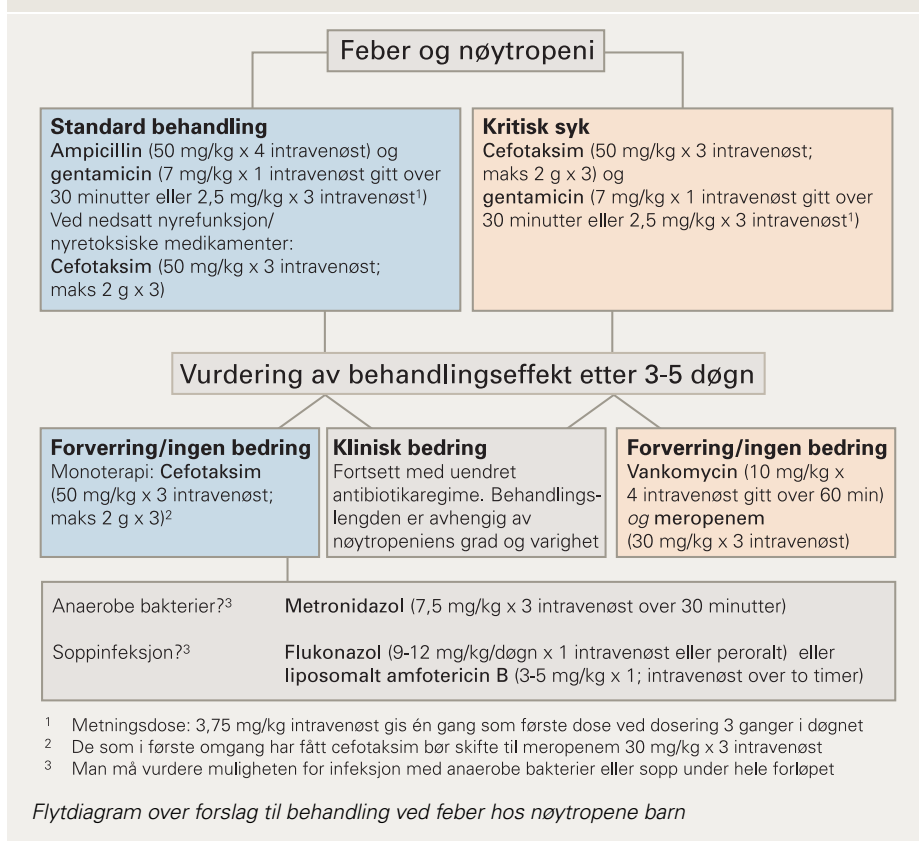
Hvis det foreligger sårffissur, tas bakterieprøver. Infeksjoner kan skyldes både aerobe og anaerobe bakterier. Ved svake kliniske tegn anbefales behandling med cefotaksim og metronidazol. Er det mistanke om pseudomonasinfeksjon, bør man gi dobbel dekning, for eksempel tobramycin og ceftazidim.

Tyflitt er en betennelse i tarmveggen i området rundt coecum og ses nesten utelukkende hos kreftpasienter som behandles med cytostatika. Leukemi som grunnsykdom og langvarig nøytropeni er de største risikofaktorene. Symptomer og tegn likner dem man ser ved akutt appendisitt. Behandlingen består av bredspektrede antibiotika med både aerob og anaerob dekning, intravenøs væske og null per os. Kirurgi kan bli nødvendig i de alvorligste tilfellene (1).

Antibiotikaproylakse

Tidligere var det vært svært vanlig å gi generell antibiotikaproylakse til personer som ble behandlet for kreft. Det ble påvist en

Figur 1



nedgang i antall infeksjonsepisoder, men ikke bedret overlevelse. Dessuten gir bruken av antibiotikaprofylakse økt fare for resistensutvikling. Generell antibiotikaprofylakse er derfor ikke anbefalt (3).

Soppinfeksjoner

Ved uteblitt behandlingsrespons etter 4–7 dager med antibiotika må man mistenke systemisk soppinfeksjon. De største risikofaktorene for soppinfeksjon er langvarig nøytropeni og tidligere behandlinger med bredspektrede antibiotika. I tillegg er pasienter med uttalt mukositt særlig utsatt (9, 10).

Candidaartene er årsak til de fleste soppinfeksjoner. Disse opptrer i form av akutt candidemi og/eller kronisk hepatosplenisk candidiasis. De fleste candidaarter er følsomme for flukonazol, med unntak av *C. krusei* og *C. glabrata*, som henholdsvis alltid og ofte er resistente. Alle candidaarter er følsomme for amfotericin B. Infeksjoner med aspergillusarter er mye sjeldnere. Disse er alltid resistente for fluconazol, men vanligvis følsomme for amfotericin B.

Ved mistanke om soppinfeksjon gjentas klinisk undersøkelse av barnet, og blodkulturer tas både fra perifer vene og fra sentralt venekateter. I tillegg bør man vurdere bilde-diagnostikk for å lete etter disseminert soppinfeksjon: ultralyd, computertomografi (CT) eller magnetresonans (MR) av abdomen, samt røntgen thorax og MR av hodet.

Ved empirisk soppbehandling er flukonazol et godt førstevalg. Hvis det klinisk er

sterk mistanke om aspergillusinfeksjon, oppvekst av flukonazolresistent *Candida* eller uteblitt respons etter flukonazolbehandling, bør man velge amfotericin B (fig 1). På grunn av en lavere toksisk bivirkningsprofil og mulighet for høyere behandlingsdose foretrekkes liposomalt amfotericin B fremfor tradisjonelt amfotericin B.

De siste årene er det kommet en del nye soppmidler på markedet, bl.a. voriconazol. Dette fås både til intravenøs og peroral bruk. Voriconazol gir noe dekning mot aspergillus, det har en bedre bivirkningsprofil enn amfotericin B og bedre gjennomtrengning til hjernen enn andre soppmidler. Itraconazol og caspofungin er andre aktuelle nye antimykotiske midler.

Systemiske soppinfeksjoner behandles til nøytropenien er over og barnet er klinisk bedre. Hvis det er dårlig behandlingsrespons, må man tidlig overveie å fjerne sentralt venekateter. Hepatosplenisk candidiasis krever 3–6 måneders behandling.

Profylaktisk behandling mot systemisk soppinfeksjon er svært utbredt, men det finnes ingen overbevisende, godt underbygde retningslinjer for slik bruk (11). De eneste som synes å ha dokumentert effekt av profylakse mot soppinfeksjoner, er transplanterte og pasienter med kombinasjonen langvarig nøytropeni og uttalt mukositt (11).

Pneumocystis pneumonia

Pneumocystis jiroveci (tidligere kalt *P. carinii*) er en primitiv sopp som kan forårsake al-

vorlig pneumoni med høy dødelighet hos immunsupprimerte pasienter. Typiske tegn er overflatisk, rask respirasjon, hoste og dårlig arteriell oksygenmetning. Røntgen thorax og ev. høyresonans CT av lungene tas for å lete etter diffuse infiltrater, men negativt røntgenfunn utelukker ikke pneumocystispneumoni. For å verifisere diagnosen bør sputumprøve undersøkes. Dette er imidlertid en lite sensitiv metode for påvisning av pneumocystispneumoni hos immunsupprimerte pasienter uten HIV-infeksjon. Man bør derfor tidlig overveie bronkioalveolær lavage, som har høyere sensitivitet (12).

Forekomsten av pneumocystispneumoni har sunket betraktelig etter at man innførte profylakse for utsatte pasientgrupper. I e-tabell 3 er det forslag til behandling samt opplegg for profylakse basert på anbefalinger fra den amerikanske barnelegeforeningen (13). Tabellen viser den mest utbredte profylaksedoseringen med trimetoprim-sulfa i tre påfølgende dager per uke. Det er imidlertid praksis ved flere store amerikanske institusjoner, for eksempel Johns Hopkins, å bruke trimetoprim-sulfa med samme daglige dosering, men kun to påfølgende dager per uke. Dette regimet følges også ved flere barnekreftavdelinger i Norge, og vi har foreløpig ingen dokumentasjon for at disse bør forandre profylaksestrategi.

Virale infeksjoner

Redusert immunitet pga. grunnsykdommen eller medikamentell behandling kan føre til reaktivering av virusinfeksjoner. Virale infeksjoner kan være svært alvorlig hos immunsupprimerte pasienter. I tabell 4 gis det en oversikt over virus som er særlig aktuelle for kreftsyke og transplanterte barn (14).

Varicella zoster-virus er svært smittosomt og kan føre til meget alvorlig sykdom og død hos immunsupprimerte pga. disseminering til en rekke organer, først og fremst lunger og lever. Inkubasjonstiden er 14–21 dager. Varicella zoster-immunglobulin, gitt innen 96 timer etter eksponisjon, kan forebygge utbrudd eller mildne sykdomsforløpet, men er ikke effektivt etter sykdomsutbrudd. Vaksinasjon mot varicella for å forebygge sykdom etter eksponering anbefales ikke. Barn med varicella bør ikke få acetylsalisylsyre pga. fare for å utvikle Reyes syndrom. Immunsupprimerte barn skiller ut virus lenger enn friske barn og kan derfor være smitteførende mer enn 6–7 dager, som ellers er normalt.

Influenzavirus A og B gir høyere morbiditet og dødelighet hos immunsvekkede barn enn hos immunkompetente. Det har tidligere hersket usikkerhet om effekten av influensavaksine til barn som får kjemoterapi mot malign sykdom. I flere rapporter er det imidlertid nå vist at slike barn får en adekvat serologisk respons, om enn noe svakere enn hos immunfriske (15). Man anbefaler derfor årlig immunisering for barn over seks måneder som får behandling for kreftsykdom frem til seks måneder etter avsluttet behand-

Tabell 4 Virus som er særlig aktuelle som infeksjonsårsak hos immunsupprimerte barn

Virus	Barnekreft	Beinmargs- transplantasjon	Organtrans- plantasjon	Behandling
Adenovirus	+	+	+ (Lever)	Ingen
BK-virus			+ (Nyre)	Ingen
Cytomegalovirus	+	+	+	<i>Ganciklovir</i> : 5 mg/kg × 2 intravenøst i 14 dager <i>Alternativt</i> ¹ : foscarnet, cidofovir eller immunoterapi
Epstein-Barr-virus			+	Ingen
Varicella zoster	+	+	+ (Lever)	<i>Aciclovir</i> : 10 mg/kg × 3 intravenøst i 7–10 dager <i>Alternativt</i> ¹ : famciclovir, valacyclovir
Humant herpesvirus 6		+		Ingen
Herpes simplex	+	+	+	<i>Acyclovir</i> : 5 mg/kg × 3 intravenøst i 10 dager (10 mg/kg ved generalisert sykdom) <i>Alternativt</i> ¹ : famciclovir, valacyclovir
Enterovirus (bl.a. Echovirus)	+	+		Ingen
Influenza A og B	+	+		<i>Oseltamivir peroralt</i> 30 mg × 2 (< 15 kg) 45 mg × 2 (15–23 kg) 60 mg × 2 (23–40 kg) <i>Zanamivir inhalasjon</i> 10 mg × 2 (> 12 år)
JC-virus			+ (Nyre/hjerte)	Ingen
«Luftveisvirus»		+		Ingen
Polyomavirus		+	+ (Nyre)	Ingen
Respiratorisk syncytialvirus	+	+	+ (Lever)	Ingen

¹ For dosering, se spesiallitteratur

Tabellen er omarbeidet fra Holte og medarbeidere (17)

ling. Familiemedlemmer og ansatte på onkologiske poster bør også influensavaksineres årlig.

Diskusjon

Vi gir her noen generelle anbefalinger for behandling av infeksjoner hos kreftsyke og transplanterte barn, men ulike epidemiologiske forhold tilsier at man må gjøre lokale tilpasninger. Forekomsten av infeksjoner med *P aeruginosa*, *C difficile* eller *P jiroveci* vil for eksempel kunne variere mellom de ulike barneavdelingene.

I internasjonal litteratur finner man ofte helt andre forslag til førstevalg av antibiotika enn her i landet, fordi resistensforholdene og epidemiologien er annerledes. Antibiotikaresistens har hittil vært et begrenset problem i Norge, men har også her vist en økning de siste årene (4). Endring i resistensforhold vil måtte medføre endringer i valg av antibiotika, og det er derfor viktig med nøye gjennomgang av lokale erfaringer, særlig ved terapivikt.

Tradisjonelt er aminoglykosider blitt dosert tre ganger per døgn både til immunkompetente og immunsvekkede barn ved alvorlige infeksjoner. Nyere forskning har vist at forlenget doseringsintervall er trygt og effektivt hos immunkompetente barn (16), men det foreligger fortsatt kun begrensede studier hos immunsupprimerte barn. Ett problem med flere av studiene er at aminoglykosidet er gitt kombinasjon med et annet, bredspektrert antibiotikum. Det er derfor vanskelig å evaluere den separate effekten av aminoglykosidet. Konklusjonene på de studiene som foreligger er at dosering av aminoglykosid én gang i døgnet til immunsupprimerte barn i hovedsak fungerer godt. Man må imidlertid være klar over at ved do-

sering én gang per døgn blir det ofte et aminoglykosidfritt intervall på mange timer. Dette kan strekke seg godt utover tiden der postantibiotisk effekt kan ventes (8).

Tidligere var standardbehandlingen ved febril nøytropeni ampicillin og aminoglykosid, med skifte til vankomycin og ceftazidim ved uteblitt klinisk bedring. Denne strategien synes å ha fungert godt. Grunnen til at vi foreslår en endring nå, er ønsket om å redusere bruken av vankomycin av økologiske hensyn. Stor tilbakeholdenhet med bruk av midlet anbefales (17). Faren ved overdreven bruk av vankomycin er seleksjon av vankomycinresistente enterokokker, som igjen kan være kilde til vankomycinresistens hos *S aureus* (18). Dessuten har man ikke klart å vise en sikker overlevelseshet ved rutinemessig bruk av vankomycin (3).

En annen viktig forandring fra tidligere praksis er anbefalingen om å skille ut en liten, veldefinert gruppe barn som er mistenkt kritisk syke med tegn til septisk sjokk. Disse bør få en bredest mulig dekning med baktericide midler fra starten. Ulempen med å øke bruken av tredjegerasjonskefalosporiner er faren for utvikling av ekstendert spektrum-betalaktamase, og det kan derfor være aktuelt å alternere med et annet antibiotikum for å unngå for uniformt antibiotiketrykk, for eksempel piperacillin-tazobaktam. Dette er en kombinasjon av betalaktam og betalaktaminhibitor, med bred dekning mot både gramnegative, grampositive og anaerobe mikrober. I tillegg har det effekt mot flere typer ekstendert spektrum-betalaktamaser og penicillinasedannende stafylokokker. Hos voksne har priperacillin-tazobactam vært brukt ved febril nøytropeni i flere år, med gode resultater (19). I den senere tid har det

også vært brukt hos nøytropene barn, med god effekt og god toleranse (20). Det mangler imidlertid fortsatt store, randomiserte studier med barn.

Bruken av meropenem bør av økologiske grunner forbeholdes de sykeste barna der det er utilfredsstillende behandlingsrespons på kombinasjonen av cefotaksim og gentamicin.

Vi takker Petter Brandtzæg, Henrik Døllner, Gustav Fjærtøft, Trond Flægstad, Marit Hellebostad, Claus Klingenberg og Bem Zeller for nyttige kommentarer til manuskriptet.

Møtet ble støttet økonomisk av Barnemedisinsk avdeling, Ullevål universitetssykehus, og legemiddelfirmaene Swedish Orphan og Glaxo-SmithKline.

Som ekstern fagperson deltok medisinsk mikrobiolog E. Arne Høiby, Nasjonalt folkehelseinstitutt/Rikshospitalet – Radiumhospitalet.

Øvrige deltakere var Tore G. Abrahamsen, Petter Brandtzæg, Henrik Døllner, Gustav Fjærtøft, Trond Flægstad, Marit Hellebostad, Lena Holtmoen, Anne Kirsti Høgåsen, Kristin Jensen, Claus Klingenberg, Kirsti Agnethe Neset, Ellen Ruud, Truls Sanengen, Marianne Skreden, Ragna Stendal, Tore Stokkeland, Karl-Olaf Wathne, Karianne Wiger og Bem Zeller.

e-tab 3 finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Litteratur

- Alexander SW, Walsh TJ, Freifeld AG et al. Infectious complications in pediatric cancer patients. I: Pizzo PA, Poplac DG, red. Principles and practice of pediatric oncology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002: 1239–83.
- Abrahamsen TG, Alsaker T, Fjærli HO et al. Infeksjoner hos immunkomprimerte pasienter. Veileder i akutt pediatri. Oslo: Norsk barnelegeforening, 1998: 79–81.

>>>

3. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 730–51.
4. Occurrence of antimicrobial resistance. Bacteria from human clinical specimens. NORM/NORM-VET 2001. Consumption of antimicrobial agents and occurrence of resistance in Norway. Tromsø: Norsk overvåkingssystem for antibiotikaresistens hos mikrober, 2001: 48–66.
5. Phillips I, Shannon KP. Aminoglycosides and aminocyclitols. I: O'Grady F, Lambert HP, Finch RG et al, red. *Antibiotic and chemotherapy. Anti-infective agents and their use in therapy*. New York: Churchill Livingstone, 1997: 164–92.
6. Tomlinson RJ, Ronghe M, Goodbourne C et al. Once daily ceftriaxone and gentamicin for the treatment of febrile neutropenia. *Arch Dis Child* 1999; 80: 125–31.
7. Sung L, Dupuis LL, Bliss B et al. Randomized controlled trial of once- versus thrice-daily tobramycin in febrile neutropenic children undergoing stem cell transplantation. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 1869–77.
8. Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 1–10.
9. Pappas PG, Rex JH, Sobel JD et al. Guidelines for treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 161–89.
10. Marr KA. Empirical antifungal therapy – new options, new tradeoffs. *N Engl J Med* 2002; 346: 278–80.
11. de Pauw B. Preventative use of antifungal drugs in patients treated for cancer. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53: 130–2.
12. Thomas CF jr., Limper AH. *Pneumocystis pneumonia*. *N Engl J Med* 2004; 350: 2487–98.
13. *Pneumocystis jirovecii* infections. I: Pickering LK, Baker CJ, Overturf GD et al, red. *Red Book: 2003 Report of the Committee on Infectious Diseases*. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2003: 500–5.
14. Conrad DA. Patients with cancer and transplant recipients. I: Jensen HB, Baltimore RS, red. *Pediatric infectious diseases: Principles and practice*. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2002: 1156–80.
15. Ring A, Marx G, Steer C et al. Influenza vaccination and chemotherapy: a shot in the dark? *Support Care Cancer* 2002; 10: 462–5.
16. Miron D. Once daily dosing of gentamicin in infants and children. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 1169–73.
17. Holte H, Frøland SS, Høiby EA et al. Infeksiøse komplikasjoner ved maligne sykdommer. I: Dahl O, Christoffersen T, Kvaløy S et al, red. *Cytostatika*. Oslo: Institutt for farmakoterapi og Den Norske Kreftforening, 1999: 73–85.
18. *Staphylococcus aureus* resistant to vancomycin – United States, 2002. *MMWR CDC Survey Summ* 2002; 51: 565–7.
19. Gorschluter M, Hahn C, Fixson A et al. Piperacillin-tazobactam is more effective than ceftriaxone plus gentamicin in febrile neutropenic patients with hematological malignancies: a randomized comparison. *Support Care Cancer* 2003; 11: 362–70.
20. Le Guyader N, Auvrignon A, Vu-Thien H et al. Piperacillin-tazobactam and netilmicin as a safe and efficacious empirical treatment of febrile neutropenic children. *Support Care Cancer* 2004; 12: 720–4.