

Ampitsilliini-gentamütsiini ja penitsilliini-gentamütsiini kombinatsioonide võrdlus vastsündinu varase sepsise ravis

Mari-Liis Ilmoja², Tuuli Metsvaht¹, Ülle Parm³, Lea Maipuu¹, Mirjam Merila⁴, Piia Mürsepp⁴, Kadri Julge², Epp Sepp³, Heti Pisarev⁵, Irja Lutsar³ – ¹Tartu Ülikooli Kliinikumi anestezioloogia ja intensiivravi kliinik, ²Tallinna Lastehaigla anestezioloogia ja intensiivravi osakond, ³Tartu Ülikooli mikrobioloogia instituut, ⁴Tartu Ülikooli Kliinikumi lastekliinik, ⁵Tartu Ülikooli rahvatervise instituut

Võtmesõnad: vastsündinu sepsis, ampitsilliin, penitsilliin

Töö eesmärgiks oli võrrelda ampitsilliini-gentamütsiini vs penitsilliini-gentamütsiini kombinatsioonide kliinilist efektiivsust vastsündinute varase sepsise (VVS) ravis. Kahekeskuseline prospektiivne klastriga juhuslikustatud uuring hõlmas kõik VVS-kahtlusega alla 72 tunni vanused vastsündinud. Esimesel uuringuperioodil kasutati ühes keskusel ampitsilliini ja teises penitsilliini kombinatsioonis gentamütsiiniga. Beetalaktaamantibiootikumid vahetati, kui pooled haiged olid uuringusse lülitatud. Primaarne tulem oli ravi ebaõnnestumine (vajadus antibakteriaalse ravi muutmiseks 72 tunni jooksul) ja/või surm 7 päeva jooksul. Soole kolonisatsiooni hinnati perineumi kaape alusel. Tõestatud VVSi sagedus oli 4,9%. Ampitsilliini ja penitsilliini skeemide vahel ei olnud erinevust 72 tunni jooksul antibakteriaalse ravi vahetuse, 7 päeva suremuse ega

ravi ebaõnnestumise osas. Ampitsilliin ja penitsilliin kombinatsioonis gentamütsiiniga on võrdselt tõhusad vastsündinu varase sepsise empiirilises ravis.

Et vastsündinute varase sepsise (VVS) kliinilised tunnused on mittespetsiifilised, kuid kohene antibakteriaalne (AB) ravi vähendab suremust (1, 2), saavad paljud vastsündinud riskitegurite esinemise korral empiirilist AB-ravi. Teaduslikke põhjendusi selle kohta, millist antibiootikumide kombinatsiooni valida, on vähe (2–4).

Hiljutine Cochrane'i ülevaade leidis ainult kaks uuringut, mis võrdlesid erinevate AB-ravi režiimide efektiivsust VVSi ravis (2). Mõlemad uuringud on tehtud üle 15 aasta tagasi ja antibiootikumidega, mis ei ole tänapäeval kasutusel. Hiljem on Clark teinud USA-s 128 914 vastsündinuga retrospektiivse uuringu, kus leidis, et tsefotaksiimi kasutamine VVSi ravis on seotud suurema surmariskiga võrreldes ampitsilliini-gentamütsiini kombinatsiooniga (5). Uuringu retrospektiivsest ülesehitusest tulenevalt ei olnud mitmeid mõjutegureid, nagu suurem hulgielundipuudulikkus ja teiste raskete tüsistuste hulk tsefotaksiimigrupis, lisatud multivariantsesse analüüsi (6).

Vaatamata tõendus põhiste uuringute puudumisele, on enamikus vastsündinute osakondades aminoglükosiid kombinatsioonis ampitsilliini või penitsilliiniga valikraviks VVSi korral (2, 5, 7–9). VVSi muutuv etioloogia, kus B-grupi streptokokkide (GBS) osakaal väheneb ja *Escherichia coli* osa suureneb, tõstatab küsimuse potentsiaal-

setest erinevustest nende režiimide vahel. Mitmed uuringud nii Euroopas (10, 11), USA-s (12–14) kui ka Iisraelis (9, 15) on näidanud gramnegatiivsete (G-neg) mikroobide osakaalu suurenemist enneaegsete vastsündinute varase sepsise etioloogias, millest tulenevalt võiks eeldada ampitsilliini suuremat tõhusust vähemalt selles haigete rühmas.

Antibiootikumid mõjutavad soole mikrofloora kujunemist vastsündinutel. Uuringud on näidanud seost ampitsilliini kasutamise ja laia spektriga beetalaktamaasi produtseerivate G-neg tüvede (nt *Klebsiella pneumoniae*) leviku vahel, seda nii koloniseerivate kui ka invasiivsete tüvede osas laste ja vastsündinute intensiivravi osakondades (16, 17). Penitsilliin G mõjutab erinevate uuringute andmetel vastsündinu soole kolonisatsiooni resistentsete mikroobidega kõige vähem (18, 19).

HÜPOTEES

Vastsündinu varase sepsise empiirilises ravis on ampitsilliini-gentamütsiini ja penitsilliini-gentamütsiini kombinatsioonid võrdsed, hinnatud 72 tunni jooksul antibakteriaalse ravi vahetamise vajaduse ja/või 7 päeva suremuse alusel, kuid penitsilliini-kombinatsioonil on väiksem mõju seedetrakti koloniseerumisele ampitsilliiniresistentsete gramnegatiivsete bakteritega.

PATSIENDID JA MEETODID

Kahekeskuseline prospektiivne juhuslikustatud ravi ümbervahetusega uuring korraldati kahes Eesti vastsündinute III astme intensiivravi osakonnas 2. augustist 2006 kuni 30. novembrini 2007.

PATSIENDID

Uuringusse arvati kõik uuringuperioodil hospitaliseeritud vastsündinud, kes vajasis varast empiirilist antibakteriaalset ravi sepsise või sepsise riskitegurite (ema koorionamnioniit ja/või ema infektsiooni riskitegurid ja/või sündimine enne 35. rasedusnädalat) esinemise tõttu ja keda ei viidud üle teise osakonda järgneva 24 tunni jooksul.

Välja arvati lapsed, (1) kes olid saanud protokollist erinevat antibakteriaalset ravi üle 24 tunni; (2) kellel oli meningiidi, nekrootilise enterokoliidi, peritoniidi kahtlus; ja (3) raske sepsise või septilise šokiga vastsündinud, kelle ema sünni- või kuseteedest oli isoleeritud uuringuskeemi suhtes resistentne mikroob.

Esimesel uuringuperioodil (02.08.2006–20.03.2007) kasutati keskuses A gentamütsiini (4–5 mg/kg 24–48 tunni järel vastavalt gestatsioonivanusele) ja ampitsilliini (25 mg/kg 8–12 tunni järel vastavalt gestatsioonivanusele) kombinatsiooni ning keskuses B penitsilliin G-d (25 000 IU/kg 8–12 tunni järel vastavalt gestatsioonivanusele) koos gentamütsiiniga (20–24). Teisel perioodil (21.03–30.11.2007), pärast poolte haigete uuringusse lülitamist vahetati beetalaktaamantibiootikumid. Lapsi jälgiti kuni väljakirjutamise või 60. elupäevani.

Verekülvid võeti saabumisel ja edasi vastavalt kliinilisele vajadusele. Limaskestade kolonisatsiooni hindamiseks võeti neelu ja perineumi külv saabumisel ning edasi kaks korda nädalas.

SEPSISE DIAGNOOSIMISE KRITERIUMID

Neonataalset sepsist (tõestatud või kliinilist) diagnoositi vähemalt kahe kirjeldatud kliinilise tunnuse – hüper- või hüpotermia, apnoe- või bradükardiaepisoodid, suurenenud hapnikuvajadus, toitmishäired, kõhupuhitus, teadvushäired, hüpotensioon, naha ja nahaaluskoe muutused (nt lööve, abstsess, sklereem) – ja vähemalt kahe kirjeldatud vereanalüüsi muutuse – leukotsüütide arv < 5000 või $> 20\,000 \times 10^9$, noorte vormide suhe leukotsüütide üldarvu $> 0,2$; trombotsüütide arv $< 100\,000 \times 10^9$; CRV > 10 mg/L – olemasolu korral (25). Tõestatud sepsise puhul oli lisaks kliinilistele ja laboratoorsele näitajatele vajalik mikroobi isoleerimine normaalselt steriilsest kehavedelikust. Koagulaasnegatiivse stafülokoki korral oli nõutav väljakasv vähemalt kahes külvis või adekvaatse antibakteriaalse ravi rakendamine enam kui 72 tunni

jooksul (26). Kõigil teistel juhtudel hinnati seisundit kliinilise sepsisena. Esimese 72 elutunni jooksul tekkinud sepsis defineeriti kui varane ja kõik ülejäänud kui vastsündinu hiline sepsis (12).

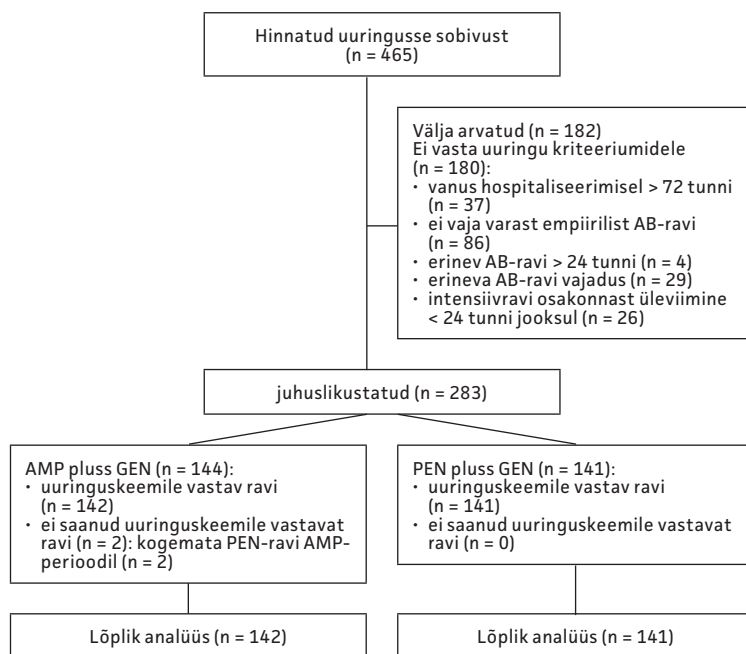
STATISTILINE ANALÜÜS

Uuring planeeriti ekvivalentsuuringuna, eeldades, et raviskeemide erinevuse 95% usalduspiirid ei ületa $\pm 10\%$. Võimsusanalüüsi aluseks oli 2003.–2004. a ravitud vastsündinute haiguslugude retrospektiivne analüüs, millest ilmnus, et umbes 10% VVSiga vastsündinutest vajas antibakteriaalse ravi vahetust (27). Aktsepteerides I tüübi viga $\leq 0,05$, tuli 80%-lise võimsuse saavutamiseks hõlmata mõlemasse raviühma 140 vastsündinut (28).

Statistiline analüüs tehti tarkvaraga R 2.4.0. Ravi õnnestumist võrreldi Kaplani-Meieri kõverate alusel. Ravirühmade võrdlemisel rakendati hierarhilisi mudeleid, milles oli arvesse võetud keskuse ja uurinuperioodi mõju.

Primaarne tulem oli ravi ebaõnnestumine (vajadus antibakteriaalse ravi muutmiseks 72 tunni jooksul) ja/või surm 7 päeva jooksul. Erineva antibakteriaalse ravi vajadus oli eelnevalt defineeritud järgmiste situatsioonidena: 1) kahtlus meningiidi või intraabdominaalse infektsiooni suhtes; 2) sepsisega vastsündinult empiirilise ravi suhtes resistentse mikroobi isoleerimine; 3) ema urotraktist või sünniteedest empiirilise ravi suhtes resistentse mikroobi isoleerimine raske sepsisega vastsündinul; 4) lapse üldseisund rakendatud ravi foonil ei parane või halveneb; 5) kahtlus vastsündinu hilise sepsise (VHS) (vanus > 72 tunni) suhtes; 6) teised situatsioonid, kui raviarst pidas õigeks antibakteriaalse ravi vahetamist (dokumenteeriti konkreetne põhjus).

Teisene tulem oli 28 päeva suremus ja suremus intensiivravi osakonnas, intensiivravi kestus, empiirilise antibakteriaalse ravi kestus, vastsündinu hilissepsise esinemissagedus ja antibakteriaalse ravi vajadus, nekrootilise enterokoliidi



Joonis 1. Uuringu valim ja väljaarvamise põhjused.
AMP – ampitsilliin; GEN – gentamütsiin; PEN – penitsilliin

(NEK) II–III staadiumi (29), kirurgilist sulgemist vajava avatud arteriaalse juha (PDA) ja laserravi vajava vastsündinute retinopaatia (ROP) esinemine, raske intraventrikulaarne hemorraagia (III–IV aste) (30) ja raske bronhopulmonaalne düsplasia.

TULEMUSED

Uuringuperioodil hospitaliseeriti intensiivravi osakondadesse A ja B 465 vastsündinut. 29 neist vajasis uuringuprotokollist erinevat antibakteriaalset ravi: 18 periooperatiivset profülaktikat tsefasoliiniga, 4 NEK ja/või peritoniidi kahtluse tõttu metronidasooli; 3 tsefotaksiimi meningiidikahtluse ja 1 raske neerupuudulikkuse tõttu; 1 laps sai flukonasooli kandidaasi tõttu. Kahele lapsele määrati eksikombel ampitsilliinravi perioodil penitsilliin G.

Osakonnas A jäi uuringust välja 43% ja osakonnas B 34% lastest.

Empiirilise antibakteriaalse ravi vajadus oli väiksem osakonnas A [šansside suhe

(OR) 3,78; 95% usalduspiirid (95% CI) 2,18–6,53], mis on ilmselt seletatav erineva hospitaliseeritud lastekontingendiga. Uuringu valimi moodustavad 283 (60,9%) vastsündinut: 142 ampitsilliini- ja 141 penitsilliinirühmas (vt joonis 1). Üldandmete poolest olid rühmad sarnased, välja arvatud kopsude mehaanilise ventilatsiooni (KMV) vajadus, mida kasutati rohkem penitsilliinirühmas (OR 0,44; 95% CI 0,24–0,81) (vt tabel 1).

PRIMAARNE TULEM

Empiirilise antibakteriaalse ravi vahetuse vajadus oli ravirühmades sarnane: 14,2% penitsilliini- ja 14,1% ampitsilliinigrupis (vt tabel 2). Kaplani-Meieri kõver näitas mõlema raviskeemiga peaaegu identset ravi edukust. Antibakteriaalse ravi vahetamise vajaduses ei esinenud erinevust keskuste (12% keskuses A ja 15,6% keskuses B) ega uuringuperioodide (13,5% esimesel ja 14,1% teisel perioodil) vahel.

Tabel 1. Uuritute üldandmed

	AMP (n = 142)	PEN (n = 141)
Gestatsioonivanus, nädalates		
Mediaan (kvartiilid)	31 (27–34)	31 (28–35)
> 36 nädala, n (%)	29 (20)	28 (20)
< 28 nädala, n (%)	41 (29)	34 (24)
< 26 nädala, n (%)	24 (17)	21 (15)
Sünnikaal, g		
mediaan (kvartiilid)	1467 (920–2553)	1500 (960–2343)
< 1501 g, n (%)	73 (51,4)	72 (51,1)
< 1001 g, n (%)	36 (25,4)	39 (27,7)
< 751 g, n (%)	19 (13)	15 (11)
M/N sugu, n	78/64	85/56
Apgari hinne 5. min.	6,6 ± 1,5	6,3 ± 1,6
KMV, n (%)	99 (70)	116 (82)
Surfaktant, n (%)	81 (56)	88 (62)
Keisrilõige, n (%)	77 (54)	80 (57)
Mitmikrasedus, n (%)	34 (24)	23 (17)
Koorionamnioniit, n (%)	21 (15)	30 (21)
PROM > 16 t, n (%)	25 (18)	28 (20)
Antenataalne glükokortikoid	86 (61)	71 (50)
Ena antibakteriaalne ravi, n (%)		
raseduse ajal	38 (27)	27 (19)
sünnituse ajal	51 (36)	46 (33)

AMP – ampitsilliini-gentamütsiinirežiim; PEN – penitsilliini-gentamütsiinirežiim; KMV – kopsude mehaaniline ventilatsioon; PROM – enneaegne lootevete puhkemine

Tabel 2. Primaarne tulem, vastsündinu varane sepsis ja antibakteriaalse ravi muutmise põhjused – univariantne mudel korrigeeritud osakonna ja raviperioodi suhtes

	AMP (n = 142)	PEN (n = 141)	OR (95% CI)	Ravi erinevus (%; 95% CI)
Ravi ebaõnnestumine, n (%)	20 (14,1)	20 (14,2)	1,01 (0,52–1,97)	0,1 (–8,1; 8,3)
Ravi ebaõnnestumise komponendid:				
AB-ravi muutmise 72 t jooksul, n/suri	10/1	10/4	1,02 (0,40–2,59)	0,05 (–6,3; 6,4)
surm 7 päeva jooksul, n (%)	11 (7,7)	14 (9,9)	0,76 (0,33–1,75)	2,2 (–4,7; 9,1)
VVS (tõestatud + kliiniline), n (%)	34 (23,9)	33 (23,4)	1,03 (0,60–1,78)	
Tõestatud VVS, n (%) / suri 7 p jooksul	6 (4,2) / 1	8 (5,7) / 3	0,73 (0,25–2,17)	
Kliiniline VVS, n (%) / suri 7 p jooksul	28 (19,7) / 5	25 (17,7) / 5	1,14 (0,63–2,07)	
72 t jooksul AB-ravi vahetamise põhjused, n/suri				
Seisund ei parane / halvneb	5/1	4/4	NA	
Meningiit või meningiidikahtlus	3/–	4/–	NA	
NEK või teised kõhuõõneinfektsioonid	2/–	2/–	NA	
Lapsel resistentne mikroob	–/–	–/–	NA	
Emal resistentne mikroob	–/–	–/–	NA	

AB – antibakteriaalne; AMP – ampitsilliini-gentamütsiiniirežiim; PEN – penitsilliini-gentamütsiiniirežiim; VVS – vastsündinu varane sepsis; 95% CI – 95% usalduspiirid

Tabel 3. Teised tulemid. Gruppide võrdluses on toodud šansside suhe (šanss ampitsilliinigrupis penitsilliinigrupi suhtes).

	AMP (n = 142)	PEN (n = 141)	OR (95% usaldusintervall)
Varane AB > 72 t (n)	64	66	0,92 (0,55–1,54)
Vasoaktiivne ravi (n)	62	65	0,88 (0,48–1,60)
Hiline AB (n)	43	63	0,54 (0,33–0,87)
Tõestatud hilissepsis (n, haigeid)	26	29	0,54 (0,33–1,70)
Tõestatud hilissepsis (n, episoode)	32	40	0,63 (0,23–1,77)
Kolonisatsioon AMP-resistentsete gramnegatiivsete bakteritega (n)	44	44	1,00 (0,60–1,60)
Kolonisatsioon <i>Candida</i> dega (n)	26	21	1,30 (0,70–2,40)
Kirurgilist ravi vajav avatud arteriaalne juha (n)	12	16	0,72 (0,32–1,59)
Laserravi vajav enneaegsete retinopaatia (n)	14	8	1,80 (0,70–4,50)
NEK II–III (n)	10	8	1,70 (0,60–4,82)
IVH III–IV (n)	13	16	0,78 (0,35–1,72)
BPD (n)	18	15	1,22 (0,59–2,53)
Suremus IROs (n)	13	23	0,51 (0,24–1,06)
< 26. rasedusnädalat sündinud vastsündinute suremus IROs (n) / selliseid ravitud kokku (n)	6/24	13/21	0,18 (0,05–0,67)

AMP – ampitsilliinirühm; PEN – penitsilliinirühm; AB – antibakteriaalne ravi; NEK – nekrootiline enterokoliit; IVH – intraventrikulaarne hemorraagia; BPD – bronhopulmonaalne düsplaasia; IRO – intensiivravi osakond

VASTSÜNDINU VARANE SEPSIS

Tõestatud VVS-i sagedus oli mõlemas rühmas sarnane (6/142 ampitsilliini- ja 8/141 penitsilliinigrupis (vt tabel 2); vaid väga väikese sünnikaaluga vastsündinutel oli see penitsilliinigrupis sagedasem (5/39 vs 0/36).

Empiirilise antibakteriaalse ravi muutmise põhjused ja VVS-ravi tulemused on toodud tabelis 2. Pärast 72 tundi muudeti AB-ravi veel 6 vastsündinul ampitsilliini- ja 18-l penitsilliinirühmas (OR 0,30;

95% CI 0,12–0,78). Peamiseks rühmadevahelise erinevuse põhjuseks oli kliiniline või tõestatud nosokomiaalne infektsioon ja/või NEK (4 vs 14 vastavalt ampitsilliini- ja penitsilliinirühmas, OR 0,26; 95% CI 0,084–0,82).

VVS-iga lastel isoleeriti 14 mikroobi. Ampitsilliinigrupis olid kõik 6 mikroobitüve tundlikud vähemalt ühe antibakteriaalse skeemi komponendi suhtes, penitsilliinirühmas ainult 3 tüve 8-st (OR 0,080;

95% CI 0,0095–0,67). Rühmadevahelise erinevuse põhjuseks olid 4 koagulaasnegatiivse stafülokoki (KONS) ja *Candida albicans*'i resistentsus empiirilise antibakteriaalse ravi suhtes (vt tabel 2).

TEISESED TULEMID

Hinnates teiseid tulemeid, olid mõlemad ravirežiimid võrdsed, välja arvatud allpool toodud näitajate osas (vt tabel 3). Univariantsel analüüsil esines trend tõestatud G-pos nosokomiaalsete infektsioonide väiksemale esinemissagedusele 1000 ravipäeva kohta ampitsilliinigrupis (9,0 vs 15,2; RR 0,60; 95% CI 0,33–1,10), statistiliselt oluline vahe oli *Staphylococcus epidermidis*'e sepsise sageduses (2,7 ampitsilliini- vs 7,6 penitsilliinirühmas; RR 0,32; 95% CI 0,19–0,55) (vt tabel 4). Multivariantses segamudelitel analüüsis ei olnud see erinevus statistiliselt oluline.

Ampitsilliinigrupis oli antibakteriaalse lisaravi rakendamise vajadus väiksem (31 vs 42 juhtu 100 ravipäeva kohta; OR 0,63; 95% CI 0,55–0,71).

Mõlemad skeemid olid ühtviisi hästi talutavad ja ravimite kõrvaltoimeid või laboratoorseid kõrvalekaldeid (põhjastatuna võimalikust ravimi toksilisusest) ei kirjeldatud kummagi raviskeemi puhul.

SOOLE KOLONISATSIOON

Gruppide vahel ei esinenud mingil ajaperioodil erinevust kolonisatsioonis ampitsilliiniresistentsete G-neg *Enterobacteriaceae*, KONS või *Candida Spp*-ga (vt tabel 3). Erinevus oli G-pos mikroobide liikide osas. Ampitsilliiniga oli seotud suurem risk kolonisatsiooniks *S. haemolyticus*'e (43/112 vs 25/141; OR 2,22; 95% CI 1,20–4,12) ja *S. hominis*'ega (22/142 vs 4/141; OR 6,46; 95% CI 2,12–19,67), kuid väiksem risk

Tabel 4. Varase ja hilise sepsise tekitajad

Mikroorganismid	VVS-episoodide arv (suri)		VHS-episoodide arv	
	AMP (n = 142)	PEN (n = 141)	AMP (n = 142)	PEN (n = 141)
Grampositiivsed	4 (0)	4 (0)	17	28
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	–	3 [§] (0)	5	14
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	–	–	7	4
<i>Staphylococcus hominis</i>	–	1 [§] (0)	–	1
Muu KONS	–	–	–	1
<i>Staphylococcus aureus</i> : MSSA	–	–	1	2
MRSA	–	–	1	3 [¶]
<i>Enterococcus spp.</i>	–	–	3	1
<i>Streptococcus agalactiae</i>	4 (0)	–	–	–
<i>Streptococcus salivarius</i>	–	–	–	1
Gramnegatiivsed	2 (1)	3 (2)	13	13
<i>Acinetobacter baumannii</i>	–	–	4	3
<i>Escherichia coli</i>	1 [†] (0)	1 (1)	2	1
<i>Enterobacter cloacae</i>	1 [†] (1)	1 [†] (1)	2	2
<i>Klebsiella oxytoca</i>	–	–	–	3
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	–	–	5 [#]	1
<i>Pseudomonas spp.</i>	–	–	–	1
<i>Stenotrophomonas spp.</i>	–	–	–	1
<i>Serratia spp.</i>	–	–	–	1
<i>Haemophilus influenzae</i>	–	1 (0)	3	–
Seened	–	1 (1)	3	1
<i>Candida albicans</i>	–	1 (1)	–	–
<i>Candida parapsilosis</i>	–	–	–	1
KOKKU episoode	6 (1)	8 (3)	33	42

VVS – vastsündinu varane sepsis; VHS – vastsündinu hiline sepsis; AMP – ampitsilliini-gentamütsiinirežiim; PEN – penitsilliini-gentamütsiinirežiim; KONS – koagulaasnegatiivsed stafülokokiid; MSSA – metitsilliini tundlik *Staphylococcus aureus*; MRSA – metitsilliiniresistentne *Staphylococcus aureus*; [†] ampitsilliiniresistentne; [#] penitsilliiniresistentne; [§] gentamütsiiniresistentne

kolonisatsiooniks enterokokkide (36/142 vs 55/141; OR 0,5; 95% CI 0,3–0,83), *S. aureus*'e (6/142 vs 16/141; OR 0,34; 95% CI 0,13–0,91) ja ampitsilliiniresistentse *Acinetobacter spp*-ga (0/142 vs 8/141; $p = 0,008$).

VVS-uremus oli mõlema raviskeemi puhul sarnane (vt tabel 2), kuid nagu näha tabelis 3, oli penitsilliinirühmas suundumus suurema suremus suunas, mis oli statistiliselt oluline enne 26. rasedusnädalat sündinud enneaegsete osas. Detailne surmapõhjuste analüüs näitas, et respiratoorse distress-sündroomi suremus oli ampitsilliinirühmas väiksem võrreldes penitsilliinirühmaga (3/72 vs 12/63; OR 0,2; 95% CI 0,05–0,70).

ARUTELU

Kahekeskuseline prospektiivne klastriga juhuslikustatud efektiivsuse uuring, kus võrreldi ampitsilliini ja penitsilliini kombinatsioonis gentamütsiiniga VVSi empiirilises ravis, näitas, et ravirežiimid on võrdsed primaarse tulemi, s.o. antibakteriaalse ravi vahetuse vajaduse ja/või varase neonataalse suremuse osas. Algses soole kolonisatsioon oli mõningaid erinevusi, eriti grampositiivsete mikroobidega, aga kumbki režiim ei olnud seotud suurema ampitsilliiniresistentsete enterobakterite või *Candida spp.* kolonisatsiooniga.

Kuigi neonataalne sepsis on sage haigus ja antibiootikumid on laialt kasutusel kõigis vastsündinute intensiivravi osakondades, on tehtud uuring üks väheseid prospektiivseid võrdlevaid uuringuid sel teemal. Uuringu tugevus on kompleksne hinnang nii antibakteriaalse ravi kliinilisele efektiivsusele kui ka mõjule soole mikrofloora kujunemisel. Et oportunistlikud mikroobid võivad koloniseerida sooletrakti mitmeteks kuudeks, on nad vereringeinfektsioonide võimalikuks allikaks.

Valisime prospektiivse klastriga juhuslikustatud uuringu, sest see võimaldas vaadelda raviskeemi mõju kogu intensiivravi keskkonnale ja soole kolonisatsioonile, mis oleks olnud võimatu individuaalse

juhuslikustamise tingimustes, kui mõlemas osakonnas kasutatakse samaaegselt mõlemat raviskeemi. Usume, et uuringu üleschitus ei mõjutanud lõpptulemusi, sest kogu uuringu vältel oli skeemist erinevat antibakteriaalset ravi vajavate laste arv sarnane ja seega puudus arstidel eelistus ühe või teise empiirilise ravi skeemi suhtes. Enne uuringut olid mõlemad raviskeemid osakondades ka kasutusel.

Kui primaarse tulemi suhtes olid mõlemad skeemid võrdsed, siis teise tulemi suhtes esines erinevusi: *S. epidermidis*'e nosokomiaalsete infektsioonide väiksem arv ja hilise antibakteriaalse ravi väiksem vajadus ampitsilliinigrupis. Põhjuse-tagajärje suhet on siiski raske tõestada, arvestades hilisepse sagedust mõjutavate tegurite suurt hulka (11, 31, 32). Multivariantses mudelis, mis oli korrigeeritud hilisepse peri- ja neonataalsete riskitegurite suhtes, ei olnud varase empiirilise antibakteriaalse ravi režiim oluliselt seotud *S. epidermidis*'e sepsise esinemissagedusega ($p = 0,08$). Me eisaa välistada virulentsema (te) *S. epidermidis*'e tüve (de) levikut penitsilliinravi ajal, mida on kirjeldatud ka mujal (32, 33). Kahe skeemi vaheline erinevus tulenes peamiselt ühest keskusest, kus oli ka oluliselt suurem kolonisatsioon KONSiga.

Teine erinevus oli alla 26. gestatsiooni-nädalat sündinud vastsündinute suurem suremus penitsilliinirühmas. Ennatlikke järeldusi siiski teha ei saa, sest meie uuringul puudub võimsus alagruppide analüüsiks. Tulemusi võib mõjutada tõestatud VVSi ebaühtlane jaotumine väga väikese sünnikaaluga vastsündinute hulgas ja mõnevõrra suurem antenataalne glükokortikoidide kasutamine ja väiksem KMV-vajadus ampitsilliinigrupis. See küsimus vajab jätkuvat selgitamist, sest sarnast suuremat suremust penitsilliini-tobramütsiini skeemi puhul võrrelduna amoksitsilliini-tsefotaksiimiga on kirjeldatud ka VVS-ravis Hollandis (25).

Meie hüpotees, et penitsilliinil on vähem mõju sooletrakti kolonisatsioonile resistentsete G-neg mikroorganismidega, ei leidnud erine-

valt varasematest uuringutest kinnitust (34). Kas erinevus varases G-pos mikroobidega kolonisatsioonis, mis esines meie uuringus, on ka kliiniliselt oluline, vajab kinnitust järgmistes uuringutes.

JÄRELDUSED

1. Ampitsilliini ja penitsilliini efektiivsus vastsündinu varase sepsise empiirilises ravis on sarnane, mõlema antibiootikum-režiimiga ebaõnnestub ravi umbes 15%-l juhtudest. Seega mõlemad antibiooti-

kumid sobivad nimetatud näidustusel kasutamiseks.

2. Ampitsilliini-gentamütsiiniga ravitud patsientidel esineb harvem kolonisatsiooni *S. aureus*'e, *S. haemolyticus*'e, *S. hominis*'e ja enterokokkidega.
3. Kas ampitsilliini kasutamisel on tõene mõju sügavalt enneaegsete vastsündinute suremusele, vajab edasist tõestamist suuremates kliinilistes uuringutes.

mariliis.ilmoja@lastehaigla.ee

KIRJANDUS

1. Dawodu AH, Effiong CE. Neonatal mortality: effects of selective pediatric interventions. *Pediatrics* 1985;75:51–7.
2. Mtitimila EI, Cooke RW. Antibiotic regimens for suspected early neonatal sepsis. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;CD004495.
3. Hall MA, Ducker DA, Lowes JA, et al. A randomised prospective comparison of cefotaxime versus netilmicin/penicillin for treatment of suspected neonatal sepsis. *Drugs* 1988;35 Suppl 2:169–77.
4. Hammerberg O, Kurnitzki C, Watts J, et al. Randomized trial using piperacillin versus ampicillin and amikacin for treatment of premature neonates with risk factors for sepsis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1989;8:241–4.
5. Clark RH, Bloom BT, Spitzer AR, et al. Empiric use of ampicillin and cefotaxime, compared with ampicillin and gentamicin, for neonates at risk for sepsis is associated with an increased risk of neonatal death. *Pediatrics* 2006;117:67–74.
6. Lee PI. Ampicillin and cefotaxime as a risk factor of neonatal death. *Pediatrics* 2006;117:1857–8.
7. Yurdakok M. Antibiotic use in neonatal sepsis. *Turk J Pediatr* 1998;40:17–33.
8. Tessin I, Trollfors B, Thiringer K, et al. : Ampicillin-aminoglycoside combinations as initial treatment for neonatal septicaemia or meningitis. A retrospective evaluation of 12 years' experience. *Acta Paediatr Scand* 1991;80:911–6.
9. Maayan-Metzger A, Barzilai A, Keller N, et al. Are the "good old" antibiotics still appropriate for early-onset neonatal sepsis? A 10 year survey. *Isr Med Assoc J* 2009;11:138–42.
10. Persson E, Trollfors B, Brandberg LL, et al. Septicaemia and meningitis in neonates and during early infancy in the Goteborg area of Sweden. *Acta Paediatr* 2002;91:1087–92.
11. Ronnestad A, Abrahamson TG, Medbo S, et al. Septicemia in the first week of life in a Norwegian national cohort of extremely premature infants. *Pediatrics* 2005;115:e262–8.
12. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, et al. Changes in pathogens causing early-onset sepsis in very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med* 2002;347:240–7.
13. Stoll BJ, Hansen NI, Higgins RD, et al. Very low birth weight preterm infants with early onset neonatal sepsis: the predominance of gram-negative infections continues in the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, 2002–2003. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:635–9.
14. Bizzarro MJ, Dembry LM, Baltimore RS, et al. Changing patterns in neonatal *Escherichia coli* sepsis and ampicillin resistance in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis. *Pediatrics* 2008;121:689–96.
15. Klinger G, Levy I, Sirota L, et al. Epidemiology and risk factors for early onset sepsis among very-low-birthweight infants. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201:38 e31–6.
16. Kuo KC, Shen YH, Hwang KP. Clinical implications and risk factors of extended-spectrum beta-lactamase-producing Klebsiella pneumoniae infection in children: a case-control retrospective study in a medical center in southern Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect* 2007;40:248–54.
17. Crivaro V, Bagattini M, Salza MF, et al. Risk factors for extended-spectrum beta-lactamase-producing *Serratia marcescens* and Klebsiella pneumoniae acquisition in a neonatal intensive care unit. *J Hosp Infect* 2007;67:135–41.
18. Bennet R, Eriksson M, Nord CE. The fecal microflora of 1–3-month-old infants during treatment with eight oral antibiotics. *Infection* 2002;30:158–60.
19. de Man P, Verhoeven BA, Verbrugh HA, et al. An antibiotic policy to prevent emergence of resistant bacilli. *Lancet* 2000;355:973–8.
20. Young TE, Mangum B. Neofax: A Manual of drugs used in neonatal care. 17th ed. Raleigh: Acorn Publishing; 2004.
21. Lutsar I, Tamm E, Metsvaht T, Roos R: Antimicrobial drug administration for children. Tallinn: AS Medicina; 2005.
22. James L, Abdel-Rahman S, Farrar H, et al. Antimicrobial Agents. IN: Long S, Pickering L, Prober C, eds. Principles and practice of pediatric infectious diseases. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2003. p 1458–518.
23. Metsvaht T, Oselin K, Ilmoja ML, et al. Pharmacokinetics of penicillin g in very-low-birth-weight neonates. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:1995–2000.
24. Hey EB, C Neonatal Formulary. Drug use in pregnancy and the first year of life. Blackwell: BMJ Books; 2006.
25. Auriti C, Rava L, Di Ciommo V, et al. Short antibiotic prophylaxis for bacterial infections in a neonatal intensive care unit: a randomized controlled trial. *J Hosp Infect* 2005;59:292–8.
26. O'Grady NP, Alexander M, Dellinger EP, et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Am J Infect Control* 2002;30:476–89.
27. Metsvaht T, Padari H, Lang K, et al. Penicillin + gentamicin versus ampicillin + gentamicin in the empiric treatment of early neonatal sepsis. Abstract number: *Clinic Microbiol Inf* 2006;12:r2260.
28. Hayes RJ, Bennett S. Simple sample size calculation for cluster-randomized trials. *Int J Epidemiol* 1999;28:319–26.
29. Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, et al. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann Surg* 1978;187:1–7.

30. Papile LA, Burstein J, Burstein R, et al. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr* 1978;92:529–34.
31. Klingenberg C, Aarag E, Ronnestad A, et al. Coagulase-negative staphylococcal sepsis in neonates. Association between antibiotic resistance, biofilm formation and the host inflammatory response. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:817–22.
32. Klingenberg C, Ronnestad A, Anderson AS, et al. Persistent strains of coagulase-negative staphylococci in a neonatal intensive care unit: virulence factors and invasiveness. *Clin Microbiol Infect* 2007;13:1100–11.
33. Vermont CL, Hartwig NG, Fleer A, et al. Persistence of clones of coagulase-negative staphylococci among premature neonates in neonatal intensive care units: two-center study of bacterial genotyping and patient risk factors. *J Clin Microbiol* 1998;36:2485–90.
34. Kalenic S, Francetic I, Polak J, et al. Impact of ampicillin and cefuroxime on bacterial colonization and infection in patients on a neonatal intensive care unit. *J Hosp Infect* 1993;23:35–41.

SUMMARY

Comparison of ampicillin versus penicillin both combined with gentamicin in treatment of early onset neonatal sepsis

OBJECTIVES. We aimed to compare the clinical efficacy of ampicillin versus penicillin, both combined with gentamicin, in the empirical treatment of early onset neonatal sepsis (EOS).

METHODS. We performed an open label cluster randomised switch over equivalence study in both Estonian third level neonatal intensive care units by including neonates with suspected EOS and aged of less than 72 hours. In the first period the ampicillin regimen was used in one unit and the penicillin regimen was used in another unit. Beta lactam antibiotics were switched after half the sample size was recruited. The primary end-point was the rate of clinical failure expressed by the need for a change in the antibiotic regimen within 72 hours and/or 7-day all cause mortality. Bowel colonisation was followed with biweekly perineal swab cultures.

RESULTS. The incidence of proven EOS was 4.9%. Among the neonates receiving

ampicillin (n = 142) or penicillin (n = 141), change in the antibiotic regimen within 72 hours (10/142 vs 10/141; OR 1.02; 95% CI 0.40–2.59), 7-day mortality (11/142 vs 14/141; OR 0.76; 95% CI 0.33–1.75) and overall treatment failure (20/142 vs 20/141; OR 1.01; 95% CI 0.52–1.97) occurred at similar rates. The only differences in gut colonisation were lower number of patients colonised with enterococci (36/142% vs 55/141%), *S. aureus* (6/142 vs 16/141) and ampicillin resistant *Acinetobacter spp* (0/142 vs 8/141) in ampicillin and lower number of those with *S. haemolyticus* (43/142 vs 25/141) and *S. hominis* (22/142 vs 4/141) in the penicillin arm.

CONCLUSIONS. Ampicillin and penicillin combined with gentamicin have similar effectiveness in the empiric treatment of neonatal EOS.