

# Kliniske funn og forløp ved bakteriemi forårsaket av gentamicin- og ampicillinresistent *Escherichia coli*

## PROSJEKTOPPGAVE

Hans Herberg, stud.med Universitetet i Oslo

Dag Berild, overlege, Dr. med, Infeksjonsavdelingen Oslo universitetssykehus

## Innholdsfortegnelse

I. Abstract .....	2
I.1 Background.....	2
I.2 Method.....	2
I.3 Results .....	2
I.4 Conclusions.....	2
II. Takk til .....	3
III. Innledning.....	3
III.1 Bakgrunn .....	3
III.2 Om bakteriemi og sepsis .....	4
III.3 Forekomst av sepsis i Norge.....	6
III.4 Infeksjon .....	6
III.5 Komorbiditet og risikofaktorer.....	6
III.6 Behandling av sepsis.....	7
III.7 Behandling av sepsis i Norge.....	7
III.8 Resistensforhold i Norge .....	8
IV. Mål og metode.....	9
IV.1 Inklusjonskriterier .....	9
IV.2 Definisjoner .....	9
IV.3 Opplysninger som ble innhentet.....	9
V. Resultater .....	11
V.1 Beskrivelse av populasjonen .....	11
V.2 Antibiotikabehandling.....	11
V.3 Infeksjon.....	13
V.4 Sykdomsforløp .....	13
V.5 Innleggelse .....	13
V.6 Risikofaktorer .....	13
VI. Diskusjon .....	15
VI.1 Populasjonen.....	15
VI.2 Antibiotikabehandling og norske retningslinjer.....	15
VI.3 Infeksjon.....	16
VI.4 Sykdomsforløp .....	16
VI.5 Risikofaktorer .....	17
VII. Konklusjoner.....	17
VIII. Vedlegg.....	18
VIII. Referanser .....	21

## I. Abstract

### I.1 Background

Bacteraemia is estimated to account for 157'000 deaths in Europe per year. The empirical antibiotic therapy for sepsis recommended by the Norwegian Directorate of Health is gentamicin combined with a penicillin. This recommendation is threatened by increasing occurrence of gentamicin resistant *Escherichia coli* (*E. coli*). We studied the cases where patients had bacteraemia caused by gentamicin and ampicillin resistant *E. coli*.

### I.2 Method

At Oslo University Hospital, Ullevål there were 15 patients with gentamicin and ampicillin resistant *E. coli* in their blood in 2015. We studied the patient's journals in order to gather details regarding clinical findings, symptoms, results of laboratory tests, treatment, course of disease, comorbidities and presence of risk factors for infection.

### I.3 Results

The recommended Norwegian empirical antibiotic regimen was given in only 20% of the cases. 47% were given antibiotic treatment covering the bacteria. In 80% of the cases a broad spectrum  $\beta$ -lactam antibiotic was given within 24 hours. One patient died as a result of the bacteraemia. This patient received appropriate empirical antibiotic treatment. The patients had a high occurrence of comorbidities and risk factors for infection with antibiotic resistant bacteria. One third of the infections were hospital acquired.

### I.4 Conclusions

The consequences of resistance against the recommended empirical antibiotic regimen among *E. coli* were small in our study. No deaths could be attributed to insufficient antibiotic treatment. Compliance with the national guidelines for recommended empirical antibiotic regimen was low. Co-resistance against cefotaxime resulted in this treatment only being appropriate in half of the cases, and other broad-spectrum antibiotics might be a better choice when multidrug resistant bacteria are suspected. Known risk factors for infection with resistant bacteria should be carefully considered when deciding the empirical antibiotic therapy for patients with suspected bacteraemia.

## II. Takk til

- Dag Berild – for inspirasjon og veiledning med stor entusiasme gjennom oppgaven fra start til slutt.
- Arne Vasli Lund Søråas – for ideer og hjelp.
- Karianne Wiger Gammelsrud – for innspill og råd.

## III. Innledning

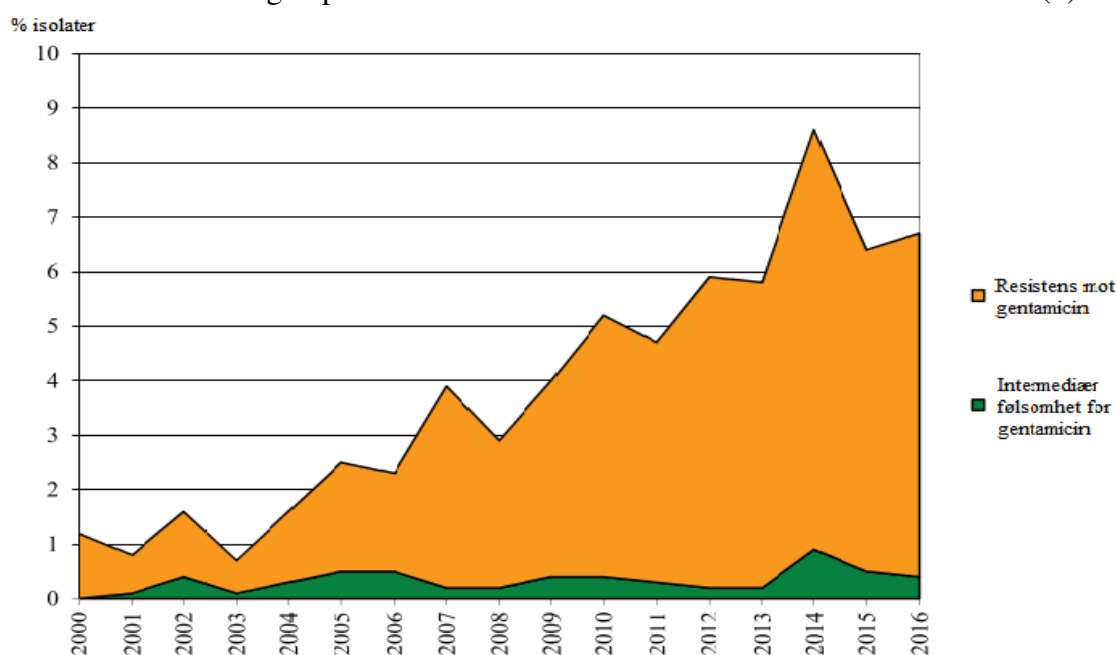
Arbeidet er et kvalitetssikringsprosjekt med generell tillatelse fra Personvernombudet for infeksjon og mikrobiologi. Alle persondata er anonymiserte.

### III.1 Bakgrunn

Det er estimert at 157 000 årlige dødsfall i Europa skyldes bakteriemi. Bakteriemi er dermed blant de syv hyppigste årsakene til dødsfall både i Europa og Nord-Amerika (1). Bakteriemi er hovedårsaken til død som følge av infeksjon.

*Escherichia coli* bakterier (*E. coli*) er blant de vanligste agens ved bakteriemi og sepsis. De siste årene har gentamicinresistens blant gram-negative bakterier, spesielt *E. coli*, blitt et problem internasjonalt, og i Norge er det også sett en svak økning (Figur 1). Gentamicin inngår i de norske retningslinjene for empirisk sepsisbehandling, sammen med et smalspektret penicillin (benzylpenicillin eller ampicillin) (2).

**Figur 1.** Prevalens av intermediær følsomhet og resistens mot gentamicin i *E. coli* isolater i blodkulturer tatt i Norge i perioden 2000-2016. Kilde: NORM-NORM-VET 2016 (3)



En økt gentamicinresistens blant *E. coli* betyr derfor at flere av bakteriene som forårsaker sepsis blir resistente mot det anbefalte empiriske standardregimet i Norge. Oppvekst av disse bakteriene i blodbanen er potensielt livstruende, og bør derfor behandles omgående med suffisient antibiotika (4). Siden det anbefalte empiriske standardregimet i Norge ikke er suffisient for disse bakteriene, må disse pasientene behandles med mer bredspektret antibiotikum. Om dette skjer, og konsekvensene det har hvis det ikke skjer, er viktig å ta med i vurderingen av om standardregimet vi har i Norge er godt nok. Det er derfor interessant å se

nøyere på de tilfellene hvor pasienter har hatt disse bakteriene i blodet, hva som kjennetegner dem, behandlingen de fikk og hvordan sykdommen deres forløp.

I løpet av 2015 var det totalt 15 pasienter som var innlagt ved Oslo universitetssykehus Ullevål og som hadde oppvekst i blodet av *E. coli* som var resistente mot den anbefalte empiriske standardbehandlingen.

### III.2 Om bakteriemi og sepsis

Bakteriemi er forekomst av bakterier i blodet. Alle pasienter med bakteriemi står i fare for å utvikle sepsis. Definisjonen på sepsis har blitt endret og modifisert en rekke ganger siden begynnelsen av 90-tallet. Da arrangerte American College of Chest Physicians og Society of Critical Care Medicine (SCCM) en konsensuskonferanse hvor sepsis ble definert som et systemisk inflammasjonssyndrom (SIRS) som følge av en infeksjon (5). Ifølge rapporten manifesterer SIRS seg ved tilstedeværelse av to eller flere av kriteriene i Vedlegg 1. I 2001 ble en ny konferanse avholdt hvor det ble konkludert med at de tidligere definisjonene er oversensitive og uspesifikke (6). Listen over diagnostiske kriterier ble utvidet, men grunnet mangel på evidens ble det ikke gjort noen endringer utover dette. SIRS-definisjonen var i stor grad uendret i over to tiår og manglet både spesifisitet og sensitivitet (7).

I 2014 startet arbeidet med å revurdere definisjonene, arrangert av European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) og SCCM, som endte i 2016 da det ble publisert nye internasjonale konsensusdefinisjoner for sepsis og septisk sjokk (8). Sepsis er nå definert som et syndrom med akutt, livstruende organdysfunksjon som følge av en dysregulert vertsreaksjon på en infeksjon. Organsvikt kan indentifiseres ved en akutt endring i total SOFA-score (tabell 1) på to eller mer poeng, som følge av en infeksjon (8).

**Tabell 1.** SOFA kriteriene.

Kilde: The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (8)

System	Skår				
	0	1	2	3	4
<b>Respirasjon</b> PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> (kPa)	<53,3	<53,3	<40	<26,7*	<13,3*
<b>Koagulasjon</b> Trombocytall (×10 <sup>3</sup> /µl)	≥150	<150	<100	<50	<20
<b>Hepatisk</b> Bilirubin (µmol/L)	<20	20-32	33-101	102-204	>204
<b>Sirkulasjon</b> Middelblodtrykk (mmHg)	≥70	<70	DA <5 eller DB (alle doser)**	DA 5.1- 15 eller A ≤ 0,1 eller NA ≤0,1**	DA > 15 eller A >0,1 eller NA >0,1**
<b>Sentralnervesystemet</b> Glasgow Coma Scale	15	13-14	10-12	6-9	<6
<b>Nyrer</b> Kreatinin (µmol/L)	<110	110-170	171-299	300-440	>440
Urinproduksjon (mL/døgn)				<500	<200

DA=Dopamin, DB= Dobutamin, A= Adrenalin, NA= Noradrenalin

\*med ventilasjonsstøtte

\*\*katekolaminer er angitt i µg/kg/minutt i minst 1 time.

Det er også laget kriterier, kalt quick SOFA (qSOFA), som skal fungere som et screeningverktøy for å identifisere pasienter med sepsis blant pasienter med mistenkt infeksjon. Pasienter med mistenkt infeksjon og tilstedeværelse av minst to qSOFA kriterier (tabell 2) har økt risiko for langvarig opphold på intensivavdeling og død. Hos pasienter hvor infeksjon ikke tidligere er mistenkt, bør positiv qSOFA føre til at muligheten for infeksjon vurderes.

qSOFA er, i motsetning til full SOFA score, uavhengig av biokjemiske prøvesvar. Mens SOFA kriteriene er ment å kunne brukes til identifisering av sepsis hos alvorlig syke på overvåkings/intensivavdelinger, er qSOFA kriteriene ment til identifisering av sepsis hos pasienter utenfor sykehus og andre steder uten umiddelbar tilgang på blodprøver (9).

**Tabell 2.** Quick SOFA (qSOFA) kriteriene.

Kilde: The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (8)

Tilstedeværelse av minst to av følgende kriterier:

Respirasjonsfrekvens ≥ 22/minuttEndret mental statusSystolisk blodtrykk ≤ 100 mm Hg

### III.3 Forekomst av sepsis i Norge

Den sist oppdaterte informasjonen angående forekomsten av sepsis i Norge kommer fra en studie publisert i 2017. Dette er en retrospektiv studie basert på data fra Norsk Pasient Register angående sykehusinnleggelser med sepsis i årene 2011 og 2012 (10). Forrige nasjonale studie var basert på tall fra 1999 (11). Sykehusinnleggelser med sepsis utgjorde 1% av det totale antallet somatiske innleggelser. Insidensen var på 140 per 100 000 innbyggere, nesten tre ganger høyere enn den som ble funnet i forrige studie. Det ble funnet at sepsis hadde en mortalitetsrate på 19,4% og antall dødsfall utgjorde 12,9% av det totale antall dødsfall på sykehus i perioden. Blant pasientene innlagt med sepsis var gjennomsnittsalderen 72 år.

### III.4 Infeksjon

I en prospektiv studie publisert i 2017 ble alle blodstrømsinfeksjoner mellom 2002 og 2013 ved Levanger sykehus undersøkt (12). Blodstrømsinfeksjoner ble definert som oppvekst av bakterier i blodkultur i kombinasjon med kliniske tegn på systemisk infeksjon.

Ervervelsessted for infeksjonen og infeksjonsfokus ble undersøkt. Totalt 1 995 tilfeller av blodstrømsinfeksjon ble inkludert i studien. Samfunnservvede infeksjoner stod for 47% av tilfellene, mens 14% var sykehuservvede og resterende 39% av tilfellene var klassifisert som helsevesen-assosierte (blant annet sykehjemspasienter, dialysepasienter, pasienter som mottok kjemoterapi). *E. coli* var vanligste agens og stod for 34% av infeksjonene. *E. coli* var vanligst både blant de samfunnservvede infeksjonene og ellers.

Luftveiene er funnet å være det hyppigste infeksjonsfokuset for sepsis (10). Sepsis med ukjent fokus utgjør under 5% av sepsiser (13). En studie fra Haukeland vist at blant pasienter med samfunnservvet sepsis (som utgjør omtrent 50% av alle sepsistilfeller) så ble det identifisert et fokus for infeksjonen ved innleggelse hos 69% av pasientene. Også her var luftveier det hyppigste infeksjonsfokuset (52%). Noen infeksjonsfokus er assosiert med høyere mortalitet enn andre (14). Høyest mortalitet er forbundet med et ukjent infeksjonsfokus. Infeksjonsfokus i luftveiene er forbundet med høyere mortalitet enn urogenital og abdominal sepsis.

I studien fra Haukeland ble mikrobiologisk etiologi identifisert hos 61% av pasientene, og hyppigst forekommende var *Streptococcus pneumoniae*, *E. coli* og *Staphylococcus aureus*. Gram-positive bakterier ble funnet hyppigere enn gram-negative bakterier (15).

### III.5 Komorbiditet og risikofaktorer

Komorbiditeter kan føre til forsinket diagnose, vanskeliggjøre vurderingen av klinisk status og øke morbiditet og mortalitet (16). Komorbiditetsindekser er en metode for å forutsi mortalitet ved å klassifisere og tillegge vekt til komorbide tilstander. De brukes som et mål på sykdomsbyrden de komorbide tilstandene utgjør. Charlson Comorbidity Index (CCI) er en de mest brukte komorbiditetsindeksene og inneholder 17 tilstander (17). Hver tilstand er gitt et vekttall basert på den relative risikoen for ett-års mortalitet.

Siden CCI ble utviklet i 1984 er det gjort fremskritt i behandlingen av mange sykdommer. Derfor er ikke mortaliteten forbundet med tilstandene den samme i dag. En oppdatert versjon av indeksen ble publisert i 2011, med tilstander og vekttall som var basert på daværende

mortalitetsrisiko (18). Denne versjonen av indeksen, herved kalt CCI-2011, inneholder 12 tilstander. I denne oppgaven har vi brukt både CCI og CCI-2011.

Det er høyere dødelighet blant sepsispasienter med komorbiditeter enn blant dem uten (14). Det er funnet en rekke risikofaktorer for infeksjon forårsaket av antibiotikaresistente bakterier. De viktigste risikofaktorene for infeksjon er felles for de ulike multiresistente bakteriene (19). Blant disse er: høy alder, komorbiditeter, langvarig sykehusopphold, gastrointestinal operasjon, transplantasjon, sentralt venekateter og alle andre typer medisinsk utstyr satt inn i kroppen og antimikrobiell behandling. Pasienter som har oppholdt seg i land med høy prevalens av resistente bakterier har økt risiko for å bli infisert av resistente bakterier (20).

I en studie fra Sør-Korea ble det gjort en retrospektiv studie av tilfellene hvor det var oppvekst i blodet av gram-negative bakterier som var resistente mot cefotaksim or ceftazidim (21). Det ble undersøkt om det var noen forskjeller i demografiske og kliniske karakteristika mellom pasientene som mottok suffisient antibiotikabehandling og de som ikke gjorde det. Det ble ikke funnet noen signifikante forskjeller mellom de to gruppen i hverken alder, kjønn, komorbide sykdommer, infeksjonsfokus eller sykdomsalvorlighet (APACHE score). *P. aeruginosa* isolater var hyppigere i gruppen som fikk insuffisient initial antibakteriell behandling. Alder over eller lik 65 år, nylig gjennomgått antibiotikabehandling, nylig sykehusopphold, langvarig pleiehjemsopphold, og mannlig kjønn er funnet å være risikofaktorer for infeksjon forårsaket av ESBL-produserende *Enterobacteriaceae* (22).

### III.6 Behandling av sepsis

Tidlig igangsetting av adekvat antibiotikabehandling er av stor betydning for utfallet av en sepsis, og antibiotikabehandling bør igangsettes innen én time (4). Ved mistanke om sepsis blir det derfor satt i gang antibiotikabehandling før det foreligger mikrobiologisk svar på blodkulturer med eventuell resistensbestemmelse av infeksjøs agens. Det er utarbeidet nasjonale retningslinjer for denne empiriske antibiotikabehandlingen (2).

### III.7 Behandling av sepsis i Norge

De nasjonale retningslinjene for empirisk antibiotikabehandling anbefaler bruk av et smalspektret penicillin kombinert med gentamicin. I Norge er det tradisjon for å velge dette regimet. Det bemerkes i retningslinjene at alternative regimer bør brukes dersom gramnegative bakterier med spesielle resistensmekanismer mistenkes. Dette bør mistenkes ved tilstedeværelse av noen av de tidligere nevnte risikofaktorene for infeksjon med resistente bakterier. Retningslinjene er fra 2013, og det ble da konkludert med at dette regimet var det beste valget av flere årsaker: Til tross for økende gentamicinresistens blant gramnegative stavbakterier, så fungerte regimet fortsatt meget godt for alvorlig sepsis forårsaket av både grampositive og gramnegative bakterier. I tillegg ville alternative empiriske sepsisregimer med ciprofloksacin eller mer bredspektrede antibiotika som cefalosporiner og karbapenemer medføre fare for raskere resistensutvikling (23).



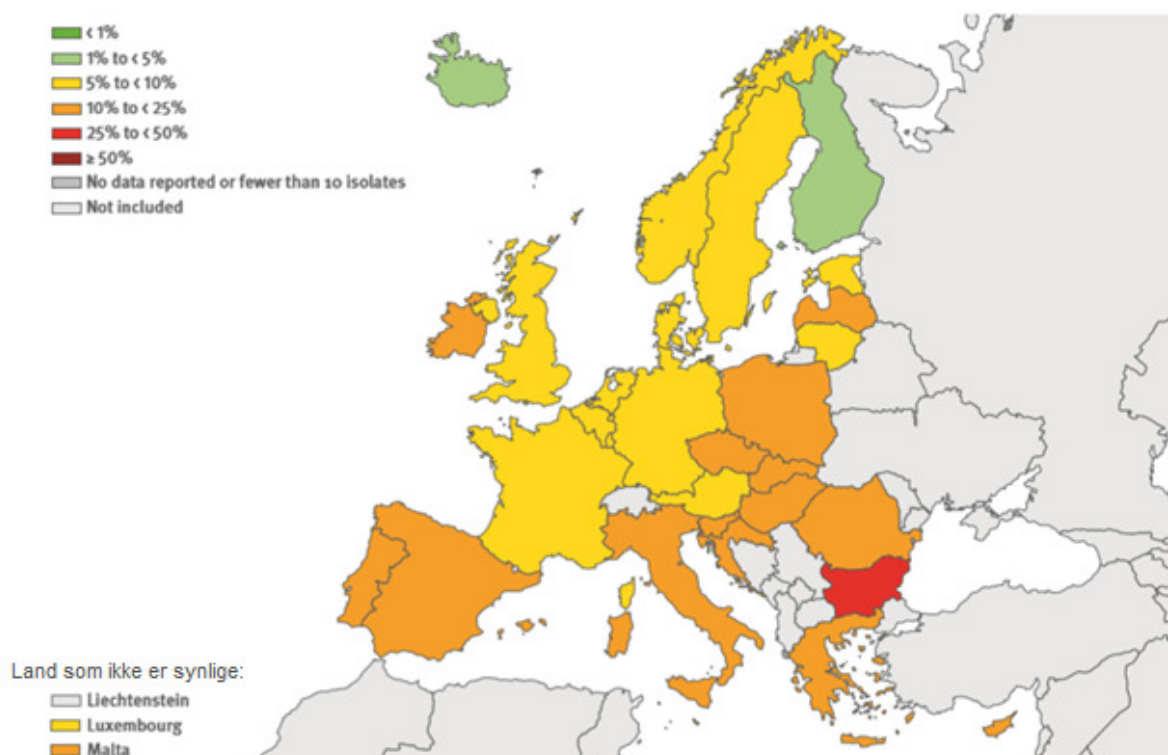
### III.8 Resistensforhold i Norge

Gram-negative bakterier utgjorde 41% av alle blodkulturfunn i Norge i 2016, og *E. coli* utgjorde alene 25%. I 2013 var 5,8% av *E. coli* isolatene ikke-følsomme (resistente eller med moderat følsomhet) for gentamicin, mens i 2016 var 6,7% av isolatene ikke-følsomme (3). I 2016 var også 6,2% ikke-følsomme for cefotaksim.

Andelen *E. coli* som er resistent mot aminoglykosider er fremdeles lav i Norge, sammenlignet med andre deler av Europa og verden (figur 2). I Europa ligger Norge på tredje plass når det gjelder å ha lavest andel aminoglykosidresistent *E. coli*, gjennomsnittet i Europa ligger på 10,4% resistens (24).

**Figur 2.** Prosentandel invasive isolater med resistens mot aminoglykosider i europeiske land, 2016.

Kilde: Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2016, side 10. (24)



## IV. Mål og metode

Vi har gjort en retrospektiv gjennomgang av journalene til pasienter hvor det ble funnet *E. coli* i blodkultur som var resistente mot ampicillin og gentamicin.

Journalene ble gjennomgått for å innhente detaljer angående kliniske funn, symptomer, prøvesvar, behandling, sykdomsforløp, komorbiditeter og risikofaktorer for infeksjon.

### IV.1 Inklusjonskriterier

- Blodkultur tatt på Ullevål sykehus i 2015.
- Dyrkning av blodkultur viste oppvekst av *E. coli*.
- Resistensbestemmelse viste resistens mot ampicillin og gentamicin.

### IV.2 Definisjoner

- Alle dødsfall som skjedde innen sju dager etter at blodkultur ble tatt, ble ansett å være som følge av bakteriemien, med mindre det var tydelige tegn på tilheling av bakteriemien.
- Antibiotikabehandlingen ble ansett å være suffisient hvis in vitro resistensbestemmelse viste at bakterien var følsom for minst ett antibiotikum som ble gitt.
- Den empiriske antibiotikabehandlingen er behandlingen som ble gitt før det forelå svar på blodkulturen. Suffisient empirisk antibiotikabehandling ble ansett å være suffisient antibiotikabehandlingen innen 24 timer etter at blodkultur ble tatt.
- Informasjon om hva som er antatt å være det sannsynlige infeksjonsfokuset er registrert basert på hva som står i journalen. For eksempel, hvis det er funnet oppvekst av samme bakterie med samme resistensmønster i urin som i blodkultur, er det sannsynlige infeksjonsfokuset registrert som urinveier.
- Infeksjonen ble definert som sykehuservrevet hvis pasienten var innlagt i over 48 timer før blodkulturen ble tatt og som samfunnservrevet hvis pasienten var innlagt i mindre enn 48 timer før blodkulturen ble tatt.
- Komorbiditeter er definert som sykdommer som sameksisterer med bakteriemien og følgene av den.

### IV.3 Opplysninger som ble innhentet

- Alder
- Kjønn
- Innleggesdato
- Ervervessted for infeksjonen
- Antall dager med infeksjonssymptomer før innleggelse
- Antibiotikabehandlingen som ble gitt før svar på mikrobiologiske prøver forelå
- Species på bakterien som ble funnet i blodkulturen
- Resistensbestemmelse for bakterien
- Antibiotikabehandlingen som ble gitt etter svar på mikrobiologiske prøver forelå
- Sannsynlig infeksjonsfokus
- Antall dager med insuffisient behandling

- Dødsfall og eventuelt dato
- Avdelingsforløp
- CRP-forløp under innleggelsen
- Risikofaktorer forbundet med infeksjon med resistente bakterier
- Høyeste qSOFA skår under innleggelsen
- qSOFA skår den dagen blodkultur ble tatt
- Høyeste SIRS skår under innleggelsen
- CCI skår
- CCI-2011 skår

Det ble registrert opplysninger om følgende risikofaktorer for infeksjon med resistente bakterier:

- Nasjonalitet
- Gjennomført reise til utlandet i løpet av de siste tre måneder
- Innleggelse på sykehus utenfor Norge i løpet av de siste tre måneder
- Innleggelse på sykehus i Norge i løpet av de siste tre måneder
- Antibiotikabehandling i løpet av de siste tre måneder
- Sykehjemspasient/Pleiehjemspasient
- Innlagt sentralt venekateter
- Kunstig hjerteklaff
- Trakeostomi
- Operasjon eller traume i løpet av de siste tre måneder
- Bruk av immunmodulerende medikament i løpet av de siste tre måneder
- Tidligere organtransplantert
- Neutropeni

## V. Resultater

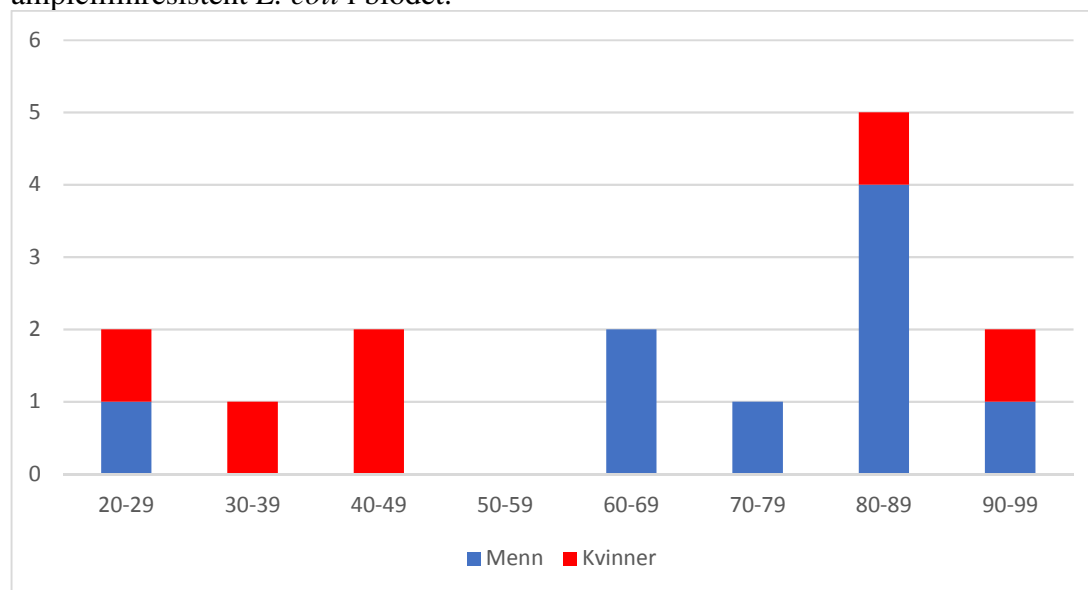
Ved presentasjon av gjennomsnittsverdier blir også spennet i verdiene presentert. Dette blir gjort slik: (laveste verdi - høyeste verdi). For eksempel 54 (23-78).

### V.1 Beskrivelse av populasjonen

Det var totalt 15 pasienter som ble inkludert. Alle resultater videre er for disse 15 pasientene. Vedlegg 2 gir en oversikt over populasjonen.

Gjennomsnittsalderen for populasjonen var 65,9 år. Medianen var på 76 år. Yngste alder var 25 og eldste var 97. Figur 3 viser aldersfordelingen. 60% var menn.

**Figur 3.** Alders- og kjønnsfordeling blant 15 pasienter med oppvekst av gentamicin- og ampicillinresistent *E. coli* i blodet.



Fire (27%) av pasientene hadde ingen komorbiditeter. Ved beregning i henhold til verdiene i CCI, hadde populasjonen en gjennomsnittlig skår på 3,1 poeng (0-11). Ved beregning i henhold til CCI-2011, var den gjennomsnittlige skåren 2,3 poeng (0-10).

### V.2 Antibiotikabehandling

Tabell 3 og Vedlegg 3 viser en oversikt over antibiotikabehandlingen som pasientene fikk. Kombinasjonen av ampicillin og gentamicin ble gitt i tre (20%) av tilfellene. Hos sju (47%) av pasientene ble det gitt suffisient empirisk antibiotikabehandling. Åtte (53%) pasienter mottok ikke suffisient behandling i løpet av første dagen de var innlagt. I gjennomsnitt gikk det 1,8 (1,0-4,0) dager før pasientene som initialt fikk insuffisient antibiotikabehandling fikk suffisient behandling. Det var stor variasjon i antibiotikabehandlingen som pasientene mottok. Det var i alt åtte ulike empiriske antibiotikaregimer som ble gitt. Vanligste empiriske antibiotikabehandling var cefotaksim, som ble gitt initialt til fem (33%) og til ytterligere to (13%) pasienter i løpet av de første 24 timer.

Hos seks (40%) av pasientene ble antibiotikabehandling byttet ut eller tillagt et nytt antibiotikum i løpet av samme dag som den ble påbegynt eller dagen etter. I gjennomsnitt ble

antibiotikabehandlingen endret 1,4 (0,0-3,0) ganger i løpet av sykdomsforløpet. Hos seks (40%) av pasientene ble antibiotikabehandlingen endret tre ganger i løpet av sykdomsforløpet (figur 5).

Alle pasientene unntatt én (7%) mottok suffisient antimikrobiell behandling i løpet av oppholdet sitt. Denne ene pasienten ble overflyttet til annet sykehus to dager etter at blodkultur ble tatt, og før svar på denne forelå. I disse to dagene mottok pasienten insuffisient behandling.

**Tabell 3.** De ulike antibiotikaregimene som ble mottatt av 15 pasienter (pas.) med funn av gentamicin- og ampicillinresistent *E. coli* i blodkultur.

Pas.	1. antibiotikaregime	2. antibiotikaregime	3. antibiotikaregime	4. antibiotikaregime
1	✗ Penicillin	✗ Cefotaksim Metronidazol	✓ Piperacillin- tazobaktam	✓ Ertapenem
2	✓ Cefotaksim			
3	✗ Cefotaksim	✗ Cefotaksim Metronidazol	✓ Meropenem*	✓ Ciprofloksacin
4	✗ Gentamicin Kloksacillin	✓ Piperacillin- tazobaktam		
5	✗ Cefotaksim	✓ Ertapenem	✓ Piperacillin- tazobaktam	✓ Ertapenem
6	✗ Gentamicin Ampicillin	✗ Cefotaksim	✓ Meropenem*	✓ Ertapenem
7	✓ Piperacillin- tazobaktam			
8	✗ Gentamicin Klindamycin			
9	✓ Cefuroksim			
10	✓ Piperacillin- tazobaktam	✓ Trimetoprim- sulfametoksazol		
11	✗ Gentamicin Ampicillin	✓ Meropenem	✓ Ciprofloksacin	✓ Trimetoprim- sulfametoksazol
12	✓ Piperacillin- tazobaktam			
13	✗ Gentamicin Ampicillin	✓ Piperacillin- tazobaktam	✓ Meropenem*	✓ Ertapenem
14	✓ Cefotaksim			
15	✓ Cefotaksim	✓ Cefotaksim Metronidazol		

Rød skyggelegging indikerer at antibiotikabehandlingen ble gitt etter at svar på blodkultur forelå.

Blå skyggelegging indikerer at antibiotikabehandlingen ble gitt før svar på blodkultur forelå, men mer enn 24 timer etter at blodkulturen ble tatt.

✗ indikerer at det var resistens mot antibiotikaregimet.

✓ indikerer at det var ikke var resistens mot antibiotikaregimet.

\*indikerer at fullstendig resistensbestemmelse ikke forelå, men det ble informert om funn av ESBL.

### V.3 Infeksjon

Resistensmønster ses i tabell 4. I alle tilfeller var bakteriene følsomme for meropenem, og i nesten alle tilfeller for piperacillin-tazobaktam (93%). Hos ti (66%) pasienter var fokus for infeksjonen antatt å være urinveiene. Hos én (7%) pasient var infeksjonsfokusset galleveiene, mens det var ukjent fokus hos fire pasienter (27%).

**Tabell 4.** Andel koresistens blant 15 pasienter med oppvekst av gentamicin- og ampicillinresistent *E. coli* i blodkultur.

Trimetoprim-sulfametoksazol resistent	80% (12)
Ciprofloxacin resistent	47% (7)
ESBL positiv	40% (6)
Aztreonam resistent	40% (6)
Cefuroksim resistent	40% (6)
Cefotaksim resistent	40% (6)
Ceftazidim resistent	40% (6)
Piperacillin-tazobaktam resistent	7% (1)
Meropenem resistent	0% (0)

### V.4 Sykdomsforløp

Det var ett dødsfall som følge av bakteriemi. Denne pasienten døde fem dager etter at blodkultur ble tatt. Pasienten mottok suffisient antibiotikabehandling hele oppholdet, men var 97 år gammel og hadde en Charlson komorbiditets skår på fire. Seks (40%) var innom en intensivpost i løpet av sykdomsforløpet. I januar 2017 var totalt sju (47%) av pasientene døde.

Fire (27%) pasienter hadde en qSOFA skår på to eller mer, mens 13 (87%) hadde en SIRS skår på to eller mer. Fordelingen av qSOFA skår og SIRS skår ses i Vedlegg 4.

### V.5 Innleggelse

33% av pasientene var innlagt mer enn 48 timer før blodkulturen ble tatt, og infeksjonene ble derfor definert som sykehuservrevet. To tredjedeler av populasjonen hadde samfunnservervede infeksjoner. Kun 13% av innleggelsene skjedde om høsten, mens det var jevnere fordeling på de tre andre årstidene (27% om sommeren og vinteren og 33% om våren).

### V.6 Risikofaktorer

Tre (20%) av pasientene kom fra følgende land, mens resterende var fra Norge:

- Marokko
- Gambia
- India

Fem (33%) av pasientene hadde oppholdt seg i følgende land de siste tre månedene før de ble innlagt:

- Marokko

- Kypros
- Tyskland
- India
- Nederland og USA

To av disse pasientene hadde også blitt behandlet på sykehus der, nemlig pasienten som hadde vært i Kypros og pasienten som hadde vært i Tyskland. I Kypros er 16,1% av invasive *E. coli* isolater resistente mot aminoglykosider, mens tallet i Tyskland er 7,1%, begge deler er høyere enn i Norge (24).

Åtte (53%) hadde vært innlagt på sykehus i Norge i løpet av de siste tre månedene. Totalt hadde ni (60%) av pasientene vært innlagt på sykehus, i Norge eller i utlandet, i løpet av de siste tre månedene før de ble innlagt.

Sju (47%) av pasientene hadde fått antibiotikabehandling i løpet av de siste tre månedene. Tre (20%) av pasientene var sykehjemspasienter.

Ingen av pasientene hadde innlagt sentralt venekateter, trakeostomi eller kunstig hjerteklaff. Ti (67%) av pasientene hadde innlagt urinkateter, men det er usikkert hvor mange av disse som hadde urinkateter før de ble innlagt og hvor mange som fikk det etter at de ble innlagt.

Fire (27%) av pasientene hadde blitt operert eller utsatt for et alvorlig traume i løpet av de siste tre månedene før de ble innlagt. Fire (27%) av pasientene hadde fått immunmodulerende behandling i løpet av de siste tre månedene før innleggelse. Ingen var tidligere organtransplantert og ingen av dem var neutropene.

## VI. Diskusjon

### VI.1 Populasjonen

Det var en overvekt av menn i studien. I epidemiologiske studier av sepsis i Norge og internasjonalt, er det høyere insidens av sepsis blant menn sammenlignet med kvinner (10, 25). Forskjellen mellom kjønnene er større i høyere aldersgrupper. Gjennomsnittsalderen for populasjonen (65,9 år) er lavere enn den som er funnet for sepsis i den siste epidemiologiske studien i Norge (72 år), men høyere enn den som ble funnet i den forrige studien (58 år) (10, 11). Gjennomsnittsalderen er høyere enn den som ble funnet i en annen studie av bakteriemi forårsaket av antibiotikaresistente gram-negative bakterier. Der ble det funnet en gjennomsnittsalder på 55 år (21).

Gjennomsnittlig CCI skår var på 3,1 poeng, noe som skal tilsvare en ett-års mortalitetsrate på 52% (17). Pasientene hadde mye komorbiditeter, noe som er forenelig med at komorbiditeter er en av de viktigste risikofaktorene for infeksjon med antibiotikaresistente bakterier (19). At nesten halvparten av pasientene var døde i januar 2017, ett til to år etter bakteriemi, kan også tolkes som et tegn på at pasientene hadde mye komorbiditeter.

### VI.2 Antibiotikabehandling og norske retningslinjer

47% av pasientene mottok suffisient empirisk antibiotikabehandling. Dette resultatet er likt som i en studie av 286 pasienter med antibiotikaresistent gram-negativ bakteriemi (21). Her fikk 47,2% av pasientene suffisient empirisk antibiotikabehandling. I denne studien var bakteriene resistente mot cefotaksim og ceftazidim.

Det er interessant at bare 20% av pasientene fikk den empiriske antibiotikabehandlingen som anbefales i de nasjonale retningslinjene. I hele 12 (80%) av tilfellene ble et bredspektrret betalaktam-antibiotikum (cefotaksim, piperacillin-tazobaktam eller meropenem) gitt enten som første antibiotikabehandling eller innen 24 timer etter at blodkultur ble tatt. Det kan være flere årsaker til dette. En mulig årsak er at det ble antatt at infeksjonen skyltes resistente bakterier. Retningslinjene sier at smalspektret benzylpenicillin må vurderes erstattet med et bredspektrret betalaktam-antibiotikum ved sterk mistanke om resistente mikroorganismer som årsak til infeksjonen. Siden 40% av bakteriene også var resistente mot cefotaksim, førte denne behandlingen bare til suffisient empirisk behandling i 50% av tilfellene hvor det ble gitt.

I en gjennomgang av 1 995 bakteriemi i Norge mellom 2002-2013 var cefotaksim den vanligste empiriske antibiotikabehandlingen (12). Cefotaksim monoterapi og cefotaksim i kombinasjon med metronidazol utgjorde 22,2%. Penicillin/ampicillin-gentamicin og penicillin/ampicillin-gentamicin-metronidazol utgjorde til sammen 20,0% av de empiriske antibiotikabehandlingene. Dette gjenspeiler vårt funn av at anbefalt standard empirisk antibiotikabehandling bare blir gitt i en femtedel av bakteriemitilfeller, og at tredjegerasjons cefalosporiner blir brukt mye i stedet.

Ulempen med å bruke cefalosporiner fremfor aminoglykosider er at cefalosporiner er langt mer resistensdrivende. Blant pasientene i vår studie var det også 40% resistens mot cefotaksim, cefuroksim og ceftazidim og behandling med cefalosporiner var derfor ikke suffisient hos halvparten av pasientene som fikk dem. I en studie gjort av Mehl et al. ble det funnet at suffisient empirisk antibiotikabehandling ble oppnådd i større grad ved å erstatte bruken av andre- og tredjegerasjons cefalosporiner med kombinasjonen av et smalspektret



penicillin og gentamicin. Aminoglykosider har raskere innsettende effekt enn cefalosporiner (26). De påvirker ikke normalflora og har få økologiske bivirkninger. Ulempene ved bruk av aminoglykosider er at de er potensielt nefrotoksiske og ototoksiske (12, 26). Det er en tendens til å unngå å bruke dem selv i tilfeller hvor de ikke er kontraindisert. I tillegg krever bruk av aminoglykosider måling av serumkonsentrasjoner, noe som er ressurskrevende. Administrasjon av betalaktam-antibiotika krever ikke dette.

Andelen *E. coli* isolater som ikke er følsomme for cefotaksim (6,2%) er ganske lik andelen som ikke er følsomme for gentamicin (6,7%)(3). Videre skyldes, som nevnt, 34% av bakteriemiene i Norge *E. coli*. Dermed vil *E. coli* med gentamicinresistens føre til behandlingssvikt i 2,3% av tilfellene ved bruk av gentamicin som bakteriemibehandling. Tilsvarende vil *E. coli* med cefotaksimresistens føre til behandlingssvikt i 2,1% (6,2%×34%) av tilfellene ved valg av dette antibiotikumet.

### VI.3 Infeksjon

Andelen sykehuservervede infeksjoner i forhold til samfunnservede stemte ganske godt overens med andre studier. Estimert andel sykehuservervede bakteriemier i Europa er 20-30%. Dette er basert på studier fra flere europeiske land (1). I en norsk studie av 686 tilfeller med bakteriemie forårsaket av *E. coli* ble det funnet at 20,8% var sykehuservervede (12).

I samme studie ble det funnet at urinveiene var sannsynlig infeksjonsfokus for 67,3% av bakteriemiene forårsaket av *E. coli*. Blant pasientene i vår studie var urinveiene mistenkt fokus i 66% av tilfellene. Våre resultater stemte ikke overens når det gjaldt andelen tilfeller hvor mistenkt fokus var galleveiene og hvor det var ukjent fokus. Hos oss var tallene 7% galleveier og 27% ukjent, mens i den andre studien var fokus i 17% galleveier og i 6% ukjent.

### VI.4 Sykdomsforløp

I denne studien døde én (7%) av pasientene. Denne pasienten var blant de som mottok suffisient empirisk antibiotikabehandling og dødsfallet kan derfor ikke sies å være forårsaket av det anbefalte empiriske antibiotikaregimet. Andelen dødsfall er lav sammenlignet med resultater fra studier i USA og Europa, hvor estimert letalitet ved bakteriemie er på 13,5% (1). 53% av pasientene i vår studie fikk insuffisient empirisk antibiotikabehandling, noe som er vist å øke dødeligheten blant pasienter med bakteriemie. Det er derfor overraskende at dødeligheten i vår studie var lavere enn den estimerte letaliteten for bakteriemie.

Det var store forskjeller i andelen av pasientene som oppfylte kriteriene for sepsis avhengig av om SIRS-kriteriene eller qSOFA-kriteriene ble benyttet. SIRS kriteriene er blitt kritisert for å favne for vidt, mens den nye sepsisdefinisjonen, med SOFA og qSOFA kriterier, er blitt kritisert for å inkludere for få (27). I 2015 var ikke den nye sepsisdefinisjonen publisert og det var derfor SIRS kriteriene som ble brukt for å identifisere sepsis blant pasientene i denne studien.

## VI.5 Risikofaktorer

Det var en høy forekomst av risikofaktorer for infeksjon med resistente bakterier blant pasientene, og dette kan ha ført til at resistente bakterier ble mistenkt å være årsaken til infeksjonen. Siden pasientene ikke er sammenlignet med en kontrollgruppe, kan man ikke si sikkert om forekomsten av risikofaktorer var høyere enn hos bakteriemi-pasienter generelt. Likevel er det interessant at en tredjedel av pasientene hadde oppholdt seg i land med mer aminoglykosidresistens enn Norge de siste tre månedene før de ble innlagt. At 60% av pasientene hadde vært innlagt på sykehus i tiden før de fikk bakteriemi er også mer enn forventet hos bakteriemi-pasienter generelt.

## VII. Konklusjoner

Konsekvensene av resistens mot det anbefalte empiriske standardregimet blant *E. coli* var små i vår studie. Ingen dødsfall kunne tilskrives insuffisient antibiotikabehandling. Etterlevelsen av de nasjonale retningslinjene for empiriske antibiotikabehandling var lav. Bredspektrede betalaktam-antibiotika, spesielt cefotaksim, ble brukt mye. Koresistens mot cefotaksim gjorde at denne behandlingen i halvparten av tilfellene var insuffisient og det bør derfor vurderes om andre bredspektrede antibiotika er bedre alternativer ved mistanke om resistente bakterier. Pasientene hadde høy tilstedeværelse av kjente risikofaktorer for infeksjon med resistente bakterier, og dette er noe man bør vurdere nøye ved valg av empirisk antibiotikabehandling hos pasienter med mistenkt bakteriemi. Nåværende resistensforhold gjør at bruk av gentamicin ved behandling av bakteriemier har en risiko for behandlingssvikt på 2,3% grunnet gentamicinresistens blant *E. coli*.

## VIII. Vedlegg

### **Vedlegg 1.** SIRS, definisjonskriterier for sepsis fra 1992.

Kilde: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis (5)

Påvist eller begrunnet mistanke om infeksjon og minst to av følgende kriterier

Temperatur	> 38°C <i>eller</i> < 36°C
Hjertefrekvens	> 90 slag per minutt
Respirasjonsfrekvens	> 20 per minutt <i>eller</i> PaCO <sup>2</sup> < 4,3 kPa
Leukocytter	> 12 x 10 <sup>9</sup> /l <i>eller</i> < 4 x 10 <sup>9</sup> /l <i>eller</i> > 10% umodne former

**Vedlegg 2.** Populasjonsbeskrivelse (n = 15) av pasientene innlagt på Ullevål i 2015 som hadde funn av gentamicin- og ampicillinresistente *E. coli* i blodkultur.

<b>Kjønn</b>	<b>Kvinne</b>	<b>Mann</b>		
	6 (40.0 %)	9 (60.0%)		
<b>Aldersmedian</b> År	34 (19-62)			
<b>Komorbiditet</b>	<b>Komorbide sykdommer</b>	<b>CCI</b>	<b>CCI-2011</b>	
Pasient 1	Perifer vaskulær sykdom	1	0	
Pasient 2	Hjertesvikt Perifer vaskulær sykdom Kronisk lungesykdom Nyresykdom Solid tumor med metastaser	11	10	
Pasient 3	Hjertesvikt Perifer vaskulær sykdom Kronisk lungesykdom Solid tumor med metastaser	5	5	
Pasient 4	Gjennomgått myokardielt infarkt Perifer vaskulær sykdom Cerebrovaskulær sykdom Diabetes uten kroniske komplikasjoner Nyresykdom	6	1	
Pasient 5	Revmatologisk sykdom Diabetes uten kroniske komplikasjoner	2	1	
Pasient 6	Diabetes uten kroniske komplikasjoner Nyresykdom	3	1	
Pasient 7	Mild leversykdom	1	2	
Pasient 8	Solid tumor med metastaser	6	6	
Pasient 9		0	0	
Pasient 10	Diabetes uten kroniske komplikasjoner	1	0	
Pasient 11		0	0	
Pasient 12	Perifer vaskulær sykdom Cerebrovaskulær sykdom Solid tumor med metastaser	8	6	
Pasient 13		0	0	
Pasient 14	Gjennomgått myokardielt infarkt Demens Cerebrovaskulær sykdom Nyresykdom	4	3	
Pasient 15		0	0	

**Vedlegg 3.** Første empiriske antibiotikaregime igangsatt etter at blodkultur ble tatt og før blodkultursvar forelå hos 15 pasienter med funn av gentamicin- og ampicillinresistente *E. coli* i blodkultur.

**Cefotaksim**

5 (33%)

**Gentamicin + Ampicillin**

3 (20%)

**Piperacillin + Tazobactam**

3 (20%)

**Cefuroksim**

1 (7%)

**Gentamicin + Kloksacillin**

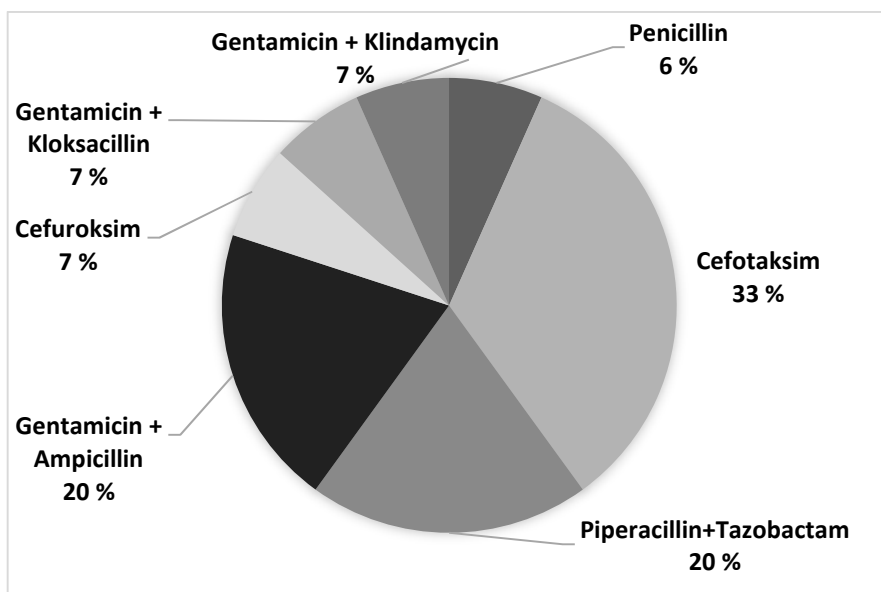
1 (7%)

**Gentamicin + Klindamycin**

1 (7%)

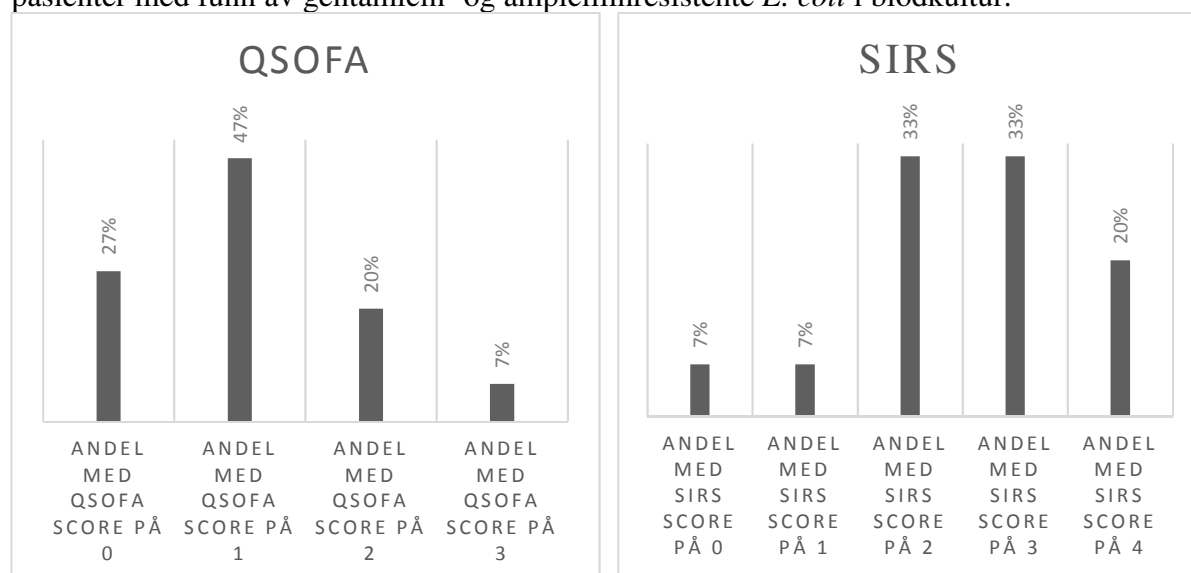
**Penicillin**

1 (7%)



**Vedlegg 3.** Første empiriske antibiotikaregime igangsatt etter at blodkultur ble tatt og før blodkultursvar forelå

**Vedlegg 4.** Fordeling av høyeste qSOFA og SIRS skår i løpet av innleggelsen hos 15 pasienter med funn av gentamicin- og ampicillinresistente *E. coli* i blodkultur.



## VIII. Referanser

1. Goto M, Al-Hasan MN. Overall burden of bloodstream infection and nosocomial bloodstream infection in North America and Europe. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2013;19(6):501-9.
2. Helsedirektoratet. Nasjonal faglig retningslinje for bruk av antibiotika i sykehus <https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/antibiotika-i-sykehus2013> [updated 08.01.18.
3. NORM-VET N. Usage of Antimicrobial Agents and Occurrence of Antimicrobial Resistance in Norway 2016. 2017.
4. Ferrer R, Martin-Loeches I, Phillips G, Osborn TM, Townsend S, Dellinger RP, et al. Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: results from a guideline-based performance improvement program. *Critical care medicine*. 2014;42(8):1749-55.
5. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*. 1992;101(6):1644-55.
6. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive care medicine*. 2003;29(4):530-8.
7. Kaukonen KM, Bailey M, Bellomo R. Systemic Inflammatory Response Syndrome Criteria for Severe Sepsis. *The New England journal of medicine*. 2015;373(9):881.
8. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801-10.
9. Skrede SF, H. K. Nye internasjonale sepsisdefinisjoner vil påvirke hverdagen vår. *Indremedisinen*. 2016(2).
10. Knoop ST, Skrede S, Langeland N, Flaatten HK. Epidemiology and impact on all-cause mortality of sepsis in Norwegian hospitals: A national retrospective study. *PloS one*. 2017;12(11):e0187990.
11. Flaatten H. Epidemiology of sepsis in Norway in 1999. *Crit Care*. 2004;8(4):R180-4.
12. Mehl A, Asvold BO, Kummel A, Lydersen S, Paulsen J, Haugan I, et al. Trends in antimicrobial resistance and empiric antibiotic therapy of bloodstream infections at a general hospital in Mid-Norway: a prospective observational study. *BMC infectious diseases*. 2017;17(1):116.
13. Skrede SB, B. Sepsis - forekomst og empirisk antibiotikabehandling. *Indremedisinen*. 2016(2):34-9.
14. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Critical care medicine*. 2001;29(7):1303-10.
15. Nygard ST, Langeland N, Flaatten HK, Fanebust R, Haugen O, Skrede S. Aetiology, antimicrobial therapy and outcome of patients with community acquired severe sepsis: a prospective study in a Norwegian university hospital. *BMC infectious diseases*. 2014;14:121.
16. Molto A, Dougados M. Comorbidity indices. *Clinical and experimental rheumatology*. 2014;32(5 Suppl 85):S-131-4.
17. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *Journal of chronic diseases*. 1987;40(5):373-83.
18. Quan H, Li B, Couris CM, Fushimi K, Graham P, Hider P, et al. Updating and validating the Charlson comorbidity index and score for risk adjustment in hospital discharge abstracts using data from 6 countries. *American journal of epidemiology*. 2011;173(6):676-82.

19. Safdar N, Maki DG. The commonality of risk factors for nosocomial colonization and infection with antimicrobial-resistant *Staphylococcus aureus*, *enterococcus*, gram-negative bacilli, *Clostridium difficile*, and *Candida*. *Annals of internal medicine*. 2002;136(11):834-44.
20. Kennedy K, Collignon P. Colonisation with *Escherichia coli* resistant to "critically important" antibiotics: a high risk for international travellers. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases* : official publication of the European Society of Clinical Microbiology. 2010;29(12):1501-6.
21. Kang CI, Kim SH, Park WB, Lee KD, Kim HB, Kim EC, et al. Bloodstream infections caused by antibiotic-resistant gram-negative bacilli: risk factors for mortality and impact of inappropriate initial antimicrobial therapy on outcome. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2005;49(2):760-6.
22. Ben-Ami R, Rodriguez-Bano J, Arslan H, Pitout JD, Quentin C, Calbo ES, et al. A multinational survey of risk factors for infection with extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae in nonhospitalized patients. *Clinical infectious diseases* : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2009;49(5):682-90.
23. Lindemann PC, Haldorsen BC, Smith I, Sjursen H, Mylvaganam H. [Aminoglycosides should still be used in empirical sepsis treatment]. *Tidsskrift for den Norske laegeforening : tidsskrift for praktisk medicin, ny raekke*. 2013;133(10):1054-5.
24. Control ECfDPa. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2016. Stockholm; 2017.
25. Zhou J, Tian H, Du X, Xi X, An Y, Duan M, et al. Population-Based Epidemiology of Sepsis in a Subdistrict of Beijing. *Critical care medicine*. 2017;45(7):1168-76.
26. Berild D, Haug JB. [Rational use of antibiotics in hospitals]. *Tidsskrift for den Norske laegeforening : tidsskrift for praktisk medicin, ny raekke*. 2008;128(20):2335-9.
27. Laake JH. [Sepsis-3 - new definition with aftertaste?]. *Tidsskrift for den Norske laegeforening : tidsskrift for praktisk medicin, ny raekke*. 2016;136(11):982-3.