

# To tilfælde af neonatal meningitis efter indførelse af nyt gentamicinregime

Anne Sofie Blaabjerg<sup>1</sup>, Jesper Fenger-Grøn<sup>1</sup>, Jens Kjølseth Møller<sup>2</sup> & Poul-Erik Lund Kofoed<sup>1</sup>

## KASUISTIK

1) Børneafdelingen  
Kolding, Sygehus  
Lillebælt, Region  
Syddanmark

2) Klinisk Mikrobiologisk  
Afdeling, Vejle Sygehus,  
Sygehus Lillebælt,  
Region Syddanmark

Ugeskr Læger  
2016;178:V12151001

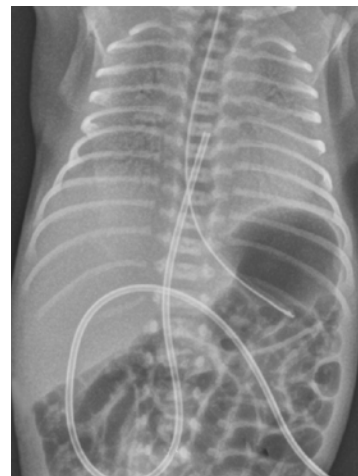
På danske neonatalafdelinger er ampicillin og gentamicin standardbehandlingen ved mistanke om bakteriel infektion [1]. Gentamicin har baktericid effekt på primært gramnegative bakterier og *Staphylococcus aureus*. Effekten afhænger af den maksimale serumkoncentration, mens vedvarende høje nadirværdier menes at have toksisk effekt på nyrene og det indre øre [2]. På Kolding Sygehus' børneafdeling doseredes gentamicin tidligere til alle nyfødte med 5 mg/kg hver 24. time uanset gestationsalder (GA), men gentamicins farmakokinetik afhænger af det nyfødte barns vægt og GA [3]. For at mindske risikoen for bivirkninger og for at følge Dansk Pædiatrisk Selskabs vejledning [1] ændredes retningslinjerne i september 2013, således at dosisintervallet for børn med GA ≤ 32 uger blev øget til 48 timer. Doseringen af ampicillin forblev uændret (Tabel 1).

I det følgende beskrives to sygehistorier, hvor det nye, lange dosisinterval for børn med GA ≤ 32 uger kan have haft utilsigtede konsekvenser.

## SYGEHISTORIER

I. En pige, der var født i uge 28 + 5 dage med en fødselsvægt på 1.255 g, fik tre uger efter fødslen tegn på sepsis. En bloddyrkning blev udført, og hun blev sat i sepsisbehandling som beskrevet ovenfor. Hun bedrede sig klinisk, men ca. 41 timer efter behandlingsstart, og altså kort tid inden anden gentamicindosis, blev almentilstanden markant forværret. Der blev udført lumbalpunktur, som viste 30.000 leukocytter i spinalvæsken, og behandlingen blev ændret til meningitisbehandling (ampicillin, gentamicin, cefotaxim). I spinalvæsken påvistes ampicillinresistente, men gentamicinfølsomme *Escherichia coli*.

Røntgen af thorax hos et præmaturot barn med respiratorisk distress-syndrom og svær systemisk infektion med *Escherichia coli*. Der er anlagt ventrikelsonde og navle-venekateter.



II. En dreng, der var født i uge 29 + 4 dage med en fødselsvægt på 1.200 g, var respiratorisk påvirket umiddelbart efter fødslen. På mistanke om respiratorisk distress-syndrom og infektion fik han surfaktant, og der blev udført bloddyrkning og påbegyndt et sepsisregime som beskrevet ovenfor. Drengen rettede sig klinisk, men ca. 26 timer efter behandlingsstart blev han svært påvirket med bleghed og stort iltbehov. Der blev påbegyndt meningitisbehandling, og han blev intuberet samt flyttet til et universitetshospital. I forbindelse med overflytningen kom svaret på drengens bloddyrkning, der viste ampicillinresistente, men gentamicinfølsomme *E. coli*. I moderens urin blev der påvist samme bakterie med samme resistensmønster. Overraskende påviste man ved en lumbalpunktur efterfølgende meningitis forårsaget af *E. coli*, der var resistent for både ampicillin og gentamicin. Drengen døde efter få døgn af komplikationer i forbindelse med den svære infektion.

## DISKUSSION

Bakterielle infektioner er en væsentlig årsag til sygdom og død blandt nyfødte. Det er ofte nødvendigt at påbegynde bredspektret antibiotisk behandling så tidligt i det kliniske forløb, at der er usikkerhed om både diagnose og eventuel udløsende mikroorganisme. Hyppigst forårsages infektionerne af gruppe B-streptokokker (GBS) eller *E. coli*. Mens GBS i Danmark generelt er både penicillin- og ampicillinfølsomme, er forekomsten

## TABEL 1

Retningslinjer ved brug af ampicillin og gentamicin i neonatalafdelingers standardbehandling ved mistanke om bakteriel infektion.

	Regional instruks, Børneafdelingen Kolding, Sygehus Lillebælt	Landsdækkende instruks, Dansk Pædiatrisk Selskab
Gentamicin	5 mg/kg hver 24. t. uanset GA	5 mg/kg hver 48. t. ved GA ≤ 32 uger 4 mg/kg hver 24. t. ved GA > 32 uger
Ampicillin	150 mg/kg/døgn	150 mg/kg/døgn

GA = gestationsalder.

af ampicillinresistente *E. coli* velbeskrevet [4]. Gentamicinosis kan gentages i andet døgn med meget begrænset risiko for akkumulation, og risikoen for bivirkninger er formodentlig mindre for nyfødte end for større børn og voksne [5]. Inden for de første 48 timer vil hovedparten af de positive bloddyrkninger og spinalvæsker bevirke, at antibiotikabehandlingen kan målrettes.

I sygehistorie I er det meget sandsynligt, at det kliniske forløb ville have været anderledes, hvis gentamicinbehandlingen var gentaget efter 24 timer som ved det tidligere regime. I sygehistorie II var patienten formentlig inficeret med to forskellige *E. coli*-stammer, hvoraf den ene var resistent eller havde meget nedsat følsomhed for gentamicin. På trods heraf blev også denne patient klinisk bedre efter administration af første gentamicinosis. Tilstanden forværredes herefter i andet behandlingsdøgn, hvor virkningen af gentamicin var aftagende. En gentagelse af gentamicinbehandlingen efter 24 timer kunne derfor muligvis have holdt infektionen i ro, indtil de endelige dyrknings- og resistenssvar forelå.

Ud fra ovenstående sygehistorier må det overvejes, om den potentielle, men begrænsede risiko for oto- og nefrotoksicitet ved forhøjet S-gentamicin opvejer risikoen for alvorlige gennembrud af infektioner forårsaget af ampicillinresistente bakterier, inden anden gentamicinosis gives. Det bør derfor undersøges, om der var en øget frekvens af bivirkninger ved det tidligere regime, hvor gentamicin blev administreret med 24 timers interval til alle nyfødte.

## SUMMARY

Anne Sofie Blaabjerg, Jesper-Fenger-Grøn,  
Jens Kjølseth Møller & Poul-Erik Lund Kofoed:

Two cases of neonatal meningitis after new gentamicin dosing guidelines

Ugeskr Læger 2016;178:V12151001

Neonates with suspected or proven sepsis are treated with ampicillin and until recently with 5 mg gentamicin/kg every 24 h. New guidelines recommend the same gentamicin dose, but with longer intervals depending on gestational age. Two neonates receiving gentamicin every 48 h improved initially, but both deteriorated again before the second dose. In both infants ampicillin-resistant but gentamicin-sensitive *Escherichia coli* was found. In one of the infants a resistant/less sensitive *E. coli* strain was also found in the cerebrospinal fluid. The rationale for the new dosing guidelines is discussed.

**KORRESPONDANCE:** Anne Sofie Blaabjerg, E-mail: anneblab@rm.dk

**ANTAGET:** 24. februar 2016

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 4. april 2016

**INTERESSEKONFLIKTER:** Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på [www.ugeskriftet.dk](http://www.ugeskriftet.dk)

## LITTERATUR

1. DPS-retningslinje. [http://paediatri.dk/images/dokumenter/vejl\\_2015/neonatal%20GBS%20sygdom%2020159.pdf](http://paediatri.dk/images/dokumenter/vejl_2015/neonatal%20GBS%20sygdom%2020159.pdf) (20. feb 2016).
2. Alshaikh B, Dersch-Mills D, Taylor R et al. Extended interval dosing of gentamicin in premature neonates  $\leq$  28-week gestation. *Acta Paediatr* 2012;101:1134-9.
3. Fuchs A, Guidi M, Giannoni E et al. Population pharmacokinetic study of gentamicin in a large cohort of premature and term neonates. *Br J Clin Pharmacol* 2014;78:1090-101.
4. Nitsch-Osusch A, Choroszy-Król I, Kuchar E et al. Microbiological spectrum and susceptibility pattern of clinical isolates from the neonatal unit in a single medical center. *Adv Clin Exp Med* 2015;24:15-22.
5. Aust G. Vestibulotoxicity and ototoxicity of gentamicin in newborns at risk. *Int Tinnitus J* 2001;7:27-9.