

Dato: 30. January 2020

Vedrørende veiledning av medisinerstudentene Mong Binh Lam og Heidi Skjennem Olsen i forbindelse med prosjektoppgave ved Universitetet i Oslo

Tittel på prosjektoppgaven er «Nytten av Leukocyt-målinger i evalueringen av tidlig neonatal sepsis. En prospektiv pilotstudie ved Princess Marina Hospital, Botswana»

De utførte begge oppgaven ved Princess Marina Hospital (PMH) i Gaborone, Botswana.

Deres prosjektoppgave bygger på prosjektskissen for en studie som er planlagt ved PMH ved University of Botswana, Gaborone, Botswana, og Tygerberg University Hospital ved Stellenbosch University i Cape Town, Sør-Afrika. Deres studie var planlagt som en pilotstudie for å teste gjennomførbarheten og lokalisere forbedringsområder før den mer omfattende prospektive studien.

Både Lam og Olsen har utført et selvstendig og viktig arbeid, som også er av betydning for forskningsmiljøet ved barneavdelingen på PMH. Det er viktig å påpeke at deres arbeid har avslørt åpenbare svakheter i rutiner ved nyfødtavdelingen og ved innsamling av verdifullt materiale i forskningsprosjekter. Begge har bidratt vesentlig og like mye i planleggingen av pilotstudien. De har sammen hatt ansvar for og samlet alle data over en periode på 6 uker da de oppholdt seg i Gaborone. Etter hjemkomst til Oslo har de begge og selvstendig vurdert og tolket resultater og reflektert over hva resultatene betyr, vurdert styrker og svakheter i arbeidet og sammenfattet den skriftlige prosjektoppgaven.

Lam og Olsen har begge vist god samarbeidsevne og vilje, og har vært enkel å veilede. De har arbeidet selvstendig, raskt og nøyaktig. De har overholdt tidsfrister og har hele veien vist god progresjon. De har gjennom arbeidet hentet relevant litteratur og etablert kjennskap til kvalitetsvurdering av tilgjengelig litteratur og studier. For detaljer vedrørende arbeidet vises det til prosjektoppgave.

Med hilsen



Britt Nakstad (hovedveileder)

Dr med, MD, professor i pediatri

Institutt for Klinisk Medisin, Universitetet i Oslo



Oppgavefordeling i gjennomføringen av prosjektarbeidet og i skrivingen av oppgaven

Tittel: Nytteten av leukocytter-målinger i evalueringen av tidlig neonatal-sepsis. En prospektiv pilotstudie ved Princess Marina Hospital, Botswana.

Studenter: Mong Binh Lam, Heidi S. Olsen

Veileder: Britt Nakstad

I Botswana: Begge to arbeidet med veileder i utviklingen av dataskjema. Begge var tilstede hver dag og deltok like mye i innhenting av pasientinformasjon. Vi startet alltid dagen med å sammen få oversikt over antall pasienter, hvem er blitt utskrevet/gått bort, hvem er innlagt det siste døgn. Deretter fordelte vi oss på de ulike rom av avdelingen og leste gjennom journaler. Vi diskuterte daglig innholdet i journaler som hadde mangler eller uklarheter for å bli enige om tolkninger. Overføring av data til RedCap ble også fordelt mellom oss. Vi satt sammen og førte inn hver våre journaler.

Artikler og andre kilder fordelte vi mellom oss, og dersom vi fant innhold som var relevant for oppgaven hentet vi det ut og diskuterte det sammen.

Resultater: hovedarbeidet med Excel er utført av Binh. Men alt om hva som skulle analyseres og hvordan ble diskutert fortløpende mellom oss begge.

Resten av innholdet med innledning, bakgrunn, resultat, diskusjon og konklusjon ble fordelt fortløpende mellom oss. Men det var alltid slik at den andre leste gjennom og la til/tok bort deler den andre hadde skrevet.

Før vi begynte på en del satt vi alltid opp punkter sammen for hva som skulle tas opp. Her er eksempler på hvordan vi gjorde det da vi skulle skrive diskusjonsdelen:

“Resultatene – hva viste de egt. og er det troverdig?”

- *Pasientgruppens variasjon og størrelse*
- *Metodevalg pålitelig*

Stemmer det med annen forskning?

Nye problemstillinger oppstått?

- *Trenger bedre retningslinjer lokalt*
- *Helseøkonomi i Afrika – feil prioriteringer?*

- *Hvor vanskelig det er å gjøre forskning i utviklingsland*
- *Har kultur-svarene en reell innvirkning på lengden av AB?”*

Vurderingen av resultatene ble gjort med hjelp fra veileder, Britt Nakstad.

NYTTEN AV LEUKOCYTT-MÅLINGER I EVALUERINGEN AV TIDLIG NEONATAL SEPSIS.

En prospektiv pilotstudie ved Princess Marina Hospital, Botswana

MONG BINH LAM & HEIDI S. OLSEN



VEILEDER:
Britt Nakstad MD, PhD
Professor i pediatri, Universitetet i Oslo
Visiting professor in pediatrics and neonatology, University of Botswana

UNIVERSITETET I OSLO
Januar 2020

ABSTRACT

PURPOSE

The purpose of this paper is to evaluate the value of leucocyte counts as a diagnostic tool for early neonatal sepsis.

METHOD

To examine this problem we collected data from 108 patient journals from the neonatal unit, including neonatal intensive care unit, at Princess Marina Hospital, Botswana. The study is a pilot for a larger prospective project at multiple centers in Sub-Saharan Africa with the intent to create guidelines for initiation and discontinuation of antibiotics in treatment of suspected early neonatal sepsis in developing countries. From our pilot we extracted data to evaluate the connection between leukocytes and blood culture proven neonatal sepsis.

CONCLUSION

Due to low levels of sample collection we were left with a study group too small to use for the evaluation ($n = 2$), and therefore are unable to conclude anything considering leukocytes as a tool in sepsis diagnostics.

However, the pilot has a great value for the coming prospective study as they are able to change protocol to ensure higher sample quantities due to errors found through the pilot study.

INNHALDSFORTEGNELSE

ABSTRACT	2
PURPOSE	2
METHOD	2
CONCLUSION	2
ORDLISTE	4
INNLEDNING	5
LITT OM BOTSWANA	7
HELSESITUASJON I LANDET	8
PRINCESS MARINA HOSPITAL (PMH)	9
BAKGRUNN	11
DAGENS SITUASJON	11
DEN VANSKELIGE DIAGNOSEN	11
TIDLIGERE FORSKNING PÅ LEUKOCYTTER OG SEPSIS	14
METODE	16
PRAKTISK GJENNOMFØRELSE	16
ETISKE VURDERINGER	19
RESULTATER	20
SEPSIS PÅ NNU	20
VARIASJONER I PASIENTGRUPPEN	21
DYRKNINGSPRØVER	23
LEUKOCYTT-MÅLINGER	24
ANTIBIOTIKABRUK VED NNU	26
DISKUSJON	27
REFLEKSJONER RUNDT RESULTATER	27
<i>Reelle blodkulturrestater?</i>	27
<i>Vurdere leukocytter</i>	29
<i>Hvorfor så lange behandlingsregimer?</i>	29
BEGRENSNINGER	30
KONKLUSJON	37
OPPFORDRINGER TIL DET VIDERE PROSJEKTET VED PMH:	37
LITTERATURLISTE	38

ORDLISTE

- *PMH: Princess Marina Hospital*
- *NNU: neonatal unit, nyfødtafdelingen på PMH for barn med behandlingsbehov*
- *IPMS: integrated patient management system. Digitalt pasientjournalssystem brukt ved PMH. Informasjon om laboratoriesvar, som leukocytelling og blodkulturreultat ble dokumentert her for enkelte pasienter.*
- *LBW: low birth weight. Fødselsvekt < 2500 gram*
- *VLBW: very low birth weight. Fødselsvekt < 1500 gram*
- *ELBW: extreme low birth weight. Fødselsvekt < 1000 gram*
- *GA: gestasjonsalder*
- *EONS: Early onset neonatal sepsis – sepsis oppstått innen første 72 timer av livet*
- *CSF: cerebrospinal fluid – cerebrospinalvæske*

INNLEDNING

Denne prosjektoppgaven er en pilotstudie og er en del av en større, kommende studie angående neonatal sepsis og antibiotikabehandling i Sub-Sahara. Den store studien er todelt og inneholder en retrospektiv del innhentet i Sør-Afrika og Botswana, og en prospektiv del med data hentet fra Botswana. Vår pilot er for denne prospektive observasjonsstudien som skal samle inn data i ett år ved PMH. Pilotstudien skulle teste om hovedprosjektets protokoll fungerte ved å identifisere problemer som kan oppstå under den prospektive datainnhenting - som vanskeligheter ved rekruttering av pasienter, eller selve samlingen av data. Mye av dataen som vi samlet inn ble ikke brukt i vår egen prosjektoppgave, men var til det større prosjektet.

Data ble samlet fra 108 spedbarn innlagt på nyfødt avdeling, NNU, (inkludert nyfødt intensivavdeling) på PMH i Gaborone, Botswana. Piloten foregikk i januar og februar 2019. Da vi reiste ned for å starte vårt arbeid var den originale oppgaven om feces screening og deres måte å detektere sepsis på. Ved ankomst viste det seg at rutinen med å ta fecesprøve fra alle spedbarn ved innleggelse var gått bort fordi det i lange perioder ikke var tilgang på feces-swab for gjennomførelsen. Ressursmangel var et gjennomgående problem hvor det rundt 3 av 6 ukene vi var der ikke var tilgang på blodkulturglass på avdelingen. Dette medførte vanskeligheter med å få tilgang til dataen vi ønsket for vår studie, og å stole på de resultatene vi fikk. Stor rutinevariasjon var også et problem. Noen leger var svært liberale med antibiotikabehandling og prøvetaking, mens andre leger var mer tilbakeholdne. Innhenting av data var tidskrevende, dels fordi det var håndskrevne journaler som ofte var ufullstendige. Vi måtte gjerne supplere med sykepleiejournaler, spørre mor (om for eksempel

barnet har hatt avføring), sjekke selv innstillinger av respiratorer eller oksygenapparat, eller se på skjema for diurese og mating som hang ved hver pasientkrybbe.

Å få oversikt over hvem som var innlagt/utskrevet det siste døgn var ofte komplisert.

Avdelingen hadde en innleggelsesbok som skulle oppdateres av sykepleierne fortløpende angående innleggelsesdato og ved forflytning til andre avdelinger/sykehus/hjem eller ved dødsfall. Boken var derimot ofte mangelfull. Mye tid gikk med på å finne ut hva som hadde skjedd med pasienter som fra en dag til en annen ikke var på avdelingen lenger.

Avdelingsstaben var alltid hjelpsomme når vi ba om hjelp, men det var ikke alltid de fant svar på våre spørsmål heller. Det kunne være at barnet var forflyttet før deres vakt startet, eller at de rett og slett ikke husket barnet. Problemet var ikke de ansattes kompetanse, men heller at systemet for logging ikke var godt nok – kombinert med underbemanning på kveld og natt. Vi lette gjennom ulike arkivsystemer for døde barn, barn henvist videre til andre sykehus, eller gikk til postnatal avdeling for å spore opp pasientene.

På grunn av mangel på relevant data til vår originale oppgave, innså vi utover oppholdet at vi måtte skifte problemstilling. Vi måtte finne et nytt utgangspunkt for oppgaven vår, og helst noe som ble utført noe mer rutinemessig enn det vi trodde det ble gjort av avføringsprøver. Da blodprøver var noe som ble utført på flere spedbarn, var det naturlig å se om det var noen spesielle markører vi kunne ha nytte av, for eksempel leukocyttnmålinger.

Nytten av leukocyttnmålinger i diagnostikken av tidlig neonatal sepsis (EONS) er svært omdiskutert da det er stor usikkerhet rundt nytteverdien. I land hvor tilgang til laboratorieprøver er begrenset kan en så enkelt tilgjengelig prøve som leukocytter være svært nyttig. Ikke bare for å lettere detektere barn med sepsis, men også for å utelukke de som ikke har tilstanden, og slik begrense antall barn som mottar unødig antibiotikabehandling. Denne oppgaven vil forsøke å evaluere nytten av leukocyttnmålinger i diagnostikken av tidlig neonatal sepsis (EONS).

LITT OM BOTSWANA

Botswana er et mellominntektsland i Sub-Sahara. Botswanas store landområde og lave innbyggertall (cirka 2,2 millioner) gjør landet tynt befolket (1). Opp mot 60 % av innbyggerne bor i byer og det er størst befolkningstetthet i den sørøstlige delen av landet, rundt hovedstaden Gaborone.

Siden løsrivelsen i 1966 har Botswana vært en av Afrikas få suksesshistorier med fredelig politikk, demokrati og økonomisk vekst. Statlig eide diamantgruver har meste av æren for den gode økonomien, og har ført til at landet i dag regnes som et av Afrikas mest stabile, økonomisk og politisk (2). Selv om både grunnutdannelse og helsehjelp er tilgjengelig for alle, lever mange mennesker i fattigdom i landet.

Tabellen nedenfor viser data hentet fra FNs landsstatistikk som belyser noen av Botswanas utfordringer.

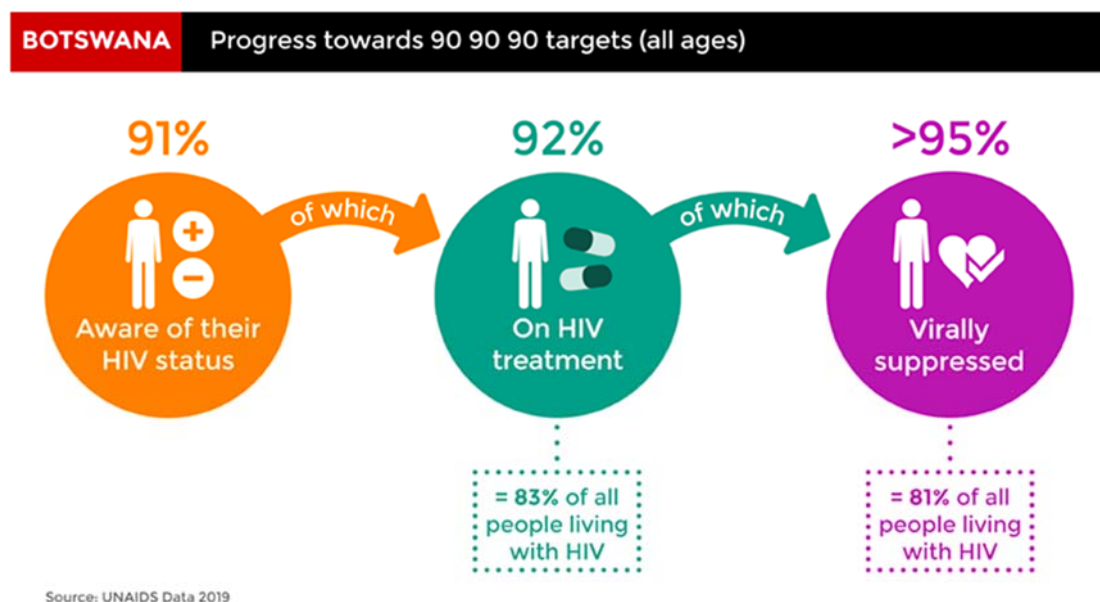
Arbeidsledighet	18,19 % (2019)
Antall mennesker som lever i ekstrem fattigdom	16,1 % (2015)
Forventet år med skolegang	8,41 år (2017)
Forventet levealder (menn og kvinner samlet)	52,7 år (2010)
Tilgang til rent vann	90 % (2017)

Data fra «FNs landsstatistikk for Botswana» Hentet 09.12.2019. Tilgjengelig fra <https://www.fn.no/Statistikk?country=207#group-by-letter>

Selv om fattigdommen er nede på 16 %, regner man med at rundt 30 % lever like over den nasjonale fattigdomsgrensen. Inntektsulikheten i landet forblir dermed en av verdens høyeste (3).

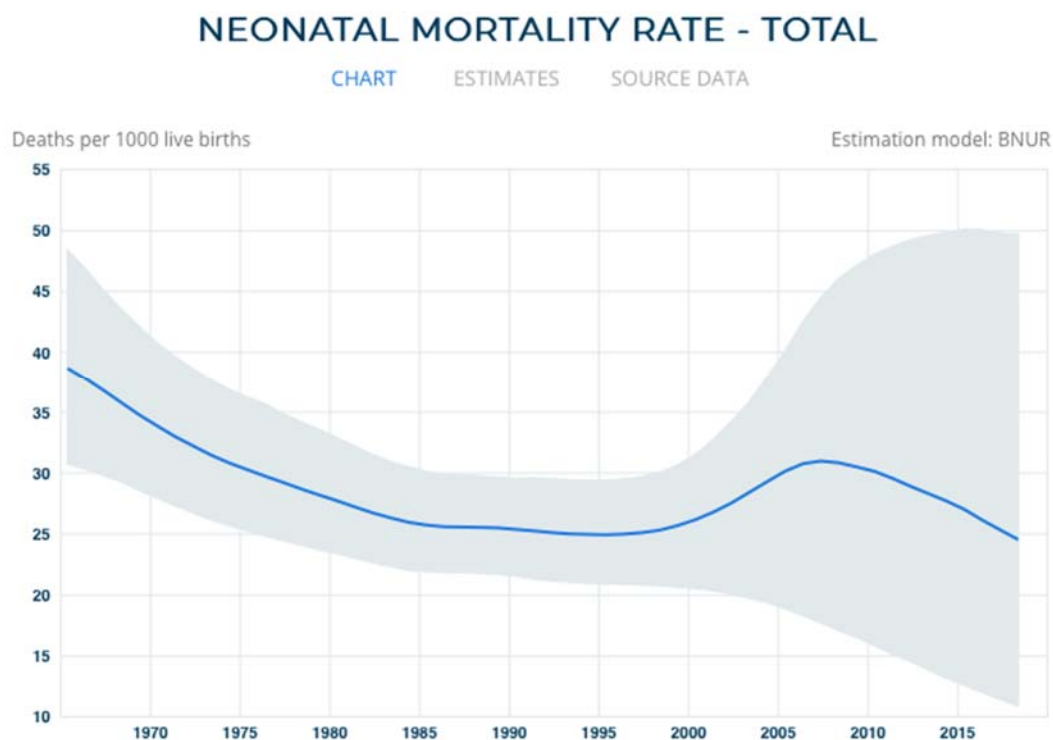
HELSEITUASJON I LANDET

Alle har tilgang til gratis helsehjelp, og man regner med at 95 % av befolkningen bor mindre enn 15 km fra nærmeste helsesenter (4). Selv etter store investeringer i helsevesenet er Botswana et av landene i verden med mest HIV og AIDS. Det er anslått at rundt 23 % av den voksne befolkningen er smittet med HIV (1, 2, 5). Sammen med tuberkulose er AIDS en av hovedårsakene til sykdom og død i landet (4). Store beløp er satt av til bekjempelse av HIV epidemien, og nå tilbys gratis utredning og behandling til alle HIV smittede i landet. Selv om insidensen går ned, opprettholdes prevalensen av lavt kunnskapsnivå om HIV blant befolkningen (5).



Figur 1: Hentet fra Avert.org 09.12.2019. Tilgjengelig fra: <https://www.avert.org/professionals/hiv-around-world/sub-saharan-africa/botswana>

Selv med store satsninger på helsevesenet har Botswana en vedvarende høy barnedødelighet. Selv om HIV epidemien har noe av skylden for dette (spesielt toppen vi ser rundt 2000 – 2010), er det ikke alene årsaken til barnedødeligheten. Grafen nedenfor er hentet fra childmortality.org, og viser neonatal dødelighet i Botswana fra 1970 frem til i dag.



Figur 2: Graf fra Childmortality.org. Hentet 09.12.2019. Tilgjengelig fra: <https://childmortality.org/data/Botswana>

I 2018 var det estimert neonatal dødelighet på 24 per 1000 levende fødte (6). Dette er høyere enn de mer fattige nabolandene Zambia og Zimbabwe. Selv om dødeligheten er synkende er antallet omtrent på samme nivå som tidlig 90-tallet før HIV epidemien begynte.

PRINCESS MARINA HOSPITAL (PMH)

Princess Marina Hospital er hovedsykehuset i Botswana, og ligger i landets hovedstad Gaborone. Som hovedsykehus behandler PMH ikke bare innbyggerne av den mest befolkede byen (202 000 innbyggere) (1), men har også spesialist-funksjon for resten av landet. Sykehuset er offentlig og pasientene er dermed ofte av lav sosioøkonomisk bakgrunn. Middel- og øvre middelklasse familier bruker i hovedsak private helseklinikker og sykehus. Dette medfører en akkumulering av mange svært syke på et sykehus.

Selv om landets offentlige helsesystem er ansett som godt utviklet i Afrikansk målestokk, kan det ikke sammenlignes med vestlige helsesystem. Nyfødtavdelingen (NNU) er beregnet for 40

pasienter, men ofte er det flere innlagt. Avdelingen har 6 intensivsenger beregnet i hovedsak for pasienter over 900 g, og 6 fungerende respiratorer fra 2018. 4 nye respiratorer er også kommet, men er ikke i bruk fordi det mangler reservedeler. Det digitale systemet for pasientinformasjon (IPMS) fungerer dårlig, så alle journaler og de fleste diagnostiske prøver (røntgen, laboratorieresultat mm) er i papirform.

Ut ifra personlige erfaringer var god hygiene en stor utfordring på PMH. Mødre med barn innlagt på neonatal avdeling var selv innlagt på «postnatal avdeling». Her var det alltid plassmangel. Når sengene var fulle ble pasientene lagt på madrasser på gulvet, også med sine nyfødte barn. Dette ga begrenset tilgang til toaletter, og sjeldent var det håndsåpe eller antibakterielt middel på avdelingen. Mødrene kom så inn til neonatal avdeling hver 3.time for å mate innlagte barn. Heller ikke her var det såpe eller antibakterielt middel tilgjengelig en del av tiden. Utstyr brukt til mating ble kun skylt i rennende vann og lagt i en bøtte mellom matingen. Helsepersonell var i stor grad flinke til å bruke desinfeksjon ved undersøkelser av barna.

Jevnlig opplever NNU epidemier av resistente Klebsiella-utløst sepsis. Trange forhold med omtrent 50 cm mellom hver krybbe, og hygieneutfordringer, gjør det vanskelig å stoppe spredningen. Dessuten blir papirjournaler stadig lagt på pasientsengen – flyttet ut av rommet – og inn igjen.

BAKGRUNN

DAGENS SITUASJON

5,4 millioner barn under 5 år døde i verden i 2017, hvorav nesten halvparten døde i løpet av første levemåned (2,5 millioner). Vanligste årsak er prematuritet (34 %), asfyksi og fødselstraumer (24 %) og infeksjoner (20 %)(7). Den største byrden faller på utviklingsland med manglende ressurser til å gi god helsehjelp og tilgang til rent vann og sanitærforhold. Ifølge UNICEF har et barn i Sub-Sahara 15 ganger høyere risiko for å dø innen fylte 5 år, enn barn i industriland (8). I anslagsvis halvparten av tilfellene kunne barnets liv reddes med enkle og billige metoder (9). Selv om vi de siste tiår har sett en nedgang i barnedødelighet i alle regioner (8), er dette mest etter nyfødtprioriteten. Dødelighet i nyfødtprioriteten har i de fleste utviklingsland holdt seg nokså stabil, noe som betyr at denne gruppen utgjør en økende del av all under-5 års dødelighet (10). Skal vi få redusert neonatal dødelighet er det behov for enkle og lett tilgjengelige metoder som øker sannsynligheten for at adekvat behandling blir iverksatt fort nok (9).

DEN VANSKELIGE DIAGNOSEN

Sepsis er et klinisk syndrom med hemodynamiske endringer, og/eller andre systemiske manifestasjoner utløst av en patogen agens i normalt steril væske, det vil si blod eller cerebrospinalvæske. De vanligste patogener er bakterier, men også virus, fungi eller andre mikroorganismer kan utløse sepsis. Studier har antydnet at det er en forskjell i hvilke bakterier som dominerer ved sepsis i utviklingsland kontra i industriland. Gruppe B-streptokokker (GBS) er vanligste årsak til fødselsrelatert sepsis på verdensbasis (11, s. 170-172). I tillegg

ses, spesielt i utviklingsland, de gram negative Klebsiella artene og Escherichia Coli, samt gram positive Staphylococcus Aureus i høy grad (12-14). Staphylococcus aureus har en plass i normalfloraen og kan under visse forhold som ved skade av huden (spesielt den tynne huden til premature barn) invadere deler av kroppen som er steril og forårsake infeksjon.

Viktigste risikofaktor for sepsis hos barn er lav alder. Umodent immunforsvar, perinatal infeksjon og langvarig opphold på institusjon gjør at premature har en spesielt høy risiko (11, s. 170-172). Vi skiller mellom tidlig og sen neonatal sepsis. Ved tidlig neonatal sepsis er infeksjonen gjerne ervervet før eller under fødsel. Det er stor variasjon i litteraturen for grensen mellom tidlig og sen sepsis, med et spenn fra 48 timer til 6 dager. I denne oppgaven vil vi, som i mye nyere forskning, bruke en grense på 72 timer for tidlig neonatal sepsis.

Mistanke om tilstanden baseres på grunnlag av barnets risikofaktorer (forlenget vannavgang, illeluktende fostervann, infeksjon eller feber hos mor) (15) og kliniske funn (takypne, takykardi, nedsatt perfusjon, slapphet, irritabilitet, instabilitet i temperatur, utspilt abdomen, diaré). Anbefalte prøver ved mistenkt neonatal sepsis er som følger (11; s. 84-99, 16-18):

- *Laboratorieprøver inkluderer full blodtelling, C-reaktivt protein, procalcitonin, elektrolytter*
- *Blodkultur x 2*
- *Lumbalpunksjon (med mindre det er kontraindisert)*
- *Dyrkningsprøve fra andre mistenkte fokus (ved intubasjon; trakealaspirasjon, puss, urin) kan være aktuelt.*

Ifølge retningslinjer skal det ved mistanke om sepsis også utføres lumbalpunksjon (LP) hvis mulig. Spesielt gjelder dette ved forverrende klinisk status til tross for at pasienten er under antibiotikabehandling (16, 19, 20). Vanligste agens ved bakteriell meningitt like etter fødsel er gruppe B-streptokokker (GBS) og E. coli. Bakteriell meningitt har ofte en rask progresjon, med et bilde dominert av sepsis fremfor de typiske symptomene på meningitt (11, s. 313-316). Viral meningitt skyldes oftest enterovirus og herpesvirus (11; s. 313-316, 21, 22).

Normalverdier for CSF parametere varierer og avhenger av blant annet gestasjonsalder (GA), fødselsvekt og hvor lenge etter fødsel spinalvæsken ble tappet. Det finnes egne tabeller som fremstiller variasjonene (19, 20). Forenklet fremstilles referanseverdiene for meningitt hos nyfødte (født til termin) slik:

	Utseende	Leukocytter*	Glukose-konsentrasjon	Protein-konsentrasjon
Bakteriell	Blakket	Høy > 500 x 10 ⁶ /L	Lav i forhold til normalverdier	Høy (> 1g/L)
Viral	Klar	Lav, men høyere enn normalt	~ Normal	~ Normal

Verdier hentet fra Klinisk Pediatri (11, s.313-316)

* Et celletall på mer enn 20 x 10⁶ per liter eller funn av nøytrofile granulocytter hos barn under én måned tolkes alltid som patologisk (11, s. 313-316).

En stor utfordring er at de samme kliniske tegn ses i en rekke andre tilstander hyppige hos spesielt premature og barn med lav fødselsvekt. Respiratorisk distress-syndrom, asfyksi og umodenhet er blant slike tilstander (17). Ved mistanke om sepsis er internasjonale anbefalinger å starte empirisk antibiotika behandling snarest mulig etter sikring av prøvemateriale fra mistenkt fokus (23). Manglende prøvetaking gir forlenget og feil antibiotikabruk som videre øker utviklingen av resistente bakterier (24).

Behandling for bakteriell sepsis avhenger av patogen og resistensmønster, men ofte er det snakk om 7-10 dager med antibiotika (11, s. 172). Internasjonale retningslinjer anbefaler å stoppe antibiotika dersom kliniske tegn og biokjemisk svar ikke lenger støtter teori om sepsis (23). Dersom riktige tiltak er tatt vil det i de fleste tilfeller kunne avgjøres om et barn har sepsis eller ei innen 72 timer. Selv om en positiv blodkultur bekrefter en mistenkt sepsis (19), er ikke en negativ blodkultur alene nok til å avkrefte sykdommen. Gjennom hele behandlingsforløpet skal antibiotikabehandling justeres etter klinisk bilde, biokjemi og dyrkningsresultater. Del av årsaken til dette er at dersom antibiotikabehandling er startet før prøvemateriale er tatt vil bakteriekulturer kunne steriliseres allerede etter få minutter, og gi en falsk negativ prøve (18). Falske svar kan også forekomme grunnet for lite prøvemateriale. Selv om det er anbefalt å ta blodkulturer på 1 ml fra nyfødte, har studier vist at de fleste er på

under 0,5 ml. Små prøvematerialer gjør det vanskeligere å dyrke bakteriene, og øker risikoen for falskt negative svar (25, 26).

Blodkultur er tradisjonelt gullstandard for å bekrefte en mistenkt sepsis, men i utviklingsland kan ressurser være så begrenset at man ikke får tatt blodkultur fra pasientene. I slike helsevesen blir det kliniske bildet, og lett tilgjengelige biokjemiske prøver, viktigste ressurs i kampen mot sepsis. Selv om mye forskning er gjort på feltet tidligere, er få av disse gjort i utviklingsland hvor risikoen for sepsis er langt høyere (7, 14, 27) og agensbildet forskjellig fra industriland.

TIDLIGERE FORSKNING PÅ LEUKOCYTTER OG SEPSIS

Bortsett fra blodkultur er følgende biokjemiske prøver anbefalt å ta ved mistanke om neonatal sepsis: full blodtelling, C-reaktivt protein, samt avføring- og urinprøver.

WHO anbefaler to ulike diagram for å vurdere leukocytnivå hos nyfødte. Manroe diagram brukes for barn født til termin, mens Mouzinho diagrammet er for barn med veldig lav fødselsvekt (VLBW). Diagrammene viser normalverdier ut ifra barnets alder, i timer etter fødsel. Dette er viktig å kjenne til, fordi barns leukocytnivå stiger de første 6-8 timer etter fødsel, trolig grunnet økt katekolaminfrigjøring under fødselen (28). Store studier gjort i senere tid har vist at det til og med kan være enda større spenn i normalvariasjonen blant nyfødte, spesielt ved ulike gestasjonsaldre (28, 29). Selv om disse diagrammene finnes, er de i mange land lite brukt. Ifølge norske lærebøker i medisin er leukocytnivå de første 2 døgn <10 eller $>30 \times 10^9/l$ angitt som indikatorer for septisk, neonatal infeksjon (11, s. 158). Der er ingen referanseverdier angitt for premature barn.

Når det gjelder bruken av leukocytter for sepsis diagnostikk er det mange studier som har forsøkt å finne svar på dette. Tidligere forskning viser blant annet at man ikke kan bruke leukocytnivå alene til å påvise infeksjon og/eller sepsis hos nyfødte (30), men at det er mulig det kan brukes sammen med andre prøveresultater, som blodkultursvar.

Selv om det ikke er anbefalt å brukes alene, har enkelte studier sett at lave leukocytnivåer er assosiert med økt risiko for infeksjon, eller mistenkt neonatal sepsis. Derimot er det ikke sett noen assosiasjon mellom høye leukocytnivåer og økt risiko for infeksjon eller mistenkt

neonatal sepsis. Leukocytserie med to normale målinger og negativ blodkultur har vist seg å indikere en ikke-septisk nyfødt (31). I mange av de samme studiene ble det vist lav sensitivitet for full blodcelletelling, mens spesifisiteten og de negative prediktive verdiene var høye (19, 30, 32, 33).

En stor amerikansk kohort studie ble gjort i 2013, hvor de inkluderte 166 092 nyfødte med mistenkt tidlig sepsis. Hensikten var å se om full blodcelletelling kunne brukes som en diagnostisk markør for diagnosen tidlig sepsis hos nyfødte. Resultatene deres viste at lavt antall hvite blodceller var assosiert med økende odds for infeksjon (høyeste odds ratio var 5,37). I studien ble det også vist at spesifisiteten og den negative prediktive verdien var høy (henholdsvis 73,77 – 99,9 % og > 99,8 %), mens sensitiviteten var lav (0,3 – 54,5 %) (32). Usikkerheten er fremdeles høy rundt emnet, og det er liten enighet i praksis.

METODE

PRAKTISK GJENNOMFØRELSE

Vi gjennomførte en prospektiv datainnsamling på NNU (avdeling for syke nyfødte barn, inkludert nyfødtintensivavdeling), ved Princess Marina Hospital, Botswana. Avdelingen mottok både premature og mature barn hovedsakelig fra sørlige del av landet. Alle barn innlagt i perioden 01.01.2019 – 14.02.2019 (som var innlagt i minst 24 timer) ble inkludert i studien, med unntak av 6 pasienter som døde på innleggelsesdagen. Deres journaler var ikke fullstendig gjennomført, og de ble derfor ikke inkludert i studien. Resterende pasienter inkluderer mature og premature og var totalt 108 pasienter.

Data ble fulgt opp daglig i 10 dager, eller inntil pasienten ble utskrevet eller døde.

Under datainnsamlingen tok vi i bruk et skjema utarbeidet med vår veileder for piloten. Vi hentet noe informasjon om mor, men i hovedsak om barnets kliniske status, prøvetaking og behandling. All informasjon ble daglig hentet ved at vi leste gjennom lege- og sykepleiejournaler som var håndskrevne på papir. Dersom det var mangler eller uklarheter i journalen spurte vi ansvarlige leger eller sykepleier direkte.

Type informasjon	Når fant vi det	Hvor/hvordan
Mors alder og HIV status	Ved innleggelse av nytt barn	Fødselsdokumentasjon
Pasientens fødselsvekt, komplikasjoner ved fødsel, gestasjonsalder	Ved innleggelse av nytt barn	Fødselsdokumentasjon
Respirasjon/puls/temperatur/diurese/neurologisk status med mer	Daglig	Legejournal, sykepleiejournal, skjemaer for diurese på pasientens krybbe
Laboratoriesvar: Hb, WBC, Blodkultursvar	Daglig	Legejournal, IPMS, direkte fra laboratorium i form av digital månedsrapport

Vi gjennomførte aldri invasive tester på pasientene. Ingen intervensjoner ble gjort som ledd i piloten vi var del av. Alle undersøkelser og behandling av barnet ble avgjort og utført av pasientens ansvarlige lege.

Resultater fra blodprøver, som leukocytter og blodkulturer, ble skrevet inn i journalene av leger som hentet svar direkte fra laboratoriet. Slike resultater ble ikke alltid ført inn, og vi ble nødt til å finne svar selv fra laboratoriet (utskrift av svarere ble lagt i hyller) eller vi fant noen av dem på sykehusets digitale system IPMS. Leukocytter ble målt ved behov, og var ikke standardprøver for alle innlagte barn. Prøvemateriale ble innhentet av avdelingens assistentleger.

Denne pilotstudiens grenser for normale leukocyt-målinger tar utgangspunkt i referanselinjer fra Metodebok i nyfødtmedisin (16) for barn < 3 dager (uansett GA):

- o Høyt: $\geq 30 \times 10^9/L$
- o Lavt: $\leq 10 \times 10^9/L$

Skjemaet ble videre overført til databasen RedCap. Fra RedCap ble all data eksportert til Excel. Som tidligere nevnt ble ikke alle data var samlet inn brukt i vår oppgave. Informasjon som vi har tatt i bruk er:

- Fødselsdato
- Innleggelsesdato
- Kjønn
- Gestasjonsalder
- Fødselsvekt
- Tidspunkt for start av antibiotikabehandling
- Antall dager med antibiotikabehandling
- Blodkultur/CSF-dyrkning og resultater
- Leukocyttnivåer målt innen første 72 timer

Pasienter ble kategorisert i «Tidlig sepsis», «Sen sepsis» og «ingen sepsis» grupper. Det er enkelte pasienter som ble behandlet for både tidlig sepsis, og siden sen sepsis. Fordi vi hadde et hovedfokus på tidlig sepsis har de pasientene med begge diagnoser i løpet av sin innleggelse kun blitt registrert som «tidlig sepsis» hos oss.

I Excel ble det brukt funksjoner som “ANTALL.HVIS” og “ANTALL.HVIS.SETT” for å sette ulike kriterier - eksempelvis hvor mange av pasientene som var gutter/jenter eller premature/mature. Funksjonen “ANTALL.HVIS.SETT” brukte vi for å finne pasienter som oppfylte multiple krav: eksempel dyrkningsprøve + leukocyttmåling. Ut ifra disse funksjonene fikk vi resultater som vi har presentert i figurer, tabeller og diagrammer.

ETISKE VURDERINGER

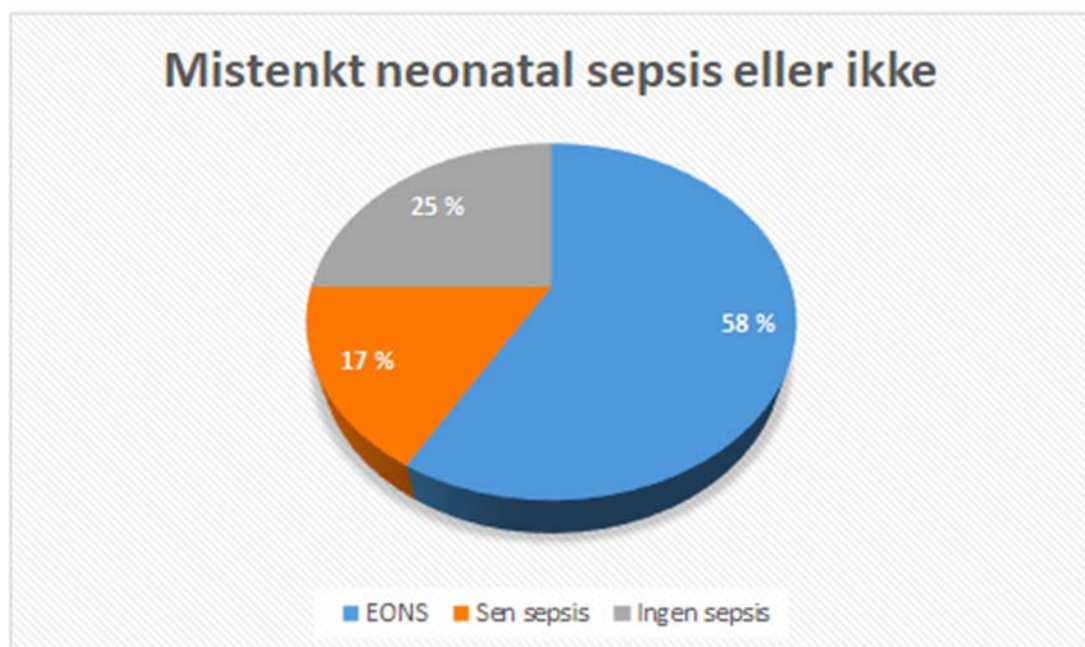
Piloten, som del av et større forskningsprosjekt, ble etisk klarert ved det lokale sykehuset og Universitetet i Botswana før vi begynte arbeidet 01.01.2019. Piloten påførte ingen endring i klinisk praksis på sykehuset, og ingen intervensjoner ble gjort. Derfor var det heller ingen risiko for at studien medførte behandlingsmessige konsekvenser for verken nyfødt eller mor.

Ivaretagelse av pasientanonymitet var derimot en utfordring, slik det alltid er i kliniske studier. Listen med pasientnavn og kodelister med kandidatnavn ble derfor oppbevart separat fra datafiler, slik det var bedt om fra etisk komite ved sykehuset og universitetet. Hver pasient fikk ved ankomst et kandidatnummer. Navn og kandidatnummer ble oppført i en masterkey som kun vi hadde tilgang til. Når informasjon fra papirskjema ble overført til RedCap ble de samme kandidatnummer brukt, ingen navn. Databasen er passord-beskyttet og kun oss to, prosjektets lokale leder samt veileder fra UiO har tilgang. Alle papirskjema ble makulert etter data var overført til digital database.

RESULTATER

SEPSIS PÅ NNU

Av 108 pasienter fikk totalt 81 antibiotikabehandling i løpet av første 10 dager innlagt. Dette utgjør 75 % av alle innlagte pasienter. I denne gruppen mistenkte man tidlig neonatal sepsis, EONS, hos 63 stykker. 10 av disse barna døde. 18 barn ble behandlet for sen neonatal sepsis, hvorav 2 døde.

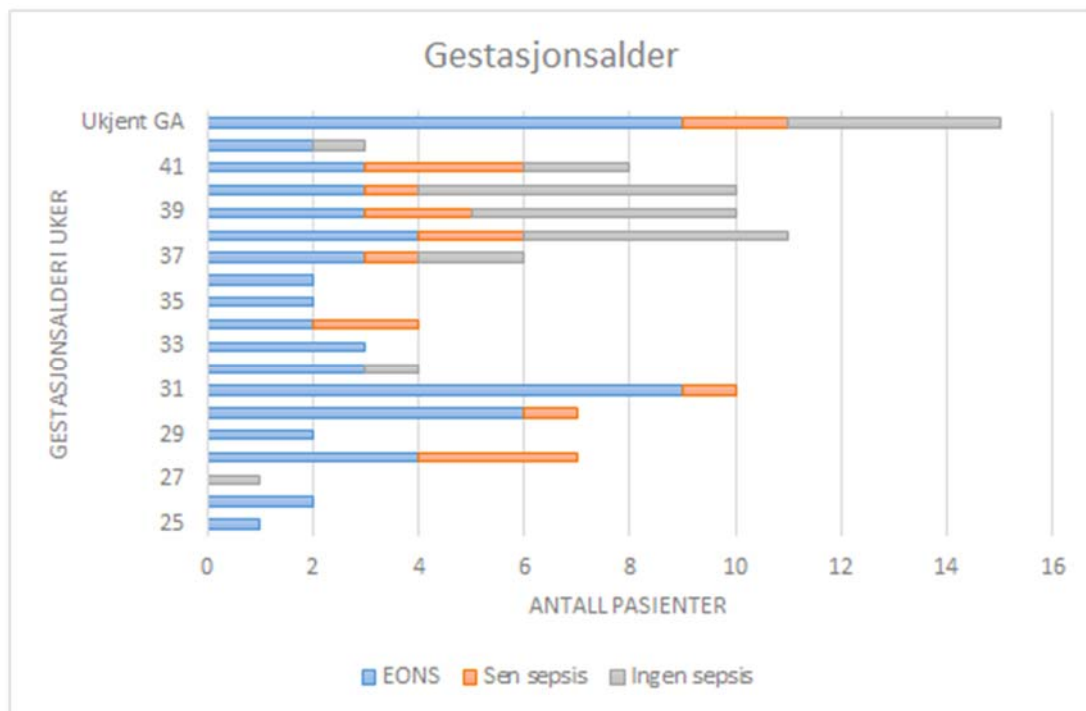


Figur 3

VARIASJONER I PASIENTGRUPPEN

	<i>EONS</i>	<i>Sen sepsis</i>	<i>Ingen sepsis</i>
<i>Hele studien, n</i>	63	18	27
<i>Avdøde</i>	10	2	0
<i>Levende</i>	53	16	27
<i>Kjønn:</i>			
<i>Gutt</i>	31	12	16
<i>Jente</i>	32	6	11
<i>Gestasjonsalder:</i>			
<i>Premature</i>	36	7	2
<i>Mature</i>	18	9	21
<i>Ukjent GA</i>	9	2	4
<i>Fødselsvekt:</i>			
<i>LBW</i>	14	5	3
<i>VLBW</i>	21	4	2
<i>EBLW</i>	7	0	0
<i>Normal</i>	21	9	22

Figur 4



Figur 5

Figur 5 illustrerer hvor variert pasientgruppen vår var med både premature ($n = 45$) og mature pasienter ($n = 48$). Laveste gestasjonsalder var 26 og høyeste 42. Gjennomsnittlig gestasjonsalder var 35.13 (median 37). 15 pasienter hadde ingen informasjon om GA i sine journaler.

Fødselsvekten varierte like mye med vårt minste barn veiende 630 gram og det største 5095 g. Gjennomsnittlig fødselsvekt for alle 108 barn var 2449 g, medianvekten 2335 g.

Det var en jevn kjønnsfordeling blant pasientene: 59 gutter vs. 49 jenter. Det var ingen skjevfordeling i hvilket kjønn som ble behandlet for tidlig sepsis (gutt = 31, jente = 32).

DYRKNINGSPRØVER

	<i>EONS</i>	<i>Sen sepsis</i>	<i>Ingen sepsis</i>
<i>Dyrkningsprøve:</i>			
<i>Ikke tatt</i>	43	9	25
<i>Dyrkningsprøve:</i>			
<i>Tatt</i>	20	9	2
<i>Resultater:</i>			
<i>Positiv</i>	2	3	0
<i>Negativ</i>	17	6	2
<i>Mangler svar</i>	1	0	0

Figur 6

For alle pasienter med antibiotikabehandling (n = 63) ble det tatt dyrkningsprøve av totalt 29 stykker. Blant EONS pasientene (n = 63) var det kun 20 pasienter det ble tatt blodkultur (n = 16) eller CSF-prøve av (n = 4).

2 av 20 viste oppvekst av patogene agens. Begge var blodkulturer, og viste oppvekst av «GPC in clusters». Dette er slik resultatet er angitt i dokumenter fra laboratoriet, og er forkortelse for «gram positive cocci in clusters». Kokker i klaser er typisk for stafylokokk-artene, og det er gjerne *Stafylococcus aureus* det er snakk om.

1 EONS pasient sitt prøvemateriale ble ifølge journalene tatt, men resultatene er ikke funnet.

9 av 18 pasienter med sen neonatal sepsis hadde blodkultur/CSF prøver. 3 var positive. Disse hadde følgende oppvekst, angitt som fra laboratoriet:

- 1) *Enterococcus* spp. + Coagulase Negative Streptococci
- 2) GPC in clusters
- 3) Rapportert som positiv i journal, men agens og resistensmønster ikke dokumentert.

Det ble funnet 2 blodkulturresultat fra pasienter som ikke ble behandlet for mistenkt sepsis i det hele tatt. Begge disse blodkulturene var negative.

Når det gjelder CSF-dyrkningsprøver er ingen av disse inkludert i laboratoriets månedsregister. Vi fant alle fire CSF-prøvers resultat i pasientjournaler. Det var der ikke kommentert proteinkonsentrasjon, glukosekonsentrasjon eller celletall. Eneste dokumentasjon var «Cerebrospinalvæske: dyrkning negativ».

LEUKOCYTT-MÅLINGER

Blant EONS pasientene ble det tatt blodkultur eller CSF- dyrkningsprøve av 20 stk. 13 av 20 barn hadde i tillegg målinger av totalt leukocytnivå, men kun 8 av disse prøvene var tatt innen første 72 timer av livet (se figur 7).

Kun 2 pasienter oppfylte alle krav vi hadde satt til resultatgruppen:

- 1) mistenkt EONS
- 2) Positiv blodkultur tatt innen 72 timer
- 3) Leukocytter målt innen 72 timer

	<i>Bekreftet infeksjon</i>	<i>Ikke bekreftet infeksjon</i>	<i>Manglende data</i>
<i>Pasienter med dyrkningsprøver, n</i>	5	23	1
<i>EONS</i>	2	18	1
<i>LONS</i>	3	5	0
<i>Pasienter med leukocyttmålinger</i>	3	14	0
<i>Målt ≤ 72 timer:</i>	2	6	0
<i>Høye nivåer</i>	0	0	0
<i>Normale nivåer</i>	1	3	0
<i>Lave nivåer</i>	1	3	0
<i>Målt > 72 timer</i>	1	8	0
<i>Pasienter uten måling</i>	2	9	1

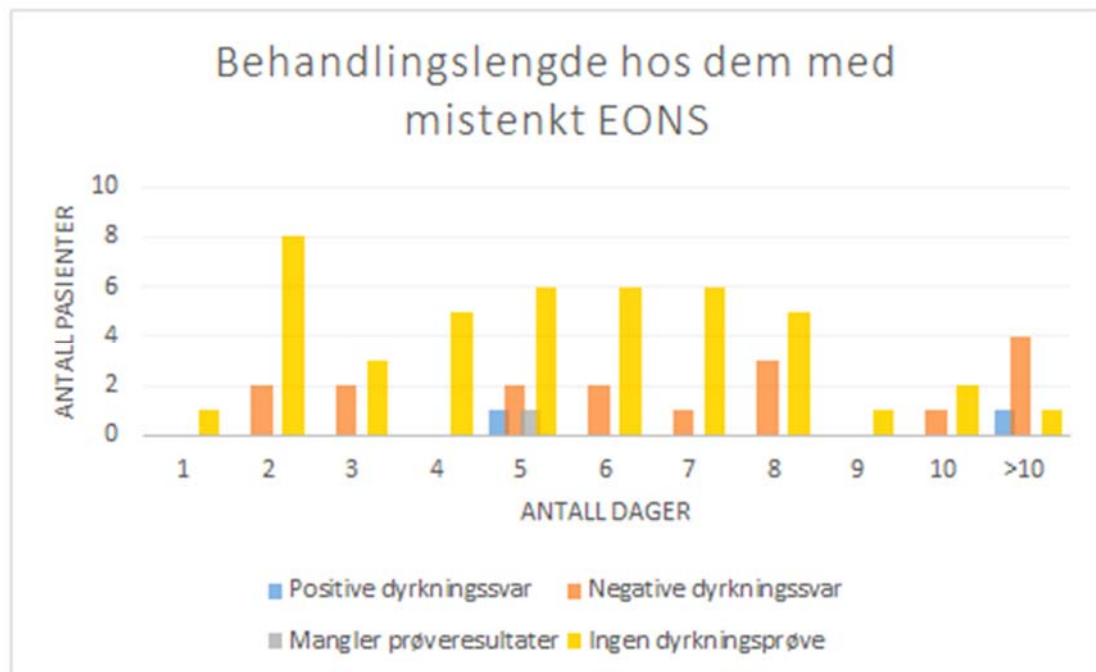
Figur 7

Bekreftet infeksjon i form av positiv blodkultur tatt innen 72 timer

Ikke bekreftet i form av negativ blodkultur tatt innen 72 timer

Manglende data = Resultat ikke kommet tilbake fra laboratorium

ANTIBIOTIKABRUK VED NNU



Figur 8

- Det er stor spredning i antall dager med behandling i alle grupper, men spesielt blant de uten dyrkningsprøve og de med negativ CSF-prøve/blodkultur.
- Blant pasientene som ikke hadde dyrkningsprøve (n = 43) tatt mottok 63 % antibiotikabehandling i minst 5 dager.
- Ut ifra tabellen fremstår det som at 12 pasienter uten dyrkningsprøve fikk avsluttet antibiotikabehandlingen innen 3 dager. I realiteten var 5 av disse dødsfall, og ikke at behandlingen ble stoppet. Hos 7 barn ble derimot behandling avsluttet grunnet manglende klinisk tegn på sepsis.
- 75 % av pasientene som hadde en blodkultur/CSF-prøve utført (n = 20) fikk, uavhengig av dyrkningsresultatene, antibiotikabehandling i 5 eller flere dager.
- Hos pasienten med negativ blodkultur ble kun 4 stoppet innen 3 dager – hvorav ett var dødsfall.

DISKUSJON

REFLEKSJONER RUNDT RESULTATER

Reelle blodkulturresultater?

Som nevnt innledningsvis er det flere faktorer som kan medføre falske blodkultur-resultater. Når vi får en positiv blodkultur må vi stille spørsmålet; er dette en reell positiv kultur, eller er det mer sannsynlig en kontaminasjon? Våre to EONS pasienter hadde begge oppvekst av GPC i klaser, som i de fleste tilfeller er staphylococcus aureus. S.aureus er kjent som en av de vanligste årsakene til bakteriell sepsis (13, 14), men er også en hudbakterie som kan forurenses ved prøvetaking. Disse blodkulturene må vurderes nøye med klinikken, som i disse to tilfellene kunne stemme med reell, positiv blodkultur.

Tre pasienter med sen neonatal sepsis hadde også positiv blodkultur, to av de med kjente patogener for neonatal sepsis. Hos siste pasient er det i journalen registrert positiv blodkultur, men mikroorganisme var ikke dokumentert verken i pasientjournal eller i laboratoriets månedsoversikt. Sistnevnte kan vi dermed ikke vurdere om var kontaminasjon eller reell positiv.

Falske negative forårsakes normalt av at

- a) for lite prøvemateriale er tatt
- b) antibiotika er startet før blodkultur er sikret

Vi hadde ingen kontroll over hvordan blodkulturene ble tatt, og om de var av god kvalitet med tanke på mengde prøvemateriale. Assistentleger med liten erfaring i pediatri tok prøvene, som i utgangspunktet kan være vanskelige å få fordi barna er små og syke. Som tidligere

nevnt er det et utbredt problem at blodkulturer fra spedbarn er av små mengder (ofte under 0,5 ml).

Fordi sepsis har så høy dødelighet er det ved mange sykehus lav terskel for å igangsette antibiotikabehandling. Det samme gjelder ved PMH hvor vi så at 75 % av alle innlagte barn mottok antibiotika for mistenkt sepsis. November 2017 da NNU nettopp hadde erfart en epidemi med resistente Klebsiella stammer, var opptil 98 % av de innlagte pasientene på antibiotikabehandling (Nakstad, B.; personlig meddelt). Dette illustrerer den høye frykten for tilstanden, og hvor liberalt antibiotikabruk er. Blant de negative blodkultur-resultatene fant vi at halvparten var tatt minst ett, men ofte flere, døgn etter antibiotika var startet. Mulige årsaker kan være:

1. Manglende kunnskap om risikoen for falske negative prøver blant sykehuspersonale.
2. Manglende utstyr til å ta blodkultur
3. Frykt for å forsinke initiering av behandling utover rimelighetens grense.

I perioder var det ingen blodkulturflasker tilgjengelige på avdelingen. Dette er delvis årsak til at så mange pasienter ikke har blodkultur-resultater i det hele tatt. Tidvis lånte man også blodkulturflasker fra sykehusets andre pediatriseksjon for større barn. Å undersøke, og få “låne” utstyr, var tidkrevende fordi legen måtte fysisk gå bort til avdelingen og undersøke om det var tilgjengelige glass. Dersom dette skulle gjøres før antibiotikakur startet ville det forsinket initiering av antibiotikabehandling, i noen tilfeller utover hva som er akseptabelt. Mer arbeid for å sikre at grunnleggende utstyr som blodkulturer er lett tilgjengelig på en intensivavdeling må etterstrebes skal Botswana kunne bekjempe den høye barnedødeligheten på en side, og økende antibiotikaresistens på den andre siden. En grundig vurdering av hvorfor prøver ikke tas før antibiotika i perioder der blodkulturflasker er tilgjengelig er også nødvendig for å ta tak i årsakene til praksisen. Ved flere tilfeller ble blodkulturer tatt for første gang på en pasient samme dag som behandlingen ble avsluttet. En annen årsak til at blodkultur noen ganger ble tatt under pågående antibiotikabehandling, kan ha vært at legene mistenkte behandlingssvikt hvis tilstanden hos barnet ikke ble bedre.

Gjennom studien fant vi to pasienter som var beskrevet som klinisk stabile og ikke mottok antibiotikabehandling - men som likevel hadde blodkultur tatt. Ingen steder i journalen er det begrunnet hvorfor det skal ha blitt tatt blodkultur av pasientene. Det er en risiko for at dette er

feildokumentasjon, og at prøvematerialet egentlig tilhører to pasienter som faktisk ble behandlet for sepsis.

En kan forvente at mange av disse prøvene er falskt negative da så mange av dem er tatt flere dager etter start av antibiotika. To av barna med blodkulturer uten oppvekst døde. Det første barnet var prematurt, og døde etter kun to dager. Grunnet den negative blodkulturen vet vi ikke sikkert om barnet døde grunnet sepsis eller umodenhet. Den andre avdøde hadde vedvarende tegn på sepsis, og mottok antibiotika > 10 dager.

Vurdere leukocytter

Kun to pasienter med positiv blodkultur hadde leukocyt-målinger gjennomført innen 72 timer. Et barn hadde normale verdier og en blodprøvetaking med lave leukocytverdier, ut ifra referanseverdiene satt til denne pilotstudien. Det er her ikke tatt hensyn til pasientens gestasjonsalder, selv om vi vet det har innvirkning på forventede leukocyttnivåer de første levedøgn. Våre resultater er altfor begrenset med få prøvesvar til å kunne si noe om sammenhengen mellom disse to faktorene. Skal man kunne vurdere dette må pasientene kunne subkategoriseres etter gestasjonsalder eller fødselsvekt, med tilstrekkelig antall i hver gruppe slik at man kan konkludere og det må være ulike referanseverdier for de respektive gruppene. En bør dessuten vurdere å bruke diagram for vurderingen av leukocytter med barnets alder i timer etter fødsel.

Hvorfor så lange behandlingsregimer?

Resultatene tyder på at det er lenger behandlingstid hos barn med dyrkningsprøver tatt enn hos barn der ingen prøver ble tatt. Vi så at mange blodkulturer ble tatt multiple dager etter antibiotika ble startet. Kanskje er det slik at blodkultur først blir vurdert ved PMH når man ikke ser bedring på en mistenkt sepsis. En slik tankegang kan forklare hvorfor så mange barn under langvarig antibiotikabehandling har dyrkningsprøver i forhold til barn med kortere behandling. Den samme tankegangen er problematisk fordi vi vet de fleste blodkulturer tatt etter initiert antibiotika vil være negative. Dette gir økt antall falske negative. Skal blodkulturer være til reell nytte for behandlingen må prøven sikres før antibiotika startes. Mange av pasientene med langvarig antibiotikabehandling har mottatt først 7 dagers førstelinjebehandling, deretter andrelinjebehandling og noen til og med tredje linjebehandling. Alt uten en eneste positiv dyrkningsprøve til å bevise resistensmønster. Tidlig prøvetaking vil

kunne spare pasienter for langvarig behandling som kan skade mikrobiomet i både tarmen og lungene, og øke risikoen for sen neonatal sepsis. Dessuten vil man bremse utviklingen av resistente bakteriestammer ved å vite resistensmønster og justere behandling deretter.

Hos 7 pasienter uten dyrkningsprøver har man klart å stoppe antibiotika grunnet manglende klinikk, eller fordi man har funnet en annen årsak til barnets kliniske symptomer. Alle disse barna overlevde og ble siden utskrevet til hjemmet. 5 barn døde 1 – 2 dager ut i behandlingen.

I gruppen med negativ blodkultur ble antibiotika stoppet innen tre dager hos fire pasienter. Ett var dødsfall, men tre var grunnet etterfølgelse av de skriftlige retningslinjene ved PMH. Ellers fikk mange av barna antibiotikabehandling i flere dager etter at negativ blodkultur forelå. I flere journaler var det påpekt at barnet fremdeles viste kliniske tegn på sepsis etter negativt blodkultursvar. Dette gjelder enkelte av de fem som mottok antibiotika i ≥ 10 dager. Hos de fleste er det derimot ingen begrunnelse for hvorfor behandling ble fortsatt etter negativ blodkultur. Overlegene ved PMH er svært gode klinisk, så det kan ikke utelukkes at langt flere av disse pasientene viste kliniske tegn på sepsis etter negativ blodkultur forelå, men i de tilfellene er det dårlig dokumentert.

BEGRENSNINGER

Pilotstudien foregikk over 6 uker, som er for kort tid for en klinisk studie. Princess Marina Hospital (PMH) er et sykehus med stor gjennomstrøm av pasienter, men vi bet oss merke i at det var færre pasienter de første ukene av året enn utover januar/februar. Sannsynligvis har avdelingen mer og mindre travle perioder i løpet av året. Overbelastede avdelinger kan medføre at diagnostiske verktøy er vanskeligere å få tak i enn i roligere perioder. Dessuten kan det tenkes at det er ulike agens som forårsaker sepsis i de ulike årstidene, spesielt med tanke på virus. For et mer troverdig bilde på NNU vil det lønne seg å følge avdelingen gjennom et helt år, slik det er planlagt for den videre studien.

Vi hadde ikke mulighet til å se hvordan det gikk med alle pasientene som fremdeles var innlagt ved avdelingen etter pilotstudien ble avsluttet fordi vi reiste tilbake til Norge for videre studier. Dette betyr at det kan mangle informasjon om noen av pasientene vi samlet data fra i februar. Blant våre 108 studiekandidater døde 12 barn innen vi forlot, i tillegg til at 5

barn døde før de hadde fullstendig innkomstjournal og kunne inkluderes i studien. Dette utgjør en dødelighet på 15 % i løpet av 6 uker. Sykehusets egne tall angir en dødelighet på rundt 20 % hver måned, så vi må anta at flere barn døde på avdelingen enn dokumentert i denne pilotstudien.

Pasientgruppen

Piloten greide å samle data på mange pasienter over en begrenset tid fordi avdelingen er stor og gjennomstrømning av syke pasienter er høy. Likevel førte manglende prøvetaking til at den endelige gruppen som oppfylte alle krav for problemstillingen ble svært begrenset ($n = 2$). Det var for lite overlapp i hvor mange barn som ble testet for både leukocytter og blodkultur til å kunne vurdere sammenhengen. Piloten var også planlagt slik at man skulle kunne gjøre styrkeberegning for antallet pasienter i den etterfølgende prospektive studien. Dersom den kommende studien skal undersøke verdien av leukocytter i diagnostikk av EONS må det samles data fra en større pasientgruppe enn denne piloten har gjort.

Enkelte pasienter ble også overført til andre avdelinger, inkludert “Postnatal avdeling” som i utgangspunktet er for mødre under behandling etter fødsel. Det var ikke kapasitet i denne piloten til å følge disse barna. Dersom man inkluderer pasienter fra denne avdelingen også vil man kunne fange opp enda flere mistenkte sepsis tilfeller, kanskje mest sen-neonatal sepsis.

Gruppen hadde en overrepresentasjon av premature barn. Blant EONS pasientene var det 36 premature, 18 mature og 9 vi ikke vet GA på. Tidlig neonatal sepsis er mer hyppig hos premature. Det er derfor ikke rart flere premature enn mature behandles for EONS. Vi vet at normale leukocyttnivåer er forskjellig hos premature fra mature barn, men denne pilotstudien tok ikke hensyn til det. En videre studie på feltet bør derfor inkludere undergrupper som adskiller premature fra mature barn. Kanskje behøves det ulike retningslinjer for oppdagelse av sepsis hos premature enn det er for mature barn.

Vår studiegruppe hadde også en overrepresentasjon av svært syke barn. Som et offentlig sykehus var prevalensen av mødre med lav sosioøkonomisk status høyere enn det vil være på mange andre sykehus. En nordisk studie over 20 år har vist at barn av foreldre med lav sosioøkonomisk status har høyere risiko for prematuritet, lav fødselsvekt samt økt neonatal og postnatal dødelighet (34). Behovet for mer kunnskap om biokjemiske prøvers nytte i sepsis-diagnostikk er størst for utviklingsland. Derfor kan gruppen være godt representativ for

retningslinjer som skal hjelpe høyt belastede land, men kanskje er den mindre representativ for den generelle, vestlige befolkning.

Endret oppgave

Som beskrevet innledningsvis hadde denne prosjektoppgaven en annen problemstilling da pilotstudien startet. Taking av avføringsprøver med fekal-svamp skulle etter avdelingens prosedyre tas rutinemessig ved innleggelse for oversikt over smittepress i avdelingen, men dette ble ikke gjort, blant annet fordi fekal-svamper manglet. Da vi innså at ingen avføringsprøver ble tatt ved innleggelse begynte vi å se etter andre parametere som vi egentlig ikke hadde planlagt å ta med. Tanken var at vi etterhvert ville finne noe mer interessant å se på. Selv om piloten fulgte en protokoll, hadde vi ingen klar ide om hva som ville være relevant for denne prosjektoppgaven. Detaljer om tidspunkt for blodkulturer og blodprøver ble kanskje oversett fordi vi var mindre observante på hva som faktisk var relevant.

Subgrupper

Pasientgruppen vår var variert med tanke på fødselsvekt og gestasjonsalder. I denne piloten valgte vi å sette referanseverdier for nyfødte til det samme som er brukt i Norge. Disse referanseverdiene tar ikke høyde for barnets gestasjonsalder eller vekt. For å virkelig vurdere om leukocyttnivåene er brukbare i diagnostikken av sepsis burde vi laget minst to grupper; barn født før og etter gestasjonsuke 35. Det finnes studier som angir referanseverdier for disse to gruppene, men selv der er det stor usikkerhet fordi variasjonen i gruppene varierer i høy grad.

De fleste studier har dessuten spesifikke tidspunkt for leukocyttnmålinger; eksempelvis 6 timer, 12 timer og 24 timer etter fødsel. Fordi blodprøver ikke kan tas like liberalt ved NNU som på sykehus i Europa og høyinntektsland (hvor de fleste studier er gjort) kan man ikke forvente å gjennomføre det likt på PMH. Men dersom tidspunkt for prøvetaking er dokumentert kan man bruke diagram spesifikke for gruppen; for eksempel Manroe for barn født til termin (35, 36). Ved bruk av diagram kan man fremdeles ha et stort vindu for leukocyttnmåling, for eksempel 72 timer slik som denne pilotstudien. Pasienter kan vurderes som høy/lav/normalt, men er vurdert med tanke på tidspunkt for prøvetaking.

Manglende prøvetaking

I en ideell studie ville alle barn med mistenkt sepsis ved NNU ha gjennomført både leukocyttnålninger og tatt blodkultur før antibiotika startet. Mangelen på prøvetaking reduserte vår pasientgruppe fra 63 til 20. For å besvare problemstillingen vår var studien avhengig av å ha en stor nok gruppe EONS pasienter med målt leukocyttnivå og blodkultur. Dette har vi allerede påpekt ikke var mulig i denne studien. Siden vi ikke hadde noe med den kliniske behandlingen å gjøre, hadde vi heller ingen kontroll over hvilke prøver som ble tatt. Fra resultatene kan man se at det bare ble målt leukocyttnivåer hos 28 av 63 pasienter med mistenkt EONS. Hvorfor ble det ikke utført full blodtelling av de resterende 35? I tillegg var det kun 30 % av EONS pasientene som hadde blodkultur tatt. Dette er ikke i tråd med de lokale retningslinjene som anbefaler at begge prøver blir tatt av alle med sepsis. Det er ikke et klart svar på hvorfor det er så få prøver fra NNU. Selv om prøvetaking av spedbarn i mange situasjoner er vanskelig, forklarer det alene ikke hvorfor over halvparten av sepsis pasientene mangler full blodtelling. Testen er lett tilgjengelig og bør prioriteres, spesielt når blodkultur ikke er tilgjengelig.

De skriftlige retningslinjene for neonatal sepsis diagnostikk og behandling ved PMH er i tråd med WHO's anbefalinger. Om mangelen på gjennomførelse av disse prøvene skyldes inkonsekvent behandlingspraksis eller økonomiske begrensninger er ikke gjennomgått i denne studien, men bør undersøkes nærmere. Dersom problemet hovedsakelig er økonomisk vil det være oppsiktsvekkende, med tanke på at landet har et av Afrikas dyreste helsevesen. Mest sannsynlig er det en kombinasjon av begge aspekter.

Dokumentasjon

Prøveresultater ble som tidligere nevnt notert i papirjournaler - uten tid og dato for prøvetaking. Legene dokumenterte gjerne en plan for videre behandling og eventuelt hvilke prøver og undersøkelser som skulle gjøres i løpet av dagen. Men det var sjeldent dokumentert om undersøkelsen faktisk var blitt utført i ettertid. Det betyr at vi ofte ikke visste prøver var tatt for sikkert før vi fant resultatene. Disse ble enten skrevet inn i journalen av lege, eller vi fant dem på IPMS. Dersom det er resultater som ikke er blitt skriftlig dokumentert, kun muntlig overført, vil disse mangle i våre resultater.

Dessuten gjør samme dokumentasjonsmangel at vi ikke har eksakte tidspunkt, og for noen, ingen dato for prøvetakingen. Dette gjelder både blodkulturer og blodprøver. Normalt er

resultatene for full blodtelling klare ved laboratoriet etter 2 – 6 timer ved PMH, men prøvene står tidvis 2 – 3 timer i kjølebag før de fraktes til laboratoriet. Med denne raske responstiden forventer vi at prøveresultatene vi fant i journalene er fra dagen de er skrevet inn, men en kan ikke utelukke at noen av resultatene kan være hentet fra laboratoriet en dag etter prøvematerialet er tatt. For å utelukke feil resultat bør dokumentering av når prøvematerialer er tatt bedres ved avdelingen når en større studie skal gjennomføres i ettertid. Det er uansett av betydning for vurderingen av prøven, fordi vi vet forventet leukocytnivå hos neonatale avhenger av barnets alder i timer.

For blodkulturer vet vi, som mye diskutert tidligere, at prøvene tas ofte lenge etter antibiotika startes ved NNU. Mange vet vi ikke sikkert når er tatt. Dersom det var større forventning til at alle prøver skulle dokumenteres med dato og tidspunkt kunne man lettere oppdage at prøver blir tatt etter antibiotika. Vi vil foreslå bruk av et spesifikt «sepsis behandlingsskjema» hvor man har et sett prøver som skal utføres etter de internasjonale retningslinjene. Et slikt skjema vil kunne samle viktig informasjon angående diagnostikken av barnet, som vil kunne hjelpe behandlende lege med å vurdere resultatene lettere. Se eksempel i figur 9.

Pasientnavn: Ola Nordmann			
Fødselsdato: 01.01.1910			
Antibiotika startet: 01.01.2019 kl. 10.00			
	Prøve utført: Dato + tid	Prøveresultat : (verdier)	Resultat mottatt: Dato + tid
Full blodtelling	01.01.2019 kl. 09:50	15 x 10 ⁹ /L	01.01.2019 kl. 12.30
Elektrolytter	Ikke utført pga. manglende utstyr		
Feces swab	Ikke utført pga. manglende utstyr		
Blodkultur	01.01.2019 kl. 09:45	Negative	04.01.2019 kl. 16.00
Spinalpunksjon hvis indikasjon	Ikke indikasjon		

Figur 9

Noe vi ofte tenkte på under oppholdet vårt var at håndskrevne journaler kunne skape rom for feil og misforståelser. Feil med tanke på dokumentasjon av leger og/eller sykepleiere, og misforståelser som kunne oppstå av oss under lesing av journaler. Laboratoriesvar ble ofte skrevet ut og stiftet inn i journalen, men noen ganger ble kun resultatet skrevet inn for hånd av legen fra muntlig overlevering ved laboratoriet eller fra IPMS. For hvert ledd informasjon går gjennom øker risikoen for menneskelige feil. Elektroniske systemer unngår dette fordi resultatet kommer direkte fra prøvetakingen. IPMS var derfor en nyttig kilde til slike prøveresultater, men det var dessverre ikke tilgjengelig for alle. Andre ukorrekte journalnoteringer kunne være feil i form av gal fødselsdato, pasientnavn, alder og vekt. Det var ikke ofte slike feil ble oppdaget, men det skjedde fra tid til annen.

Et annet viktig poeng angående håndskrevne journaler, er at ikke alles håndskrift er like lettleselig og enkel å forstå. Hvis vi kom over utydelige noteringer, spurte vi alltid en av legene eller sykepleierne hva som sto der eller hva noe betydde. Selv om vi som regel fikk svar på uklarheter i journalene, kan utydelig dokumentasjon føre til at det oppstår feiltolkninger og ukorrekt avlesning.

Å begrense disse to feilkildene er vanskelig fordi det har sammenheng med sykehusets finansielle begrensninger. Et forsøk er nok gjort med tanke på IPMS, men ustabil netts medfører at man ikke kan stole på at systemet fungerer hele tiden. Sykehuset har mange utfordringer og midler trengs på andre steder enn bare utbygging av velfungerende internett og elektroniske journalsystem. En metode som kunne vurderes er å bruke kurver for parametere som daglig vurderes som for eksempel temperatur, hemoglobin, diurese, med mer.

I tillegg til at det kunne skje feil ved overføring av laboratoriesvar til journal, kunne man heller ikke se bort fra at man kunne overføre svarene til feil pasientjournaler. Dette kunne skje fordi pasientene ikke hadde noe pasientnummer eller navnbånd. Det eneste som identifiserte barnet var barnet eller mors navn på sengen. Sengene hadde ikke nummer, men ble plassert rundt i rommet hvor det var nummer på veggene. Et barn kunne flyttes rundt i rommet flere ganger i løpet av en uke ettersom plassbehovet endret seg. Ikke sjeldent var det også flere pasienter i rommet enn det var nummer på veggen. Samme navn ble så brukt i pasientens journal som lå samlet på et bord i en stabel med andre journalene. Tidvis var det forvirring hvis barnet ved innleggelse ikke hadde fått navn. Da kunne man finne journaler på samme pasient hvor noen var skrevet på mors navn og andre på barnets navn. Selv om personalet

hoveddel av tiden hadde god oversikt, var det øyeblikk hvor også de forvirret pasientene – noe som økte risikoen for dokumentasjonsfeil.

KONKLUSJON

Denne pilotstudien klarte ikke å samle en stor nok pasientgruppe til å kunne se en tendens til sammenheng mellom leukocytnivå og EONS, ei heller danne grunnlag for styrkeberegning for en større etterfølgende prospektiv studie. Piloten fant mange utfordringer ved protokollen for det videre prospektive prosjektet ved PMH som nå kan forbedres.

OPPFORDRINGER TIL DET VIDERE PROSJEKTET VED PMH:

- Mer arbeid må settes i å sikre at blodkulturer blir tatt av neonatale med mistenkt tidlig sepsis og at de tas før antibiotika igangsettes.
- Blodprøver med full blodtelling og elektrolytter bør etterstrebes å gjennomføre på alle barn med mistenkt EONS.
- Dokumentering av tidspunkt for prøvetaking bør bedres for å unngå usikkerhet rundt tolkning av prøveresultater.
- En stor pasientgruppe må samles over lenger tid. Pasientene bør subkategoriseres ut ifra gestasjonsalder eller fødselsvekt. Hver gruppe bør ha egne referanseverdier for spesifikke tidsperioder etter fødsel når det gjelder vurdering av leukocytnivåer.

LITTERATURLISTE

1. Hem M. Botswana [Internett]. Store norske leksikon; [updated 2019-05-20; hentet 2019-12-10]. Tilgjengelig fra: <https://snl.no/Botswana>
2. FN-sambandet. Botswana 2018 [Internett]. FN; 2019 [hentet 2019-12-08]. Tilgjengelig fra: <https://www.fn.no/Land/Botswana>.
3. Bank W. The World Bank in Botswana [Internett]. Verdensbanken [hentet 2019-12-09]. Tilgjengelig fra: <https://www.worldbank.org/en/country/botswana/overview>.
4. UNICEF Botswana. Botswana Budget Brief 2018 [Internett]. UNICEF; 2018 [hentet 2019-12-08]. Tilgjengelig fra: <https://www.unicef.org/esaro/UNICEF-Botswana-2018-Health-Budget-Brief.pdf>.
5. Avert. HIV and AIDS in Botswana. [Internett]. Avert; 2018 [hentet 2019-12-09]. Tilgjengelig fra: <https://www.avert.org/professionals/hiv-around-world/sub-saharan-africa/botswana>.
6. United Nations Inter-agency Group for Child Mortality Estimation. Botswana: Neonatal mortality rate 2019. [Internett]. Childmortality; 2019 [hentet 2019-12-08]. Tilgjengelig fra: <https://childmortality.org/data/Botswana>.
7. World Health Organization. Causes of child mortality. [Internett]. WHO; 2017 [hentet 2019-11-25]. Tilgjengelig fra: https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/index2.html.
8. UNICEF. Under-five mortality. [Internett]. UNICEF; 2019 [hentet 2019-11-25]. Tilgjengelig fra: <https://data.unicef.org/topic/child-survival/under-five-mortality/>.
9. Chou D, Daelmans B, Jolivet RR, Kinney M, Say L. Ending preventable maternal and newborn mortality and stillbirths. *BMJ : British Medical Journal*. 2015;351:h4255.
10. Ketil Størdal SOL. Barn som dør - er tusenårsmalet innen rekkevidde? [Internett]. Tidsskriftet Norsk Legeforening; 2009; [hentet 2019-12-09]. Tilgjengelig fra: <https://tidsskriftet.no/2009/11/internasjonale-medisin/barn-som-dor-er-tusenarsmalet-innen-rekkevidde>.
11. Markestad T. Klinisk Pediatri. 3 utg. Bergen: Fagbokforlaget; 2016. 463 s.
12. Musoke RN, Revathi G. Emergence of multidrug-resistant gram-negative organisms in a neonatal unit and the therapeutic implications. *J Trop Pediatr*. 2000;46(2):86-91.
13. Sharma P, Kaur P, Aggarwal A. Staphylococcus aureus- the predominant pathogen in the neonatal ICU of a tertiary care hospital in amritsar, India. *J Clin Diagn Res*. 2013;7(1):66-9.

14. Vergnano S, Sharland M, Kazembe P, Mwansambo C, Heath PT. Neonatal sepsis: an international perspective. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*. 2005;90(3):F220.
15. Puopolo KM, Draper D, Wi S, Newman TB, Zupancic J, Lieberman E, et al. Estimating the probability of neonatal early-onset infection on the basis of maternal risk factors. *Pediatrics*. 2011;128(5):e1155-e63.
16. Universitetssykehuset Nord-Norge. Metodebok i nyfødtdisin [Internett]. Tromsø: UNN; 2019 [hentet 2019-11-26]. Tilgjengelig fra: <https://unn.no/Documents/Metodeb%C3%B8ker/Metodebok%20i%20nyf%C3%B8dtmedisin/Metodebok%20nyf%C3%B8dtmedisin.pdf>.
17. Procianoy RS, Silveira RC. The challenges of neonatal sepsis management. *Jornal de Pediatria*. 2019.
18. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Medicine*. 2017;43(3):304-77.
19. Edwards MS. Clinical features, evaluation, and diagnosis of sepsis in term and late preterm infants [Internett]. Uptodate.com: UpToDate; 2019; [updated 2019-04-04; hentet 2019-11-25]. Tilgjengelig fra: https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-evaluation-and-diagnosis-of-sepsis-in-term-and-late-preterm-infants?search=sepsis%20neonatal&source=search_result&selectedTitle=1~103&usage_type=default&display_rank=1#H23.
20. Baker MSEJC. Bacterial meningitis in the neonate: Clinical features and diagnosis [Internett]. Uptodate.com: UpToDate; 2019; [updated 2019-05-09; hentet 2019-12-18]. Tilgjengelig fra: https://www.uptodate.com/contents/bacterial-meningitis-in-the-neonate-clinical-features-and-diagnosis?sectionName=Interpretation%20of%20cerebrospinal%20fluid&search=csf%20neonate%20sepsis&topicRef=5043&anchor=H12&source=see_link#H12.
21. Demmler-Harrison GJ. Neonatal herpes simplex virus infection: Management and prevention [Internett]. Uptodate.com: UpToDate; 2018; [updated 2018-09-11]. Tilgjengelig fra: https://www.uptodate.com/contents/neonatal-herpes-simplex-virus-infection-management-and-prevention?sectionName=Supportive%20measures&search=csf%20neonate%20viral%20infection&topicRef=6028&anchor=H3&source=see_link#H3.
22. Modlin JF. Enterovirus and parechovirus infections: Clinical features, laboratory diagnosis, treatment, and prevention [Internett]. Uptodate.com: UpToDate; 2019; [updated 2019.11.27; hentet 2019.12.18]. Tilgjengelig fra: https://www.uptodate.com/contents/enterovirus-and-parechovirus-infections-clinical-features-laboratory-diagnosis-treatment-and-prevention?search=viral%20meningitis%20neonate&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2.
23. Excellence NifHaC. Fever in under 5s: assessment and initial management [Internett]. nice.org.uk: NICE; 2019 [hentet 2019-11-27]. Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng143/chapter/Recommendations>.
24. Rachel N. Musoke GR. Emergence of Multidrug-resistant Gram-negative Organisms in a Neonatal Unit and the Therapeutic Implications. *J Trop Pediatr*. 2000;46(2):86-91.
25. Norsk Barnelegeforening. *Pediatriveiledere*, 3.1: Mikrobiologiske prøver [Internett]. Helsebiblioteket; 2009 [hentet 2019-05-12]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsebiblioteket.no/pediatriveiledere?key=144441&menuitemkeylev1=5962&menuitemkeylev2=5965>.

26. Zea-Vera A, Ochoa TJ. Challenges in the diagnosis and management of neonatal sepsis. *J Trop Pediatr*. 2015;61(1):1-13.
27. Oza S, Lawn JE, Hogan DR, Mathers C, Cousens SN. Neonatal cause-of-death estimates for the early and late neonatal periods for 194 countries: 2000-2013. *Bull World Health Organ*. 2015;93(1):19-28.
28. Schmutz N, Henry E, Jopling J, Christensen RD. Expected ranges for blood neutrophil concentrations of neonates: the Manroe and Mouzinho charts revisited. *Journal of Perinatology*. 2008;28(4):275-81.
29. Ochiai M, Matsushita Y, Inoue H, Kusuda T, Kang D, Ichihara K, et al. Blood Reference Intervals for Preterm Low-Birth-Weight Infants: A Multicenter Cohort Study in Japan. *PLOS ONE*. 2016;11(8):e0161439.
30. Puopolo KM, Benitz WE, Zaoutis TE. Management of Neonates Born at ≥ 35 0/7 Weeks' Gestation With Suspected or Proven Early-Onset Bacterial Sepsis. *Pediatrics*. 2018;142(6):e20182894.
31. Murphy K, Weiner J. Use of leukocyte counts in evaluation of early-onset neonatal sepsis. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31(1):16-9.
32. Hornik CP, Benjamin DK, Becker KC, Benjamin DK, Jr., Li J, Clark RH, et al. Use of the complete blood cell count in early-onset neonatal sepsis. *The Pediatric infectious disease journal*. 2012;31(8):799-802.
33. Newman TB, Puopolo KM, Wi S, Draper D, Escobar GJ. Interpreting Complete Blood Counts Soon After Birth in Newborns at Risk for Sepsis. *Pediatrics*. 2010;126(5):903.
34. Mortensen LH, Diderichsen F, Arntzen A, Gissler M, Cnattingius S, Schnor O, et al. Social inequality in fetal growth: a comparative study of Denmark, Finland, Norway and Sweden in the period 1981–2000. *Journal of Epidemiology and Community Health*. 2008;62(4):325.
35. Klein JM. Suspected sepsis in the newborn [Internett]. uichildrens.org; [hentet 2019-2-21]. Tilgjengelig fra: <https://uichildrens.org/health-library/suspected-sepsis-newborn>.
36. Manroe BL, Weinberg AG, Rosenfeld CR, Browne R. The neonatal blood count in health and disease. I. Reference values for neutrophilic cells. *J Pediatr*. 1979;95(1):89-98.