

Det helsevitenskapelige fakultet

Antibiotikabehandling ved nøytroppen feber

- En kvalitetsundersøkelse ved hematologisk seksjon, UNN

Simen Jørgensen Sjøvoll

Rapport: MED-3950 Masteroppgave/ Kull 2014

Tromsø: Profesjonsstudiet i medisin. UiT Norges arktiske universitet. Juni 2019.

Veiledere:

Tove Skjelbakken, førsteamanuensis ved IKM, UiT og spesialist i hematologi, Medisinsk klinikk, UNN

Anders Vik, førsteamanuensis II ved IKM, UiT og seksjonsoverlege ved hematologisk seksjon, UNN

Forord

Hensikten med denne undersøkelsen har vært å evaluere bruken av de nasjonale retningslinjer for antibiotika hos pasienter med akutt leukemi og nøytropen feber, behandlet ved hematologisk seksjon, Universitetssykehuset i Nord-Norge. Samtidig ønsket vi å undersøke endringer i dyrkningssvar og resistensutvikling hos denne pasientgruppen.

Bakgrunnen for prosjektet er min interesse for hematologi og infeksjonsmedisin, som oppsto i medisinstudiets tredje studieår. Med ønske om å fordype meg ytterligere i dette i forbindelse med masteroppgaven på medisinstudiet, kontaktet jeg det som skulle vise seg å bli hovedveileder i dette prosjektet; overlege og spesialist i blodsykdommer Tove Skjelbakken. Flere tema ble foreslått, men denne oppgave fanget umiddelbart min interesse. Den andre veileder; seksjonsoverlege og spesialist i blodsykdommer Anders Vik, ble deretter involvert som en del av prosjektet.

Ettersom jeg har valgt å ta de to siste studieår med studiested i Bodø, ble det søkt om, og utstedt, reisestøtte fra UiT i forbindelse med veiledning i Tromsø. Utover dette har det ikke vært behov for finansiell støtte i arbeidet med prosjektet.

Prosjektbeskrivelse, journalgjennomgang, de statistiske analyser, GRADE-evaluering og utforming av rapporten har jeg i stor grad stått for selv. Biveileder sto for ideen bak oppgaven, mens hovedveileder innhentet nødvendige godkjenninger og sørget for opprettelse av regional liste fra Leukemiregistret. Begge veilederne har medvirket med nyttige kommentarer, innspill og konstruktive tilbakemeldinger.

Jeg skylder mine veiledere en stor takk for deres hjelp, oppfølging og veiledning underveis i dette arbeidet. Takk for muligheten til å lære fra dere.

Simen J. Sjøvoll

Bodø, 28. mai 2019

Innholdsfortegnelse

Forord	I
Sammendrag	V
Nomenklatur og forkortelser	VI
Innledning	1
<i>Klinikk, feber og infeksjonsorigo</i>	2
<i>Mikrobiologi</i>	3
<i>Antibiotikaresistens</i>	3
<i>Nasjonale retningslinjer for antibiotika ved nøytropen feber</i>	5
<i>Problemstilling og formål</i>	7
Materiale og metode	8
<i>Materiale</i>	8
<i>Metode og variabler</i>	9
<i>Begrepsavklaringer</i>	10
<i>Statistikk</i>	11
<i>Etikk</i>	12
<i>Arbeidsprosessen</i>	12
Resultater	13
<i>Studiepopulasjon</i>	13
<i>Infeksjonsbehandling</i>	13
<i>Mikrobiologi</i>	15
<i>Resistens</i>	17
Diskusjon	18
<i>Etterlevelse av de nasjonale retningslinjer</i>	18
<i>Respons på behandling</i>	19
<i>Begrunnelse for endringer</i>	22
<i>Alder og antibiotika</i>	23
<i>Mikrobiologi og resistens</i>	24
<i>Våre nasjonale retningslinjer – fortsatt å anse som trygge?</i>	26
<i>Styrker og svakheter ved studien</i>	27
Konklusjon og implikasjoner	28
Referanser	29

Tabeller.....	33
<i>Tabell 1. Pasientkarakteristika og demografiske variabler hos pasienter med akutt leukemi og nøyttropen feber behandlet ved Universitetssykehuset Nord-Norge HF i perioden 01.01.2012 og 01.07.2018.</i>	<i>33</i>
<i>Tabell 2. Krysstabell for sammenhengen mellom valgt antibiotika og endring av antibiotika, hos pasienter med akutt leukemi og nøyttropen feber ved Universitetssykehuset Nord-Norge HF i perioden 01.01.2012 til 01.07.2018.....</i>	<i>33</i>
<i>Tabell 3. Frekvens og begrunnelse for endring av antibiotika fra initialt valgt regime hos pasienter med akutt leukemi og nøyttropen feber ved Universitetssykehuset Nord-Norge HF i perioden 01.01.2012 til 01.07.2018. Ikke skille på når antibiotikaendring har skjedd.....</i>	<i>34</i>
<i>Tabell 4. Type mikrober (n) ved hhv. mono- og polymikrobiell bakteriemi hos pasienter med akutt leukemi og nøyttropen feber ved Universitetssykehuset Nord-Norge HF i perioden 01.01.2012 og 01.07.2018.....</i>	<i>35</i>
<i>Tabell 5. Frekvenstabell for sammenhengen mellom vekst i blodkultur (både før og etter innsatt antibiotika) og valgt antibiotika hos pasienter med akutt leukemi og nøyttropen feber ved Universitetssykehuset Nord-Norge HF mellom 01.01.2012 og 01.07.2018.</i>	<i>36</i>
<i>Tabell 6. Mikrobefølsomhet (n) for blodkulturisolater for utvalgte mikrober og antibiotika hos pasienter med akutt leukemi og nøyttropen feber ved Universitetssykehuset Nord-Norge HF i perioden 01.01.2012 til 01.07.2018. Ikke alle isolater identifisert er testet mot de aktuelle antibiotika.....</i>	<i>37</i>
Figurer	38
<i>Figur 1. Flytskjema som viser seleksjon av studiepopulasjon, blant pasienter med akutt leukemi behandlet ved Universitetssykehuset Nord-Norge HF i perioden 01.01.2012 og 01.07.2018.</i>	<i>38</i>
<i>Figur 2. Antall antibiotika brukt (n) i behandling av febril nøyttropeni hos pasienter med akutt leukemi ved Universitetssykehuset Nord-Norge HF i perioden 01.01.2012 til 01.07.2018.</i>	<i>38</i>
<i>Figur 3. Sammenheng mellom pasientens alder og antall antibiotika brukt ved nøyttropen feber hos pasienter med akutt leukemi behandlet ved Universitetssykehuset Nord-Norge HF i perioden 01.01.2012 til 01.07.2018</i>	<i>39</i>
Sammendrag av kunnskapsevaluering	40

Sammendrag

Bakgrunn: Pasienter som behandles med kurativt siktemål for akutt leukemi får lange perioder med nøytropeni. I disse periodene er de i høy risiko for alvorlige og livstruende infeksjoner. Vi ønsket å evaluere bruk av de nasjonale retningslinjer for antibiotika og samtidig se på endringer i dyrkningssvar og resistensutvikling hos denne pasientgruppen.

Materiale og metode: Studien ble utformet som en retrospektivt gransket pasientserie. Datagrunnlaget ble hentet fra pasienter under kurativ behandling for akutt leukemi mellom 01.01.2012 og 01.07.2018 ved Universitetssykehuset i Nord-Norge. Informasjon om pasientene ble hentet fra lokalt akutt leukemiregister og elektronisk pasientjournal (DIPS).

Resultater: Vi identifiserte 169 episoder med nøytroppen feber hos 51 pasienter, av disse ble 138 episoder nøytroppen feber inkludert i analyse. Initial behandling i samsvar med nasjonale retningslinjer ble gitt til 66%. Blant disse var det 21% som ikke endret antibiotika i løpet av infeksjonsperioden. Klinisk suksess så ut til å forekomme hyppigere hos de initialt behandlet med piperacillin-tazobactam eller meropenem, men forskjellene var ikke signifikante ($p=0,067$). Vi fant 62 mikrobiologiske isolater fra 44 bakteriemiepisoder. Grampositive bakterier utgjorde 53% ($n=33$) av isolatene og gramnegative 44% ($n=27$). Hyppigste mikrober var koagulasenegative stafylokokker (KNS), *Enterococcus spp.*, *E. coli* og *Klebsiella spp.* Fire gramnegative isolater fra blodkultur produserte betalaktamaser med utvidet spekter (ESBL), hvorav tre var aminoglykosidresistente. Tre firedeler av de resistensbestemte KNS- og *S. aureus*-isolater var penicillinresistente og de fleste enterokokkisolater hadde redusert følsomhet for aminoglykosider.

Konklusjon: Omtrent to tredeler fikk antibiotika som angitt i de nasjonale retningslinjer. En femdel av disse ble behandlet med klinisk suksess. Vi fant høy forekomst av KNS, en andel aminoglykosidresistente gramnegative staver og høy andel aminoglykosidresistente enterokokker. Dette gir grunnlag for å vurdere om de nasjonale retningslinjer for nøytroppen feber fortsatt kan anses som trygge nok. Mulige forskjeller m.h.t dødelighet for ulike, relevante antibiotikaregimer gjenstår som et viktig spørsmål å besvare.

Nomenklatur og forkortelser

AML:	Akutt myelogen leukemi
ALL:	Akutt lymfoblastisk leukemi
BAL:	Bronkoalveolær lavage
CVK:	Sentralt venekateter
DIPS:	Leverandør av elektroniske helsesystemer, herunder elektronisk pasientjournal
EORTC:	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
ESBL:	Betalaktamaser med utvidet spekter
GRADE:	Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation
KNS:	Koagulasenegative stafylokokker
MRSA:	Meticillinresistente <i>Staphylococcus aureus</i>
NORM:	Norsk overvåkningssystem for antibiotikaresistens hos mikrober
PCR:	Polymerasekjedereaksjon
PVK:	Perifert venekateter
SCT:	Stamcelletransplantasjon
SPSS:	Statistical Package for the Social Sciences
UNN:	Universitetssykehuset i Nord-Norge
VRE:	Vankomycinresistente enterokokker

Innledning

Leukemi er malign hematologisk sykdom, definert ved en økning i unormale leukocytter i beinmargen. Sykdommen utgår fra en leukemisk klon, som proliferer ukontrollert, erobrer beinmargen, og som oftest spres til sirkulasjonen. Leukemier klassifiseres i akutte og kroniske former på bakgrunn av klinisk presentasjon og cellenes modningsgrad. Kroniske leukemier har langsommere utvikling og modne celler, mens de akutte har en hurtigere utvikling og utgår fra umodne celler. Det er vanlig å dele både akutte- og kroniske leukemier inn i to hovedgrupper på bakgrunn av hvilken cellelinje som er opphavet til den leukemiske klonen. Vi snakker om henholdsvis klonal ekspansjon av lymfatiske eller myeloide celler (1).

I Norge rammes rundt 200 mennesker årlig av akutt leukemi. Av disse er rundt 160 akutt myelogen leukemi (AML) (2). I dag klarer man å bringe omtrent tre firedeler av pasienter med akutt leukemi under 60 år i hematologisk remisjon. Av disse vil omtrent halvparten leve etter tre år, en del med residivert sykdom. Prognosene for pasienter over 60 år er dårligere (3). Behandlingen av akutte leukemier baserer seg hovedsakelig på cellegift, og i blant påfølgende allogen stamcelletransplantasjon. For å oppnå komplett, hematologisk remisjon må man gi cellegiftkurer som er så intensiv at komplikasjoner til behandlingen kan bli livstruende, til tross for optimal oppfølging (4).

Den cytotoksiske behandling er avgjørende for å behandle kreftsykdommen, men i tillegg til å virke på kreftceller, virker den også på alle andre friske celler i kroppen. Da er raskt prolifererende vev særlig utsatt, og blant raskt prolifererende vev kategoriseres beinmargen og det blodcelledannende vev. En konsekvens av dette er at disse pasientene er utsatte for lange perioder med nøytropeni under behandling. Det er særlig i etterkant av induksjons- og konsolideringskurer av behandlingen at periodene med nøytropeni forekommer.

Også den maligne hematologiske lidelsen vil i seg selv være en medvirkende årsak til nøytropenitilstanden og er, i tillegg til intensiv kjemoterapi, en viktig årsak til at hematologiske pasienter er særlig utsatt for nøytropeni (5). Dette fordi beinmargen også infiltreres av kreftceller som fortrenger de normalt forekommende celler her, som så ofte leder til sviktende beinmargsfunksjon og triaden anemi, trombocytopeni og leukopeni. Dette

er også bakgrunnen for at noen pasienter med akutte leukemier kan debutere med nøytropeni.

Nøytrofile granulocytter er vår mest tallrike leukocytter og en viktig del av det innate immunforsvar. Disse er fagocytter som ved infeksjon raskt vil mobiliseres til skadestedet (6 s.13-15). Nøytropeni er følgelig en tilstand hvor en meget sentral aktør i vår immunrespons, og da særlig i kampen mot ekstracellulære bakterier og sopp, er mangelvare. Dette fører til økt infeksjonsrisiko, som øker proporsjonalt med både alvorlighetsgraden (dvs. omvendt proporsjonalt med antall nøytrofile granulocytter) og varigheten av nøytropenien (7). Nøytropen infeksjon er en tilstand assosiert med betydelig morbiditet og en viss mortalitet, dersom en ikke starter adekvat behandling i tide (5, 7, 8).

Dette er også pasienter som under lange sykehusinnleggelse hyppig utsettes for brudd på kroppens beskyttende barrierer. Gjennom blant annet anleggelse av sentralvenøse kateter, perifere venekateter, urinkateter, kirurgiske intervensjoner, injeksjoner, sår m.m. oppstår det defekter i hud- og slimhinnebarrierer. Dermed vil det ofte eksistere inngangsporter for infeksjøs agens, noe som gjør de ytterligere infeksjonsutsatt.

Klinikk, feber og infeksjonsorigo

Fraværet av nøytrofile granulocytter gjør at hele den inflammatoriske respons endres og en kan få alvorlige infeksjoner selv med svært sparsom klinikk (7). Eksempler på dette kan være pneumoni uten infiltrater, manglende evne til abscessdannelse og hud-/bløtdelsinfeksjoner uten erytem. Feber kan dermed ofte være eneste tegn på alvorlig infeksjon, selv om også feber i enkelte tilfeller kan være fraværende.

Feber hos disse pasientene kan ha flere årsaker (9), men det er likevel anbefalt praksis at en er liberal med oppstart av antibiotika. Dette fordi en infeksjon raskt kan utvikle seg til å bli av alvorlig karakter og fordi det kan være vanskelig å skille en alvorlig fra en mildere infeksjon. Febril nøytropeni (eller nøytropeni og klinisk mistenkt infeksjon) er derfor å anse som en akuttsituasjon, og det er anbefalt praksis at man starter bredspektret, empirisk

antibiotikabehandling så snart blodkulturer er tatt. Profylaktisk antibiotikabehandling er vanlig ved nøytropeni i noen land, men er ikke praktisert i Norge (8).

Blant hyppig forekommende infeksjonsfokus for denne pasientgruppen er luftveier, gastrointestinaltractus og hud (5, 7). Det kan imidlertid ofte være utfordrende å fastslå infeksjonens fokus, som følge av den mangelfulle inflammatoriske respons. Det er derfor sentralt at empirisk antibakteriell behandling både oppnår adekvat konsentrasjon i de hyppigst forekommende fokus og har god dekning for de vanligste agens.

Mikrobiologi

Et bredt spekter og rikt antall mikrober kan være årsak til infeksjoner hos denne pasientgruppen og ofte vil de infeksiøse agens stamme fra pasientens egen flora (7). Studier viser at det er relativt sjelden en lykkes med å påvise etiologisk agens, anslagsvis kun i 15-40% av tilfellene (10-12). Dermed må man i stor grad behandle feber av ukjent opphav på empirisk grunnlag, før og/eller uten at etiologisk agens er kjent. Nøytropeni er dessuten også en tilstand som disponerer for at både virus og sopp kan være årsak til alvorlige infeksjoner. Dermed er også antiviral og antimykotisk terapi relevant i en del tilfeller.

Ved mikrobiologisk diagnostikk har flere norske studier (10-13) vist at den gramnegative stavbakterien *Escherichia coli*, koagulasenegative stafylokokker (KNS) og alfahemolytiske streptokokker er hyppig forekommende agens ved nøytropene infeksjoner. Andre vanlige grampositive agens er blant annet *Staphylococcus aureus* og *Enterococcus spp.*

Gramnegative bakterier som også forekommer hyppig er *Pseudomonas*, *Enterobacter* og *Klebsiella spp.* Det er i to norske studier funnet tilnærmet lik fordeling mellom grampositive og gramnegative etiologiske agens (10, 13).

Antibiotikaresistens

Bakterier har, i likhet med mennesket, utviklet seg gjennom tusenvis av år. De har stadig tilpasset seg forandringer i miljøet og gjennom rask reproduksjon tilpasser de seg effektivt. Dette har ført til at bakteriene har utviklet evner som gjør dem i stand til å motstå mye av vår antibakterielle behandling (14). Stadig økende problematikk knyttet til

antibiotikaresistens, gjør valg av antibakterielt middel for pasienter med nøytropen feber utfordrende. Konsekvensene som resistensen fører med seg er mange, deriblant økt liggetid, økte kostnader, økt morbiditet og økt mortalitet (10, 15).

Nasjonalt overvåkningssystem for antibiotikaresistens hos mikrober (NORM) sine rapporter fra 2016 og 2017 (16, 17) viser at forekomsten av antibiotikaresistens foreløpig er relativt lav, og i så måte et begrenset problem, i Norge. Årsakene til dette er vårt lave forbruk og gunstige forbruksmønstre av antibiotika.

For *E. coli* er det vist økende forekomst av isolater med nedsatt følsomhet de senere år. I blodkulturisolater var forekomst av nedsatt følsomhet for gentamycin på 6,7% i 2016, mot 7,1% i 2017. Til sammenligning var den 4,4% i 2011. For *Klebsiella spp.* hadde 3,5% av blodkulturisolatene nedsatt følsomhet for gentamycin i 2016, mot 3,3% i 2017. *Klebsiella pneumoniae* har hatt noe svingende forekomst av gentamycinresistens de senere år. Tilbake i 2011 var den 3,1%, mens det i 2014 var 5,6% av blodkulturisolatene som var gentamycinresistente (17). Produksjon av bredspektrede betalaktamaser (ESBL) har vært økende både for *E. coli* (5,8% i 2016, 6,6% i 2017) og *Klebsiella spp.* (4,6% i 2016, 5,3% i 2017). For *E. coli* er prevalensen av gentamycinresistens nå anslått til å være åtte ganger høyere enn ved årtusenskiftet, og omtrent en tredel av isolatene med nedsatt følsomhet produserer ESBL. Andelen karbapenemaseproduserende gramnegative bakterier er fortsatt lav, men man ser en klar økning de siste tre år (17).

I 2016 ble det i 5,1% av *Streptococcus pneumoniae*-isolater fra blodkultur påvist nedsatt følsomhet for benzylpenicillin. Denne var økt til hele 9,7% i 2017. I 2017 var det ingen identifiserte blodkulturisolater med betahemolytiske streptokokker (*S. pyogenes* og *S. agalactiae*) som hadde nedsatt følsomhet for benzylpenicillin. Forekomsten av meticillinresistente *S. aureus* (MRSA) har vært stabil de siste år og ligger i underkant av 1% i blodkultur (17).

Rapporten fra 2017 viser at gentamycinresistens forekom i 21,6% av blodkulturisolater med *Enterococcus spp.*, mens 78,4% hadde nedsatt følsomhet. *E. faecium* var høygradig resistent

for gentamycin i 40,6% av blodkulturisolatene, mens *E. faecalis* var dette i 15,5% av tilfellene. I tillegg hadde hhv. 0,7% og 20,9% av isolatene med *Enterococcus spp.* i blodkultur nedsatt følsomhet og var resistente for ampicillin. 72,9% av *E. faecium*-isolater i blodkultur, mot 0,2% av *E. faecalis*-isolatene, var klassifisert som ampicillinresistente. Andelen bakteriemiepisoder som skyldes *E. faecium* ser ut til å øke. Vankomycinresistente enterokokker (VRE) er fortsatt sjeldent forekommende i Norge. I 2017 ble syv isolater bekreftet som VRE ved PCR, alle var *E. faecium* (17).

Nasjonale retningslinjer for antibiotika ved nøytropen feber

Syv norske studier har konkludert med at kombinasjonsbehandling med benzylpenicillin (penicillin G) og et aminoglykosid (gentamycin eller tobramycin i Norge) er effektiv og sikker empirisk behandling ved febril nøytropeni. Dette forutsetter at man justerer behandling ved manglende klinisk respons (10-13, 18).

Antibiotikabehandling for denne pasientgruppen må startes før resultat av mikrobiologisk diagnostikk foreligger. Ved da å velge kombinasjonen benzylpenicillin og et aminoglykosid sikres det dekning mot grampositive kokker og gramnegative staver, som altså ofte er årsak til alvorlige infeksjoner hos disse pasientene. I Norge har det videre vært tradisjon å ty til tredjegerasjons cefalosporiner eller piperacillin-tazobactam ved behov for justering av antibiotika. Dermed spares de aller mest bredspektrede betalaktamantibiotika, karbapenemer, som et siste alternativ (8, 19).

Internasjonalt er ikke kombinasjonen penicillin G og aminoglykosid ansett som verken trygt eller effektivt ved denne tilstanden. Istedenfor anbefales gjerne behandling som inkluderer bredspektret betalaktamantibiotika som empirisk førstevalg (20-25). Allerede tidlig på 90-tallet (22) ble det, på bakgrunn av fem EORTC-studier, konkludert med at betalaktamer med bred, gramnegativ dekning var nødvendig som empirisk behandling ved febril nøytropeni hos kreftpasienter. Dette særlig for å redusere dødeligheten av gramnegativ bakteriemi. Den gang ble bredspektrede betalaktamer anbefalt som kombinasjonsbehandling gitt sammen med aminoglykosid. I ettertid er det vist at tillegg av aminoglykosider ikke utøver noen tilleggseffekt ved bruk av bredspektrede betalaktamer (23).

Bredspektrede betalaktamer foretrekkes i de fleste land grunnet god klinisk effekt, lav dødelighet og fordi de er assosiert med færre bivirkninger enn eksempelvis aminoglykosider (11, 23). Problemet med bruken av disse er imidlertid at de har stor økoskygge og i stor grad er resistensdrivende (13, 26, 27). Fordi utvikling av resistens mot karbapenemer vil være katastrofalt for mulighetene for trygg antibiotikabehandling, er det en sterk anbefaling i Norge at disse unngås, så fremt mulig (8).

Årsaken til at en har kunne forsvare behandling med penicillin G og aminoglykosid som et trygt førstevalg her til lands, er nettopp den lave forekomsten av antibiotikaresistens vi har hatt sammenlignet med de fleste andre land i Europa (16, 17, 26). Et viktig og sentralt argument for å beholde penicillin G og gentamycin som førstevalg har vært at det i mindre grad synes å drive resistens sammenlignet med eksempelvis mer bredspektret betalaktambehandling (27). Det er særlig med tanke på å hindre resistens blant gramnegative stavbakterier i tarm at kombinasjonsterapi med penicillin G og gentamycin er gunstig sammenlignet med andre alternativer. Dette fordi gentamycin skilles ut i urinen og kun i liten grad vil påvirke tarmfloraen, mens benzylpenicillin har en neglisjerbar effekt på gramnegative enterobakterier (19, 27). Det har tidligere sett ut til at det norske regimet bare så vidt hyppigere krever justering av infeksjonsbehandlingen, sammenlignet med andre alternativer benyttet internasjonalt, og det er ikke vist at dødeligheten har vært høyere (11).

Til tross for den relativt lave forekomsten av antibiotikaresistens vi har hatt i Norge, viste Haug et al. (28) i 2011 at antibiotikaforbruket utover 2000-tallet, og da særlig de bredspektrede betalaktamantibiotika, var høyere enn hva mikrobiologien skulle tilsi. Den første randomiserte, kontrollerte studie som har sammenlignet kombinasjonen penicillin G og gentamycin med de mest bredspektrede betalaktamer som behandling ved nøyttropen feber, ble publisert av Torfoss et al. i 2017 (19). I studien sås det tvil om hvorvidt vi fortsatt kan stole på de nasjonale retningslinjer som et trygt førstevalg i Norge. Dette da gruppen som ble gitt penicillin G og gentamycin som initial terapi både hadde betydelig lavere andel pasienter med klinisk suksess og fordi alle studiedeltagerne som døde tilhørte denne gruppen. Det konkluderes her med at skal man fortsatt kunne stole på dagens førstevalg som trygt i fremtiden, må mikrobiologien forholde seg stabil (19).

Problemstilling og formål

Formålet med denne undersøkelsen er å evaluere bruken av de nasjonale retningslinjer for antibiotika hos pasienter med akutt leukemi og nøyttropen feber behandlet ved hematologisk seksjon, UNN. Vi ønsket å gjøre dette ved å undersøke hvor ofte kombinasjonen benzylpenicillin og aminoglykosid benyttes i behandling av nøyttropen feber og hvor ofte det gir klinisk suksess, sammenlignet med andre relevante regimer. Antibiotikabehandling ble ansett å ha klinisk suksess dersom justering av regime ikke var påkrevd, i tråd med det som anbefales og i likhet med det som ofte benyttes av andre (29). Samtidig var det ønskelig å se på endringer i dyrkningssvar og resistensutvikling i blodkulturisolater hos denne pasientgruppen, sammenlignet med det som tidligere er funnet i norske studier (10, 11, 13). Dette for å vurdere hvorvidt empirisk behandling etter de nasjonale retningslinjer gir adekvat dekning av dagens mikrobiologi. De primære utfall vi ønsket å undersøke var dermed todelt; en klinisk og en mikrobiologisk del.

Sekundært ønsket vi å undersøke hvorfor antibiotika endres, mengde antibiotika som brukes og varighet av antibiotikabehandling, for å se om det er forskjeller mellom ulike regimer som velges. Vi ønsket også å undersøke hvilke antibiotika som ofte brukes i andre rekke. Mikrobiologiske funn fra øvrig diagnostikk ble også kartlagt, fordi dette ofte forblir rettesnor for behandling.

Materiale og metode

Materiale

De inkluderte pasienter ble diagnostiserte med akutt leukemi (AML og ALL) og behandlet ved UNN i perioden 01.01.2012 til 01.07.2018. Informasjon om pasientene ble hentet fra lokalt akutt leukemiregister og elektronisk pasientjournal (DIPS). Vi inkluderte voksne pasienter (fra 18 år og eldre) behandlet med kurativ intensjon. Bakgrunn for valg av studiepopulasjon er at disse pasientene ofte gjennomgår lengre perioder med nøytropeni. Dermed er de i høy risiko for utvikling av alvorlige infeksjoner som komplikasjon til kreftbehandlingen, jf. økning i infeksjonsrisiko proporsjonalt med både alvorlighetsgrad og varighet av den nøytropene periode (7).

Figur 1 viser seleksjon av studiepopulasjonen. 93 pasienter var registrert fra lokalt akutt leukemiregister. Pasienter som mottok behandling med palliativ intensjon ble deretter ekskludert (n=29). Det samme ble pasienter med diagnosen myeloid sarkom (n=2) og pasienter yngre enn 18 år på diagnosetidspunktet (n= 3). En pasient (n=1) hadde akutt leukemi som transformerte til annen malign blodsykdom og ble derfor ekskludert. Det var totalt 58 pasienter fra lokalt akutt leukemiregister som oppfylte inklusjonskriteriene. Syv av disse pasientene gjennomgikk ikke nøytropene infeksjoner i sitt sykdomsforløp og ble ekskludert ved analyse. Endelig antall pasienter inkludert til analyse ble dermed 51.

De fleste pasientene gjennomgikk flere episoder med nøytropeni og ofte flere nøytropene infeksjoner. Totalt gjennomgikk disse 51 pasientene 169 nøytropene infeksjoner. Da en del pasienter hadde nøytropene perioder som løp over mange uker til måneder, gjennomgikk de ofte multiple nøytropene infeksjoner i løpet av én periode med nøytropeni. Vi registrerte derfor, av hensyn til oppgavens omfang, infeksjonsbehandling og mikrobiologiske funn ved den første nøytropene infeksjon pr. nøytropene periode. Vi endte opp med 138 episoder hvor infeksjonsbehandling og mikrobiologiske funn ble registrert.

Pasienter behandlet med kurativ målsetning initialt, som i forløpet endret behandlingsmål til palliasjon, ble inkludert til død eller studieslutt. Dette da disse ble behandlet med intensiv kjemoterapi innledningsvis. Alle cytostatikaregimer brukt med mål om kurasjon ble

inkludert. Infeksjonsbehandling ble registrert i de tilfeller hvor det forelå klinisk infeksjonsmistanke og/eller feber, og det ble startet antibiotikabehandling.

Metode og variabler

Studien ble utformet som en retrospektivt gransket pasientserie. Informasjon om kjønn, alder, diagnosedato, leukemitype og eventuelt dato for død for de 51 pasientene ble hentet fra lokalt akutt leukemiregister. Ved å manuelt gjennomgå elektroniske pasientjournaler (DIPS) ble det registrert antall episoder med nøytropen feber (n=169). For første nøytropene infeksjon pr. nøytropene periode (n=138) ble det registrert; valgt initial antibiotika, endring eller tillegg av antibiotika, begrunnelse ved endring/tillegg, valgt antibiotika ved første bytte, hvor mange antibiotika det ble brukt pr. infeksjon og varighet av infeksjonsbehandling. Det ble registrert om antibiotika ble endret før eller etter 72 timer etter oppstart av antibiotika, basert på angitte tidspunkt i DIPS, i tråd med internasjonale anbefalinger (29). Bruk av soppmiddel og etterlevelse av de empiriske retningslinjer for dette ble også registrert, samt om pasient ble behandlet med stamcelletransplantasjon eller ikke. Vi har også registrert hvorvidt infeksjon var registrert som dødsårsak. Vi så samtidig på karakteristika av den identifiserte mikrobiologi. Mikrober isolert fra blodkultur, urindyrkning og andre steder ble registrert. Det samme ble i hvilken grad de var resistente mot henholdsvis benzylpenicillin, aminoglykosider og meropenem.

For å finne svar på de ulike variablene ble innkomstjournaler, epikriser, journalnotater, sykepleiernotater, laboratorie-/mikrobiologisvar og skannede kurveark brukt. Infeksjon som årsak til død ble registret på bakgrunn av utfylte dødsmeldinger, eventuelt obduksjonsjournal dersom denne forelå.

Noen pasienter hadde feber og/eller tegn til infeksjon i forkant av en nøytropen periode (altså før nøytrofile granulocytter falt $< 0,5 \times 10^9/L$), og mottok derfor allerede infeksjonsbehandling. Vi registrerte derfor første nyoppståtte infeksjon etter påbegynt nøytropeni.

Endring til per oral antibiotika ved utskrivelser, permisjoner eller lignende ble telt med i antall antibiotikum pasienten ble behandlet med, men dette ble ikke regnet som nytt regime eller tillegg av antibiotika. Per oral antibiotika ble inkludert i antall dager pasienten var antibiotikabehandlet. Dersom man seponerte, men så gjeninnsatte antibiotika innen 24 timer, ble dette regnet som én og samme infeksjon. Antibiotikabehandling ble registrert til den ble avsluttet, selv om pasienten regenererte beinmargsfunksjon under pågående behandling.

Noen pasienter mottok periodevis profylaktisk antibiotikabehandling, da oftest med intensjon om å forhindre infeksjon med *Pneumocystis jiroveci*. Dette ble ikke inkludert i antall antibiotika brukt eller i varighet av behandling. All øvrig antibiotikaendring ble registrert, dvs. at tillegg av f.eks. anaerob dekning til et regime ble ansett som endring. Bruk av soppmiddel, og om dette var i tråd med nasjonale retningslinjer, ble registrert under egen variabel. Kun tillegg av soppmiddel ble dermed ikke regnet som endring. Det ble ikke skilt på om antimykotika ble administrert per oralt eller intravenøst.

Begrepsavklaringer

Med «nøytropeni» menes en tilstand med absolutt reduksjon i antall sirkulerende nøytrofile granulocytter, definert som nøytrofile granulocytter under $0,5 \times 10^9 / L$. «Feber» defineres som flere målinger med kroppstemperatur over $38,0^\circ C$, med mer enn to timers mellomrom (8). «Febril nøytropeni», «nøytropen feber» og «nøytropen infeksjon» er begreper som i denne oppgaven er benyttet om hverandre. Som regel vil nøytropen feber skyldes infeksjon, men det kan også skyldes andre årsaker. I denne oppgave er disse begrepene brukt i omtale av episoder hvor en pasient har nøytrofile granulocytter $<0,5 \times 10^9/L$ og feber (flere målinger med kroppstemperatur over $38,0^\circ C$, med mer enn to timers mellomrom) eller klinisk infeksjonsmistanke. Klinisk infeksjonsmistanke kan foreligge i fravær av feber, da disse pasientene, som nevnt innledningsvis, har kompromittert inflammasjonsrespons.

Begrepene «penicillin G» og «benzylpenicillin» er brukt om hverandre, det samme gjelder for «gentamycin» og «aminoglykosider». Dette brukes om det norske, empiriske regimet for

behandling av nøyotropen feber. Gentamycin er det mest brukte aminoglykosid, men i blant ble også tobramycin brukt. Dette er det ikke gjort skille på i registreringer.

«Bakteriemi» er brukt om funn av bakterie i en eller flere blodkulturer tatt parallelt ved antatt nøyotropen infeksjon. Tilsvarende er «fungemi» brukt om funn av candidaisolat. Ved funn av isolater med koagulasenegative stafylokokker, ble alle tilfeller hvor dette var antatt etiologisk agens for infeksjon inkludert. Det vil si at tilfeller hvor forurensning var sannsynlig (ofte vekst i kun én blodkultur) ikke ble medregnet.

«Polymikrobielle infeksjoner» er definert som oppvekst av mer enn én mikrobe innen 48 timer etter første identifiserte isolat, mens «sekundærinfeksjon» er definert som infeksjon forårsaket av ny(e) mikroorganisme(r) som ikke ble identifisert initialt, og som er identifisert mens et antibiotikaregime har vært brukt i mer enn 48 timer. Begge begrepene brukes kun i omtale av funn i blodkultur.

I snakk om antibiotikaregime brukes begrepene «byttet», «modifisert» og «justert» om hverandre. Med dette menes at det enten har vært tillegg eller endring i den antibiotikaterapi som ble valgt.

Statistikk

Datamaterialet ble lagt inn i Excel og siden overført til statistikkprogrammet IBM SPSS v. 25. Data presenteres ved bruk av deskriptive analyser med frekvenstabeller, gjennomsnitt og konfidensintervaller. Sammenligning av to grupper ble gjort ved krysstabeller og kjikvadrattest for kategoriske data. Tilsvarende ble t-test brukt for normalfordelte numeriske data og Mann-Whitney U-test for data som ikke var normalfordelte. Variansanalyse ble brukt for å sammenligne flere variabler, mens korrelasjonsanalyse ble brukt for å undersøke sammenhengen mellom to numeriske variabler. Pearsons korrelasjonskoeffisient ble benyttet for normalfordelte data, ellers ble Spearman rangkorrelasjonskoeffisient brukt. Statistisk signifikans ble satt til $p < 0,05$.

Etikk

Akutt leukemiregister er en del av et nasjonalt leukemiregister og det er blant annet godkjent av Personvernombudet ved UNN. Nasjonalt leukemiregister har godkjent konsesjon til å behandle helseopplysninger fra Datatilsynet. Søknad om et eget subregister for denne oppgaven er godkjent av Personvernombudet ved UNN 13.09.2017 (ref. 2017/4965). Prosjektet er et kvalitetssikringsprosjekt og ikke forskning.

Arbeidsprosessen

Arbeidet med denne oppgaven startet våren 2017. Min, da nyoppdagede, interesse for hematologi- og infeksjonsmedisin førte til at det ble etablert kontakt med veilederne. Etter kort tid ble vi enige om tema for oppgaven og veilederkontrakt ble signert. Veileder tipset om litteratur og arbeidet med å sette seg inn i temaet startet.

Høsten 2017 ble det innvilget godkjenning fra Personvernombudet ved UNN for etablering av et subregister fra Leukemiregisteret for denne oppgaven. Det ble deretter utarbeidet prosjektbeskrivelse og kontinuert gjennomgang av aktuell litteratur. I august 2018 ble det gjort oppdatering av og uttrekk fra lokalt leukemiregister. De variabler som skulle gjennomgås i pasientjournaler ble definert og det ble jobbet videre med gjennomgang av litteratur. Utover høsten startet så den tidkrevende journalgjennomgangen.

Vår 2019 ble journalgjennomgangen ferdigstilt. Aktuelle artikler ble GRADE-evaluert. Resultatene ble sortert og analysert samt fremstilt i tabeller og figurer. Den endelige rapporten ble utformet gjennom en kontinuerlig prosess våren 2019.

Veiledning foregikk kontinuerlig gjennom arbeidsprosessen. Tett mailkorrespondanse og flere fysiske veiledningsmøter gav grobunn for et godt samarbeid.

Resultater

Studiepopulasjon

Blant de 51 analyserte pasienter var det 80% (n=41) diagnostisert med AML, 18% (n=9) med ALL og 2% (n=1) med blandet fenotype. Det var 41% (n=21) kvinner og 59% (n=30) menn. Gjennomsnittsalderen var 55,2 år, med spredning fra 18 til 75 år. Kvinnene tenderte til å være eldre enn mennene, da gjennomsnittsalder for kvinnene var 58,5 år mot 52,9 år for mennene. Aldersforskjellen mellom kjønnene var ikke statistisk signifikant ($p=0,305$). Tabell 1 viser demografiske variabler og karakteristika av pasientgruppen, fordelt på leukemidiagnose.

Infeksjonsbehandling

Det ble gjennomsnittlig brukt 4,0 (95% KI 3,7-4,2 og SD 1,6) ulike antibiotika ved behandling av en episode nøytropen feber, med spredning fra 1 til 11 brukte antibiotika (figur 2). Med økende alder ble det brukt statistisk signifikant flere antibiotika ($p=0,028$) (figur 3). Varighet av antibiotikabehandling varierte fra 1 til 92 dager, med gjennomsnitt 19,5 dager (95% KI 17,4-21,6). I 16% (n=22) av infeksjonene forløp antibiotikabehandling kontinuerlig i 30 dager eller mer. Alder viste også grensesignifikant assosiasjon med varighet av antibiotikabehandling ($p=0,052$).

I 66% (n=91) av de nøytropene infeksjonene valgte man kombinasjonsbehandling med benzylpenicillin og et aminoglykosid (gentamycin eller tobramycin) som initialt regime. Blant de øvrige var det 10% (n=14) som fikk piperacillin-tazobactam, 16% (n=22) som startet med meropenem og 8% (n=11) som startet opp med andre regimer.

I 73% (n=101) av episodene med nøytropen feber ble det gjort endringer på initialt valgt antibiotikaregime. Det var 24% (n=33) som endret i løpet av de første tre døgn og 49% (n=68) som endret senere i forløpet. Tabell 2 viser hvordan byttene fordelte seg for de ulike regimer. Hos pasientene behandlet med enten piperacillin-tazobactam eller meropenem var det henholdsvis 64% (n=9) og 55% (n=12) som fikk endret antibiotikaregime i løpet av perioden med infeksjonsbehandling, mot 79% (n=72) for de som fikk penicillin G kombinert med aminoglykosid og 73% (n=8) hos pasientene behandlet med andre regimer.

Det var ikke statistisk signifikant forskjell i hyppighet av endring mellom de regimer vi sammenlignet ($p=0,411$) (tabell 2). Det var tilsvarende funn når man så bort fra om endringen skjedde før eller etter 72 timer ($p=0,144$). Ved analyse var det her to celler som hadde forventet frekvens under fem. Det ble forsøkt å gjøre analyse etter eksklusjon av gruppen som fikk «andre» regimer. På den måte unngås celler med forventet frekvens under fem. Heller ikke da ble det funnet statistisk signifikante forskjeller i hyppighet av endring ($p=0,067$).

Gjennomsnittlig varighet av antibiotikabehandling, inkludert neste og eventuelt senere regimer brukt, var ikke statistisk signifikant forskjellig for de initiale regimer vi sammenlignet. Ved oppstart benzylpenicillin og gentamycin forløp infeksjonsbehandlingen i gjennomsnitt i 19,6 dager (95% KI 16,9-22,4), for piperacillin-tazobactam i 20,7 dager (95% KI 12,5-28,9) og for meropenem i 17,7 dager (95% KI 14,0-21,5). Blant andre valgte regimer ble det gjennomsnittlig brukt antibiotika i 20,2 dager (95% KI 10,5-29,9).

Det ble brukt flest antibiotika ved oppstart penicillin G og gentamycin, med gjennomsnitt 4,4 (95% KI 4,1-4,7 og SD 1,6). Færrest antibiotika ble brukt ved oppstart med meropenem, med gjennomsnitt 2,7 (95% KI 2,3-3,2 og SD 1,1). For de initialt behandlet med piperacillin-tazobactam var gjennomsnittet 3,2 antibiotika brukt (95% KI 2,4-4,1 og SD 1,5).

Tabell 3 viser en oversikt over hvor mange som byttet fra de ulike regimer med tilhørende begrunnelse. Vanligste begrunnelse for endring av initialt valgt behandling, for de 101 som endret antibiotika, var persisterende eller økende feber (51%, $n=71$). Bivirkninger var årsak til bytte ved 1% ($n=2$) av tilfellene, begge gangene ved bivirkning fra benzylpenicillin og gentamycin. Det ble byttet antibiotika hyppigere dersom blodkultur var positiv ($p<0,001$). Det ble også brukt flere antibiotika ved positiv blodkultur ($p<0,001$).

For de 24% ($n=33$) som byttet antibiotika under 72 timer etter oppstart av behandlingen var begrunnelsen persisterende/økende febrilia hos 45% ($n=15$), resistent mikrobe hos 3% ($n=1$) og mikrobiologisk årsak hos 42% ($n=14$). De resterende byttet som følge av bivirkning ($n=2$) og andre årsaker ($n=1$).

Det var ikke statistisk signifikante forskjeller i varighet av antibiotikabehandling dersom det ble skiftet antibiotika før eller etter 72 timer. Gjennomsnittlig varighet ved bytte før 72 timer var 19,8 dager (95% KI 16,0-23,7), mot 24,2 dager (95% KI 20,8-27,6) for de som skiftet etter 72 timer. Derimot var det statistisk signifikant kortere behandlingsvarighet for de som kun ble behandlet med ett regime, med gjennomsnittlig behandlingsvarighet på 10,9 dager (95% KI 9,3-12,6)

Blant de 73% (n=101) som endret initialt regime var det i 1% (n=1) av tilfellene man valgte kombinasjonen penicillin G og aminoglykosid som neste regime. Det var 31% (n=31) som gikk direkte over til meropenem, 35% (n=35) valgte piperacillin-tazobactam, mens 34% (n=34) valgte blant andre regimer. Dette gjaldt uavhengig av initialt regime.

I 59% (n=81) av episodene med nøytropen feber (n=138) ble det supplert med antimykotika i behandlingen. I alle tilfeller ble det valgt flukonazol som initial terapi. I materialet ble to blodkulturisolater med candida funnet. For disse to episodene var behandlingsvarighet i gjennomsnitt 51,5 dager med kontinuerlig antibiotika.

Det var totalt 29 døde i vårt utvalg. Infeksjon var oppgitt som dødsårsak i 13 tilfeller. Tre av disse pasientene døde som følge av den nøytropene infeksjonen hvor vi registrerte infeksjonsbehandling og mikrobiologiske funn. To av disse tre fikk initial terapi med benzylpenicillin og gentamycin, mens én fikk meropenem. Totalt 13 dødsfall som følge av 169 nøytropene infeksjoner gir dødelighet av nøytropen feber på 8% i vårt utvalg. Det var ikke statistisk signifikante forskjeller i antall nøytropene infeksjoner hos de som døde (død av alle årsaker) sammenlignet med de som lever ($p=0,490$). Både de som lever (n=22) og de som døde (n=29) gjennomgikk gjennomsnittlig 3,3 nøytropene infeksjoner.

Mikrobiologi

Det ble påvist 62 mikrobiologiske isolater fra 44 bakteriemiepisoder. Blodkultur var dermed positiv i 32% av episodene med nøytropen feber som ble registrert. Åtte isolater var polymikrobielle, med oppvekst av to mikrober. Ingen isolater hadde vekst av flere enn to

mikrober. Ni episoder ble definert som sekundærinfeksjoner. Det ble identifisert maksimalt fire forskjellige isolater fra blodkulturer under én infeksjonsepisode.

Tabell 4 viser oversikt over mikrobevekst i blodkultur. Grampositive bakterier ble funnet i 53% (n=33) av isolatene, mens gramnegative ble funnet i 44% (n=27). De resterende 3% (n=2) av isolatene hadde funn av candida. Koagulasenegative stafylokokker (*S. epidermidis*, *S. hemolyticus* og *S. hominis*) utgjorde 23% (n=14) av det totale antall isolater, med *S. epidermidis* som hyppigste mikrobe isolert (n=7). *Enterococcus spp.* ble funnet i åtte isolater (13%), av disse utgjorde *E. faecium* syv isolater. *E. faecium* var den mikroben som hyppigst ble funnet i polymikrobielle kulturer, med oppvekst i tre polymikrobielle isolater. *E. coli* og *K. pneumoniae* var hyppigste gramnegative bakterier, med oppvekst i åtte blodkulturisolater (13%) hver.

Fem av de ni identifiserte sekundærinfeksjoner var fra pasienter som fikk initial behandling med benzylpenicillin og gentamycin. To av tilfellene var fra infeksjonsepisoder initialt behandlet med meropenem, mens det var ett tilfelle hver fra henholdsvis piperacillin-tazobactam og andre valgte regimer.

Det var ikke statistisk signifikante forskjeller m.h.t vekst i blodkultur (både før og etter at antibiotika var innsatt) mellom de ulike antibiotikaregimer (p: 0,593). Det var to celler som hadde mindre enn fem i forventet frekvens ved analysen. Se tabell 5 for frekvenstabell og fordeling av vekst i blodkultur i forhold til valgt antibiotika initialt.

Det ble også registrert mikrobevekst fra urin og andre fokus. Blant hyppig forekommende fokus under «andre», var isolater identifiserte fra hals, CVK-spiss, fæces, BAL med flere. Totalt ble det identifisert 26 isolater fra andre fokus. Hyppigste mikrober her var *Candida albicans* (n=5) og betahemolytiske streptokokker (n=4). *P. jiroveci* ble påvist i ett tilfelle, mens toksinproduserende *Clostridium difficile* ble identifisert i tre isolater. Fra urindyrkning ble det identifisert 19 isolater. Den mikrobe som ble hyppigst isolert her var *E. coli*, med ti isolater identifisert. Fire candidaisolater fra urindyrkning ble funnet, av disse var tre *C. albicans* og ett *C. tropicalis*.

Resistens

Resistensmønster for noen utvalgte blodkulturisolater testet mot benzylpenicillin, aminoglykosider og meropenem er presentert i tabell 6. Blant disse 30 testede isolater var 20 sensitive for aminoglykosider. Det var åtte identifiserte isolater med *Enterococcus spp.* Av disse var fem isolater resistente, og to hadde intermediær følsomhet, for aminoglykosider. Dermed hadde 88% av de identifiserte enterokokkisolater nedsatt følsomhet for aminoglykosider. Ett *E. coli*- og to *Klebsiella spp.*-isolater var resistent for aminoglykosider, noe som gir henholdsvis 13% og 18% resistens. Det ble isolert fire ESBL-produserende stammer i blodkultur, av disse var to fra *E. coli*-isolater og to fra *K. pneumoniae*-isolater.

Ni av tolv (75%) resistensbestemte isolater med koagulasenegative stafylokokker var resistent for benzylpenicillin. Blant fire isolater med *S. aureus* var tre resistente og ett følsomt for benzylpenicillin. Tre av fire isolater med Viridans streptokokker var følsomme for benzylpenicillin, mens ett isolat hadde intermediær følsomhet.

Det ble identifisert totalt ett meropenemresistent isolat. Dette var et ESBL-produserende *K. pneumoniae*-isolat. Ingen infeksjoner med VRE eller MRSA ble identifisert.

Diskusjon

Denne undersøkelsen viser at ved hematologisk seksjon, UNN får ca. to av tre pasienter (91/138) med akutt leukemi og nøyttropen feber empirisk antibiotikabehandling etter norske retningslinjer. Blant disse var det 21% (n=19) som ble behandlet med ett regime, mens 24% (n=22) justerte behandlingen i løpet av de første tre døgn. Det ble ikke funnet signifikante forskjeller i hyppighet av endring mellom de initiale antibiotikaregimer vi sammenlignet ($p=0,067$).

Etterlevelse av de nasjonale retningslinjer

Andelen som startet opp med antibiotika i henhold til de norske retningslinjene samsvarer det som er funnet i en tidligere, norsk studie (10). Det er sannsynligvis flere årsaker som bidrar til at en tredel får oppstart med andre regimer. Det ene kan være at man velger andre antibiotika som følge av at man mistenker et infeksjonsfokus som antas å kreve et annet mikrobielt spekter, enn det de nasjonale retningslinjer tilbyr. Dette kan eksempelvis være ved mistenkt infeksjon fra CVK-spiss eller GI-tractus, og kan føre til at bruken, både av meropenem, piperacillin-tazobactam og andre regimer, blir høyere. Man kan argumentere for at dette er en svakhet ved de nasjonale retningslinjer. Hud og gastrointestinaltractus er blant de vanligste infeksjonsfokus, men likevel i liten grad dekket.

En annen årsak til oppstart med andre regimer kan være redusert toleranse for aminoglykosider (da oftest som følge av forhøyede kreatinverdier). Disse pasientene ble ikke ekskludert i vår datainnsamling og vil således kunne representere en andel av pasientene som har fått oppstart med øvrige regimer. Retningslinjene gir føringer for hvilke endringer redusert toleranse for aminoglykosider bør føre til. Ciprofloksacin, kombinert med benzylpenicillin eller klindamycin, anbefales som alternativ (8). Journalgjennomgangen gir inntrykk av at dette hyppigere fører til oppstart med enten tredje generasjons cefalosporiner, piperacillin-tazobactam eller meropenem. Dette inntrykket forsterkes også av resultatene våre, som viser at 26% har fått oppstart med enten meropenem eller penicillin med enzymhemmer, mens bare 8% har fått oppstart med andre regimer.

Overrapportering av penicillinallergi er et velkjent fenomen (30), og i blant kan dette være et argument uten hold i også for denne pasientgruppen. Dette gir grunn til å tro at en del pasienter får oppstart med andre, mer bredspektrede og resistensdrivende regimer som følge av en ikke-reell penicillinallergi.

Vi fant at to pasienter fikk justert sitt initiale regime på grunn av allergi eller bivirkning (tabell 3). I begge tilfellene var dette ved behandling med benzylpenicillin og gentamycin. Dette er lave tall og utøver ingen statistisk styrke. Likevel er færre bivirkninger og dårlig toleranse for særlig aminoglykosider et argument brukt i internasjonale studier som anbefaler monoterapi med betalaktamer som førstevalg. Dette er blant annet funnet i en Cochrane-oversikt fra 2013 (23). Det at en del journaler har mangelfull begrunnelse ved modifisering av regime kan representere bias, som gir for lavt antall som justerer regime på grunn av intoleranse i vårt utvalg.

Tidligere kolonisering med resistente mikrober synes også være en årsak som i blant fører til oppstart med andre regimer. I vår studie gjelder dette typisk de tilfeller hvor ESBL-produserende isolater har blitt identifisert (enten fra blodkultur eller urin) ved tidligere infeksjonsepisoder. En stor andel av de gramnegative, ESBL-produserende isolater er resistente mot aminoglykosider (17). Om man mistenker ESBL-produserende stamme som årsak til infeksjon er ikke benzylpenicillin og aminoglykosid et rasjonelt valg, og oftere vil det da behandles med andre regimer.

Respons på behandling

Hos de initialt behandlet med enten piperacillin-tazobactam eller meropenem var det henholdsvis 64% og 55% som hadde behov for justering, mot 79% hos de som fikk penicillin G kombinert med aminoglykosid og 73% hos de som fikk andre regimer. Denne forskjellen mellom regimene var ikke statistisk signifikant. Den statistiske styrke er lav i vårt relativt begrensede tallmateriale. Her var den også ytterligere svekket ved at to celler hadde forventet frekvens under fem ved analyse. Dette representerer usikkerhet ved funnet og gjør det vanskelig å generalisere. Heller ikke ved analyse hvor man ekskluderte «annet» gruppen, og dermed unngikk forventet frekvens under fem, ble det avdekket statistisk

signifikans. Tendensen er likevel at klinisk suksess forekommer sjeldnere for benzylpenicillin og gentamycin. Noe av forklaringen bak dette kan være vårt mikrobespekter, hvor koagulasenegative stafylokokker er identifisert som hyppigste mikrobe (se diskusjon «mikrobiologi og resistens»).

Våre tall for modifisering av regime samsvarer med det Torfoss et al. (19) har funnet. De fant at 24% av pasientene som initialt ble behandlet med penicillin G og aminoglykosid ikke hadde behov for justering i løpet av infeksjonsbehandlingen, mot vår studie som fant 21%. Torfoss et al. (19) diskuterer om en årsak til hyppigere justering ved valgt benzylpenicillin og gentamycin kan være at dette er mer indoktrinert som handlingsplan blant klinikerne. Tradisjonen i Norge har lenge vært justering til piperacillin-tazobactam eller tredjegerasjons cefalosporin og til sist meropenem ved mangelfull klinisk respons. Journalgjennomgangen gir inntrykk av at dette også kan være tilfelle for vårt utvalg. Behandlende kliniker kan ha hatt lavere terskel for endring ved oppstart av benzylpenicillin og aminoglykosid. Men det må også tas høyde for at det store behov for modifisering skyldes mangelfull infeksjonskontroll og uteblitt klinisk respons.

Tidligere norske studier (11) har vist at omtrent halvparten av de som mottar penicillin G og aminoglykosid som initial behandling ved febril nøytropeni krever justering. Sammenlignet med våre og Torfoss et al. (19) sine tall kan dette være uttrykk for at færre oppnår klinisk suksess ved bruk av penicillin G og aminoglykosid enn det som tidligere var tilfelle. Pasienter med nøytropen feber er en heterogen gruppe pasienter. En årsak til vårt funn av lavere andel med klinisk suksess kan også være at vårt utvalg pasienter trolig representerer de sykeste pasienter med nøytropen feber, grunnet svært intensiv kjemoterapi.

I overkant av en femdel av de som får benzylpenicillin og gentamycin som initial terapi unngår å bruke andre antibiotika, sett bort fra eventuell overgang til per oral antibiotika ved utskrivelse. Det at en betydelig andel fortsatt kommer i mål med de nasjonale retningslinjer er trolig viktig for å holde forekomsten av antibiotikaresistens i Norge lav også i fremtiden. Oppstart med penicillin G og aminoglykosid, for deretter å justere infeksjonsbehandling etter behov, kan gi lavere forbruk av mer bredspektrede regimer.

Endring av antibiotika gjøres hyppig for denne pasientgruppen, og i de fleste tilfeller endres antibiotikaregime flere ganger. Dette gjenspeiles i variasjonsbredden for antall antibiotika brukt. Vi fant at det brukes flest antibiotika i gruppen som behandles med benzylpenicillin og gentamycin som initialt regime. En vesentlig bidragsytende faktor og systematisk bias bak denne forskjellen vil naturligvis være at kombinasjonen penicillin G og gentamycin består av to antibiotika. Dette er det ikke tatt hensyn til i vår registrering. Likevel må det også tas høyde for at dårligere klinisk respons kan være bidragsytende. Bruk av flere antibiotika fører til at både pasient og mikrober eksponeres for flere midler med ulikt bakterielt spekter. Mange pasienter i vårt utvalg eksponeres følgelig for både de empiriske retningslinjer, samt andre bredspektrede regimer. Høyt forbruk av antibiotika er noe som blant annet vektlegges av NORM som resistensdrivende (17).

Vi fant at i omtrent én av seks tilfeller ble meropenem valgt som initialt regime og i nær en tredel av episodene velges dette som andrevalg. Det er også en andel pasienter som har fått dette enda lenger ut i infeksjonsforløpet, uten at dette ble registrert i vår datainnsamling. Bruken av de mest bredspektrede betalaktamer er dermed hyppig forekommende i vår studie, noe som er i tråd med funnene til Haug et al. (28). De nasjonale retningslinjer i Norge er ansett å være gunstige blant annet med hensyn på å hindre utvikling av resistens hos gramnegative tarmbakterier. Som beskrevet innledningsvis er det økende andel av disse mikrobenes som har nedsatt følsomhet for blant annet aminoglykosider. En årsak til dette kan være nettopp økende bruk av bredspektrede betalaktamer.

Torfoss et al. (19) har, i likhet med oss, funnet at omtrent halvparten av de som startet med meropenem ikke har behov for modifikasjon av regime i løpet av infeksjonsbehandlingen. Dette er omtrent det samme som også er funnet i internasjonale studier hvor karbapenemer er brukt (20). Vi finner også at ved oppstart med meropenem brukes det færrest antibiotika. Tendensen er i tillegg at dette gir kortest varighet av infeksjonsbehandling og det er ingen rapporter om bivirkning eller dårlig toleranse som årsak til endring, til tross for at pseudomembranøs kolitt er en hyppig forekommende bivirkning (21). Den hyppige bruk av meropenem strider med de nasjonale retningslinjer. Blant årsaker til at man likevel tyr til meropenem kan være at dette ansees tryggere og ofte gir mindre kompliserte forløp.

De som i vår studie ble behandlet med kun ett antibiotikaregime hadde signifikant kortere varighet av infeksjonsbehandlingen, sammenlignet med de som hadde behov for modifisering. En naturlig årsak til dette kan være at dette representerer relativt ukompliserte infeksjonsforløp, hvor det tidlig oppnås infeksjonskontroll. En annen årsak kan i noen tilfeller være at feber har annen etiologi enn infeksjon. Fordi man er liberal med oppstart av antibiotika hos nøytropene pasienter, kan det være at noen har fått kortvarig antibiotikabehandling for annen årsak til febrilia.

Det var 29 døde pasienter i vårt utvalg, hvorav 13 hadde infeksjon oppgitt som dødsårsak. Med hensyn til å si noe om forskjeller i dødelighet for de ulike regimer vi sammenlignet, er ikke våre tall godt egnet. Dette var heller ikke et mål for oppgaven. Vi registrerte første nøytropene infeksjon pr. nøytropene periode, og har dermed ikke registrert flere av de nøytropene infeksjoner hos pasienter som gjennomgår langvarig beinmargssvikt og ikke regenerer beinmargsfunksjon. Vi fant likevel en dødelighet av nøytropen feber på nær 8% for det totale antall nøytropene infeksjoner. Av disse er det en del som har aktiv kreftsykdom og det er i blant usikkert hvor stor betydning infeksjonen har hatt. Det er likevel klart at nøytropen feber i aller høyeste grad er en livstruende tilstand som krever effektiv, empirisk antibiotikabehandling.

Begrunnelse for endringer

Begrunnelse for endring av antibiotika, som fremgår av tabell 3, viser at den er tilnærmet den samme for de ulike regimer. Persisterende/økende feber er vanligste årsak, også for de som bytter før 72 timer.

Det anbefales at man venter minst 72 timer før man evaluerer valgt antibiotikaterapi (29). Likevel ser vi at modifisering før 72 timer skjer relativt hyppig i vårt utvalg og oftest er begrunnelsen persisterende feber. Arbeidet med datainnsamlingen gir inntrykk av at pasienter som er høyfebrile og eksempelvis hemodynamisk ustabile eller har behov for ventilasjonsstøtte, ofte får rask modifikasjon av antibiotikaregime. Klinisk forverring kan være som følge av flere årsaker, deriblant uttrykk for manglende infeksjonskontroll.

Modifisering av antibakteriell terapi vil da ofte være et enkelt tiltak. Det er likevel slik at ved å modifisere før 72 timer har man i liten grad tatt høyde for at det initiale regime har effekt.

Antibiotika ble byttet oftere i de tilfeller hvor det var oppvekst i blodkultur. Ved oppstart etter de nasjonale retningslinjer vil typiske endringer da være tillegg av metronidazole, justering til betalaktamasestabilt penicillin eller tillegg av vankomycin. Dette typisk som følge av anaerob infeksjon eller infeksjon med gule-/ hvite stafylokokker eller enterokokker. Dette tyder på at man ofte justerer behandling etter mikrobiologisk diagnostikk og etter at resistensbestemmelse foreligger. Vi fant også at positiv blodkultur førte til at det ble brukt flere antibiotika. Dette passer også godt med mikrobiologisk justering ved identifisert mikrobe. Men dette kan også ses på som argumentasjon for at de nasjonale retningslinjer i for liten grad dekker de mikrober som utgjør dagens mikrobiologiske spekter ved nøytropen feber.

Vi fant ikke forskjeller mellom de ulike antibiotikaregimer m.h.t hyppighet av oppvekst i blodkultur (tabell 5). Dette er som forventet, gitt at blodkultur tas før oppstart antibiotikabehandling. Sekundærinfeksjoner, som uttrykk for behandlingssvikt, er registrert, men her forblir våre tall for små til å kunne si noe om forskjeller mellom de ulike regimene.

Alder og antibiotika

Vi fant at med økende alder ble det brukt flere antibiotika og at alder viser en nær signifikant positiv korrelasjon med varighet av antibiotikabehandling. Det er kjent at med økende alder avtar immunresponsen (31). Det vil også være rimelig å anta at eldre pasienter har mer komorbiditet og redusert organfunksjon sammenlignet med yngre. Dette kan føre til at eldre pasienter er utsatt for mer kompliserte infeksjonsforløp, som krever flere antibiotika for å oppnå infeksjonskontroll. Økende alder er også anerkjent som risikofaktor for alvorlig nøytropeni (5).

Kreftoverlevelsen er dårligere hos eldre pasienter (3). Dette kan også være en faktor som fører til at infeksjonsforløpene blir mer kompliserte, ved at eldre pasienter sannsynligvis er sykere som følge av grunnlidelsen. En ytterligere årsak til bruk av flere antibiotika med

økende alder kan være at vårt utvalg inkluderer relativt mange pasienter med høy alder som gis behandling med kurativ intensjon. Med svekket immunrespons og redusert organfunksjon er man dårligere rustet til å håndtere den intensive kjemoterapi.

Mikrobiologi og resistens

Vi fant 62 mikrobiologiske isolater fra 44 bakteriemiepisoder. 32% i vårt utvalg har påvist bakteriemi. Fire gramnegative isolater var ESBL-produserende. Ingen VRE eller MRSA ble funnet.

Vårt mikrobepespekter, som fremgår av tabell 4, har omtrent lik fordeling av grampositive og gramnegative agens. To isolater fungemi ble identifisert. Dette samsvarer med det som er funnet i to tidligere, norske studier (10, 13).

I vårt utvalg har vi totalt 19 isolater med *E. coli* og *Klebsiella spp.* fra blodkultur, hvorav fire er ESBL-produserende. Tre av disse isolatene er identifiserte som resistente mot aminoglykosider og ett er i tillegg resistent mot meropenem. De norske retningslinjer for behandling av nøytropen feber baserer seg i stor grad på syv studier, og blant disse finner vi studiene publisert av Hammerstrøm et al. (13) og Sigurdardottir et al. (10). Disse studiene kartlegger mikrobiologien ved nøytropen feber i tidsrommet fra 1995 til 2005. I begge studiene er forekomst av aminoglykosidresistente gramnegative tarmbakterier så godt som fraværende. Dette blir ansett som et viktig argument for at vi skal kunne beholde vårt empirisk regime. Heller ikke i Torfoss et al. sin randomiserte, kontrollerte studie, publisert i 2017 (19), hvor data ble innsamlet mellom 2006 og 2011, var noen av isolatene behandlet med benzylpenicillin og gentamycin resistente for aminoglykosider. Torfoss et al. (11) sin oversiktsartikkel publisert i 2012 anser en mikrobiologi med aminoglykosidfølsomme gramnegative enterobakterier sentralt for å beholde det empiriske regime.

NORM-rapporten fra 2017 (17) viser at forekomst av gentamycinresistente *E. coli* er nær doblet siden 2011 og er åtte ganger større en ved årtusenskiftet. Vår studie, som i motsetning til NORM-rapporten, kun omfatter nøytropen feber, viser en aminoglykosidresistens på nær 16% totalt blant isolatene med *E. coli* og *Klebsiella spp.* I

behandling av nøytropen feber må det tas i betraktning at vi har hatt økende forekomst av aminoglykosidresistens blant disse mikrobene, i tillegg til at studiene som ligger til grunn for retningslinjene, ble publisert.

I vårt materiale var koagulasenegative stafylokokker hyppigste mikrober isolert. Vi ekskluderte tilfeller hvor forurensning var sannsynlig, slik at sjansen for overestimert anses liten. Likevel fant vi høyere andel KNS enn det som tidligere er funnet (10, 13). Blant de resistensbestemte isolater var 75% penicillinresistente. KNS er som oftest meticillinresistente, noe som innebærer at de er resistente mot alle betalaktamantibiotika. De vil da også ofte være resistente mot blant annet aminoglykosider. Infeksjoner med KNS er dermed i liten grad dekket ved bruk av de norske retningslinjer (32). Behandlingsalternativet ved mistenkt infeksjon med KNS er ofte glykopeptidantibiotika. Dette er ikke en del av de norske retningslinjer for behandling av febril nøytropeni, men likevel en hyppig, påkrevd modifikasjon. Årsaken til at det er ønskelig å unngå innføring av eksempelvis vankomycin i det norske regime er at da vil trolig forekomst av vankomycinresistente enterokokker øke (33).

Andelen *Enterococcus spp.* som årsak til nøytropen feber ser ut til å være økende (13). Vi har i vår studie funnet åtte isolater (13%), hvorav syv har nedsatt følsomhet for gentamycin. Syv av våre isolater utgjøres av *E. faecium*, mens ett er *E. faecalis*. *E. faecium* er, sammen med *S. epidermidis*, hyppigste grampositive mikrober isolert. Høy andel *E. faecium* gir grunn til bekymring, fordi disse har vært assosiert med høy dødelighet og har høy forekomst av både ampicillin- og aminoglykosidresistens (13, 17). Tre av de identifiserte isolatene med *E. faecium* er fra polymikrobielle isolater, noe som er tilsvarende funnet i Hammerstrøm et al. sin studie (13).

Vi har funnet fire isolater med Viridans streptokokker, hvorav tre var følsomme for benzylpenicillin, mens ett isolat hadde intermediær følsomhet. Følsomme streptokokker er også ansett som en viktig forutsetning for at man skal kunne stole på benzylpenicillin og gentamycin som regime (11).

Det var ønskelig å gjøre en kartlegging av mikrobefunn både fra urin og andre steder i utforming av denne oppgaven. I mer enn to tredeler av infeksjonene i vårt utvalg har man ikke funn i blodkultur, og da blir også øvrig mikrobiologisk diagnostikk veiledende for behandling. Blant relativt hyppig forekommende agens, både fra urin og andre steder, finner en candidaisolater. Dette gjenspeiles i hyppig bruk av antimykotika ved behandling av nøytropen feber. I vår studie er det ikke skilt på om antimykotika er gitt per os eller intravenøst. Fungemi er sjelden, men lokale soppinfeksjoner forekommer relativt hyppig hos disse pasientene. Dette er trolig en viktig årsak til at antimykotika brukes hyppig ved behandling av febril nøytropeni. Tillegg av antimykotika vil også være et enkelt tiltak som kan iverksettes raskt i de tilfeller hvor pasienter gjennomgår klinisk forverring. Dette kan også være noe av bakgrunnen for hyppig bruk av antimykotika.

Våre nasjonale retningslinjer – fortsatt å anse som trygge?

Mengde antibiotika brukt, varighet av behandling, hyppighet av endring og det brede mikrobiologiske spekter tilsier at nøytropen feber ikke er en enkel tilstand å lage et empirisk regime for. Et viktig argument for å beholde vårt empiriske regime er fortsatt at en andel kommer i mål med infeksjonsbehandlingen, uten behov for modifisering. Men denne andelen ser ut til å ha blitt mindre sammenlignet med tidligere. Et viktig spørsmål forblir dermed om denne andelen fortsatt er stor nok til å veie opp for de som nå behandles med både det norske regimet, samt andre bredspektrede regimer.

Det kan diskuteres hvorvidt modifisering av antibiotika er det beste mål på om antibiotikabehandlingen har vært suksessfull. Om det ikke er forskjeller i dødelighet mellom de ulike regimer, kan fremtidig bruk av de norske retningslinjer bidra til å redusere bruk av bredspektrede betalaktamer. Torfoss et al. (19) diskuterer også dette, men deres funn stiller store spørsmålstegn ved om det norske regimet kan gi høyere dødelighet sammenlignet med bruk av meropenem.

Mikrobespekteret viser at det trolig er viktig at man har dekning for koagulasenegative stafylokokker, gramnegative staver, enterokokker og viridans streptokokker ved empirisk behandling av nøytropen feber. De nasjonale retningslinjer baseres på studier som

understreker viktigheten av nettopp følsomme gramnegative enterobakterier og penicillinfølsomme streptokokker (11). Det er vanskelig å se for seg et regime med dekning for alle relevante mikrober, men det er grunn til å stille spørsmål ved om økningen i resistens og ESBL-produksjon hos de gramnegative staver, økende hyppighet av enterokokkbakteriemi (særlig *E. faecium*) og høy andel resistente koagulasenegative stafylokokker er grunnlag for å vurdere om empirisk behandling med benzylpenicillin og gentamycin fortsatt er å anse som trygt nok.

Benzylpenicillin er ikke et godt egnet antibiotikum ved gramnegative infeksjoner, som nær halvparten av pasientene hadde. Når da i tillegg tre firedeler av de resistensbestemte koagulasenegative- og gule stafylokokkisolater er penicillinresistente og vi har en relativt høy andel enterokokkbakteriemi, er det kun en liten andel pasienter som har infeksjon med mikrober hvor vi kan forvente effekt av benzylpenicillin. Disse funnene harmonerer også med det Hammerstrøm et al. viste i 2008 (13). Vi har ikke identifisert isolater med penicillinresistente viridans streptokokker, noe som forblir et viktig argument for å beholde penicillin G som del av det empiriske regime.

Styrker og svakheter ved studien

Denne rapporten har en del klare begrensninger. Den omhandler få pasienter, noe som gjør det vanskelig å generalisere fordi den statistiske styrke blir liten. Det forblir en vesentlig sjans for at forskjellene mellom gruppene bunner i tilfeldigheter. Det er også slik at et retrospektivt studiedesign med tidvis mangelfulle data øker sjansen for bias. Det er kun hovedforfatter av denne rapporten som har gjennomgått journalene. Ved mangelfulle opplysninger i journal forblir noen registreringer delvis skjønnsmessige. Dette gjelder særlig vedrørende begrunnelse for endring av antibiotika, noe som blant annet kan gi falsk høy registrering av feber som begrunnelse for endring.

Denne rapporten har ikke gode data vedrørende forskjeller i dødelighet for de ulike regimer. Av hensyn til oppgavens omfang ble kun den første nøytropene infeksjon pr. nøytropene periode inkludert. I de tilfeller hvor pasienter dør i nøytropen infeksjon, er det gjerne etter langvarig beinmargssvikt som følge av aggressiv grunnlidelse, komorbiditet og etter mange

nøytropene infeksjoner. Denne oppgaven tar i liten grad hensyn til dette og kan derfor ikke brukes til å si noe om forskjeller i dødelighet ved de ulike regimer.

Noe som anses som en styrke ved vår studie er konsistens med resultater fra en del andre studier. En annen styrke ved studien er at vår populasjon anses som godt representative for pasientgruppen «nøytropen feber». Vi har sannsynligvis også inkludert alle pasienter behandlet for akutt leukemi ved hematologisk seksjon, UNN i det angitte tidsrom for denne studien.

Konklusjon og implikasjoner

Vi fant at omtrent to av tre fikk antibiotika som angitt i de nasjonale retningslinjene. Det var ikke statistisk signifikante forskjeller i hyppighet av antibiotikaendring for de regimer vi sammenlignet. Vel en femdel som behandles etter de nasjonale retningslinjene endrer ikke antibiotika i løpet av infeksjonsperioden. Dette er antagelig viktig for å forhindre videre resistensutvikling. Vi fant at ved bruk av penicillin G og gentamycin ble det brukt flest antibiotika, uten at vi tok høyde for at dette regimet består av to antibiotika. Begrunnelse for endringer av antibiotika og varighet av behandling var tilsvarende for de regimer vi sammenlignet.

Sammenlignet med tidligere norske studier på pasienter med nøytropen feber ser vi økning i andelen resistente gramnegative enterobakterier og høy andel av både koagulasenegative stafylokokker og enterokokkbakteriemi. Tendensen er også at penicillin G og aminoglykosid må modifieres hyppigere enn det som ble sett tidligere og hyppigere enn øvrige regimer vi sammenlignet med. Dette gir grunnlag for å stille spørsmål ved om penicillin G kombinert med aminoglykosid fortsatt er å anse som et *trygt nok* empirisk regime ved nøytropen feber. Denne pasientgruppen gjennomgår alvorlige og livstruende infeksjoner. Nøye overvåkning av mikrobiologien vil være vesentlig i fremtiden for å kunne forsvare bruk av våre nåværende retningslinjer. Ytterligere forskning, særlig hva gjelder forskjeller i dødelighet mellom de ulike regimer, anses som nødvendig.

Referanser

1. Stentoft J, Bjerrum O. Leukæmi og maligne lymfomer. In: Baslund B, Feldt-Rasmussen U, Kastrup J, Sørensen P, editors. Medicin. 2. ed. København: FADL`S forlag; 2016. p. 692-702.
2. Kapittel 1: Introduksjon til pakkeforløp for akutt leukemi. I: Pakkeforløp for akutt leukemi (internett). Oslo: Helsedirektoratet; 2015 [updated 2016 20.06; cited 2019 28.03]. Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/pakkeforlop/akutt-leukemi>.
3. Gedde-Dahl T, Tjønnfjord G. Leukemi (internett): Oncolex. Oslo Universitetssykehus; 2013 [updated 2013 06.05; cited 2019 28.03]. Available from: <http://oncolex.no/Leukemi/Bakgrunn/Prognose>.
4. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer. Oslo: Helsedirektoratet; 2018. IS-2746. Syvende utgave. Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/tema/kreft/maligne-blodsykdommer>.
5. Crawford J, Dale DC, Lyman GH. Chemotherapy-induced neutropenia: risks, consequences, and new directions for its management. *Cancer*. 2004;100(2):228-37.
6. Parham P. The immune system. 4. ed. New York: Garland Science, Taylor & Francis Group, LLC; 2015.
7. Schwartzberg L. Neutropenia: etiology and pathogenesis. *Clinical cornerstone*. 2006;8 Suppl 5:S5-11.
8. Kapittel 3: Febril nøytropeni. I: Nasjonal faglig retningslinje for bruk av antibiotika i sykehus (internett). Oslo: Helsedirektoratet; 2016 [updated 2018 08.01; cited 2019 30.04]. Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/antibiotika-i-sykehus/febril-noytropeni>.
9. Pasikhova Y, Ludlow S, Baluch A. Fever in Patients With Cancer. *Cancer Control*. 2017;24(2):193-7.
10. Sigurdardottir K, Digranes A, Harthug S, Nesthus I, Tangen JM, Dybdahl B, et al. A multi-centre prospective study of febrile neutropenia in Norway: microbiological findings and antimicrobial susceptibility. *Scand J Infect Dis*. 2005;37(6-7):455-64.

11. Torfoss D, Hoiby EA, Holte H, Kvaloy S. The Norwegian experience with penicillin G plus an aminoglycoside as initial empiric therapy in febrile neutropenia; a review. *Acta Oncol.* 2012;51(4):433-40.
12. Stabell N, Nordal E, Stensvold E, Gammelsrud KW, Lund B, Taxt A, et al. Febrile neutropenia in children with cancer: a retrospective Norwegian multicentre study of clinical and microbiological outcome. *Scand J Infect Dis.* 2008;40(4):301-7.
13. Hammerstrom J, Roym AL, Gran FW. Bacteremia in hematological malignant disorders. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2008;128(15):1655-9.
14. Sykes R. The 2009 Garrod lecture: the evolution of antimicrobial resistance: a Darwinian perspective. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65(9):1842-52.
15. Astrup E, Elstrøm P, Eriksen H, Kacelnik O, Litleskare. I. Antibiotikaresistens (internett). Oslo: Folkehelseinstituttet; 2014 [updated 2017 14.11; cited 2019 27.04]. Available from: <https://www.fhi.no/nettpub/hin/smitte/resistens/>.
16. NORM/NORM-VET 2016. Usage of Antimicrobial Agents and Occurrence of Antimicrobial Resistance in Norway. Tromsø / Oslo 2017. ISSN:1502-2307 (print) / 1890-9965 (electronic). Available from: www.vetinst.no, or www.antibiotikaresistens.no.
17. NORM/NORM-VET 2017. Usage of Antimicrobial Agents and Occurrence of Antimicrobial Resistance in Norway. Tromsø / Oslo 2018. ISSN:1502-2307 (print) / 1890-9965 (electronic). Available from: www.vetinst.no, or www.antibiotikaresistens.no.
18. Torfoss D, Hoiby EA, Tangen JM, Holte H, Bo K, Meyer P, et al. Tobramycin once versus three times daily, given with penicillin G, to febrile neutropenic cancer patients in Norway: a prospective, randomized, multicentre trial. *J Antimicrob Chemother.* 2007;59(4):711-7.
19. Torfoss D, Fladhagen T, Holte H, Brinch L, Schjesvold FH, Floisand Y, et al. Benzylpenicillin plus an aminoglycoside versus meropenem in neutropenic lymphoma and leukaemia patients with a suspected bacterial infection: a randomized, controlled trial. *Clin Microbiol Infect.* 2017;23(3):179-87.
20. Cometta A, Calandra T, Gaya H, Zinner SH, de Bock R, Del Favero A, et al. Monotherapy with meropenem versus combination therapy with ceftazidime plus amikacin as empiric therapy for fever in granulocytopenic patients with cancer. The International Antimicrobial Therapy Cooperative Group of the European Organization for Research and

Treatment of Cancer and the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto Infection Program. *Antimicrob Agents Chemother.* 1996;40(5):1108-15.

21. Paul M, Yahav D, Fraser A, Leibovici L. Empirical antibiotic monotherapy for febrile neutropenia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother.* 2006;57(2):176-89.
22. Klastersky J. Empirical antibiotic therapy in neutropenic cancer patients. *Eur J Cancer.* 1993;29A Suppl 1:S6-10.
23. Paul M, Dickstein Y, Schlesinger A, Grozinsky-Glasberg S, Soares-Weiser K, Leibovici L. Beta-lactam versus beta-lactam-aminoglycoside combination therapy in cancer patients with neutropenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013(6):CD003038.
24. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis.* 2011;52(4):e56-93.
25. Tam CS, O'Reilly M, Andresen D, Lingaratnam S, Kelly A, Burbury K, et al. Use of empiric antimicrobial therapy in neutropenic fever. Australian Consensus Guidelines 2011 Steering Committee. *Intern Med J.* 2011;41(1b):90-101.
26. Vander Stichele RH, Elseviers MM, Ferech M, Blot S, Goossens H, European Surveillance of Antibiotic Consumption Project G. Hospital consumption of antibiotics in 15 European countries: results of the ESAC Retrospective Data Collection (1997-2002). *J Antimicrob Chemother.* 2006;58(1):159-67.
27. de Man P, Verhoeven BA, Verbrugh HA, Vos MC, van den Anker JN. An antibiotic policy to prevent emergence of resistant bacilli. *Lancet.* 2000;355(9208):973-8.
28. Haug JB, Berild D, Walberg M, Reikvam A. Increased antibiotic use in Norwegian hospitals despite a low antibiotic resistance rate. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66(11):2643-6.
29. Feld R, Paesmans M, Freifeld AG, Klastersky J, Pizzo PA, Rolston KV, et al. Methodology for clinical trials involving patients with cancer who have febrile neutropenia: updated guidelines of the Immunocompromised Host Society/Multinational Association for Supportive Care in Cancer, with emphasis on outpatient studies. *Clin Infect Dis.* 2002;35(12):1463-8.

30. Berild D. Penicillinallergi. I: Nasjonale faglige retningslinjer for antibiotikabruk i primærhelsetjenesten (internett). 2016 [updated 2016 10.03; cited 2019 08.04]. Ed. 2.1.

Available from:

<http://www.antibiotikaiallmennpraksis.no/index.php?action=showtopic&topic=pJHa548e&highlight=true>.

31. Liang SY. Sepsis and Other Infectious Disease Emergencies in the Elderly. *Emerg Med Clin North Am.* 2016;34(3):501-22.

32. Granslo H, Gammelsrud KW, Fredheim EA, Flaegstad T, Klingenberg C. Coagulase-negative staphylococci--biofilm and antibiotic resistance. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2008;128(23):2746-9.

33. Goossens H, Jabes D, Rossi R, Lammens C, Privitera G, Courvalin P. European survey of vancomycin-resistant enterococci in at-risk hospital wards and in vitro susceptibility testing of ramoplanin against these isolates. *J Antimicrob Chemother.* 2003;51 Suppl 3:iii5-12.

Tabeller

Tabell 1. Pasientkarakteristika og demografiske variabler hos pasienter med akutt leukemi og nøytropen feber behandlet ved Universitetssykehuset Nord-Norge HF i perioden 01.01.2012 og 01.07.2018.

	Akutt myelogen leukemi *	Akutt lymfoblastisk leukemi	Total
Totalt (n)	42	9	51
Menn (n)	24	6	30
Kvinner (n)	18	3	21
Alder (år i gjennomsnitt)	58	42	55
Stamcelletransplantasjon (n)	9	4	13
Død av alle årsaker (n)	25	4	29
Død av infeksjon (n)	10	3	13

* Inkludert blandet fenotype (n=1)

Tabell 2. Krysstabell for sammenhengen mellom valgt antibiotika og endring av antibiotika, hos pasienter med akutt leukemi og nøytropen feber ved Universitetssykehuset Nord-Norge HF i perioden 01.01.2012 til 01.07.2018.

Valgt antibiotika initialt	Bytte av antibiotika			Total n (%)
	JA, < 72t n (%)*	JA, ≥ 72t n (%)*	NEI n (%)*	
Penicillin G og gentamycin	22 (24%)	50 (55%)	19 (21%)	91 (100%)
Piperacillin-tazobactam	4 (29%)	5 (36%)	5 (36%)	14 (100%)
Meropenem	4 (18%)	8 (36%)	10 (45%)	22 (100%)
Andre	3 (27%)	5 (45%)	3 (27%)	11 (100%)
Total	33 (24%)	68 (49%)	37 (27%)	138 (100%)

* = % rundet av til nærmeste hele tall

Tabell 3. Frekvens og begrunnelse for endring av antibiotika fra initialt valgt regime hos pasienter med akutt leukemi og nøytropen feber ved Universitetssykehuset Nord-Norge HF i perioden 01.01.2012 til 01.07.2018. Ikke skille på når antibiotikaendring har skjedd.

		Begrunnelse for endring av valgt antibiotikaregime						
Valgt antibiotika initialt		Persisterende feber n (%)*	Resistent mikrobe n (%)*	Mikrobiologisk årsak, justering n (%)*	Bivirkning n (%)*	Andre årsaker n (%)*	Byttet ikke n (%)*	Total n (%)
	Penicillin G + gentamycin	48 (53%)	5 (5%)	17 (19%)	2 (2%)	0	19 (21%)	91 (100%)
	Piperacillin-tazobactam	6 (43%)	0	2 (14%)	0	1 (7%)	5 (36%)	14 (100%)
	Meropenem	9 (41%)	0	3 (14%)	0	0	10 (45%)	22 (100%)
	Andre	8 (73%)	0	0	0	0	3 (27%)	11 (100%)
	Total	71 (51%)	5 (4%)	22 (16%)	2 (1%)	1 (1%)	37 (27%)	138 (100%)

* = % rundet av til nærmeste hele tall

Tabell 4. Type mikrober (n) ved hhv. mono- og polymikrobiell bakteriemi hos pasienter med akutt leukemi og nøytropen feber ved Universitetssykehuset Nord-Norge HF i perioden 01.01.2012 og 01.07.2018.

MIKROBE I BLODKULTUR	MONOMIKROBIELL OPPVEKST	POLYMIKROBIELL OPPVEKST	TOTALT ANTALL ISOLATER
<u>GRAMNEGATIVE</u>	<u>20</u>	<u>7</u>	<u>27</u>
<i>Escheriachi coli</i>	6	2	8
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	6	2	8
<i>Klebsiella oxytoca</i>	2	1	3
<i>Enterobacter cloacae</i>	3	-	3
<i>Bacteroides caccae</i>	1	-	1
<i>Haemophilus influenza</i>	1	-	1
<i>Ochrobactrum intermedium</i>	1	-	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	-	1	1
<i>Stenotropomonas maltophilia</i>	-	1	1
<u>GRAMPOSITIVE</u>	<u>25</u>	<u>8</u>	<u>33</u>
<i>Enterococcus faecium</i>	4	3	7
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	7	-	7
<i>Staphylococcus hemolyticus</i>	4	1	5
<i>Staphylococcus aureus</i>	3	1	4
<i>Staphylococcus hominis</i>	2	-	2
<i>Streptococcus mitis</i>	2	-	2
<i>Streptococcus salivarius</i>	2	-	2
<i>Streptococcus gordinii</i>	-	1	1
<i>Clostridium perfringens</i>	-	1	1
<i>Clostridium ramosum</i>	1	-	1
<i>Enterococcus faecalis</i>	-	1	1
<u>SOPP</u>	<u>1</u>	<u>1</u>	<u>2</u>
<i>Candida dublinensis</i>	1	-	1
<i>Candida tropicalis</i>	-	1	1
	<u>46</u>	<u>16</u>	<u>62</u>

Tabell 5. Frekvenstabell for sammenhengen mellom vekst i blodkultur (både før og etter innsatt antibiotika) og valgt antibiotika hos pasienter med akutt leukemi og nøytropen feber ved Universitetssykehuset Nord-Norge HF mellom 01.01.2012 og 01.07.2018.

VALGT ANTIBIOTIKA INITIALT	VEKST I BLODKULTUR		TOTAL n (%)
	JA n (%) *	NEI n (%) *	
Benzylpenicillin + gentamycin	30 (33%)	61 (67%)	91 (100%)
Piperacillin-tazobactam	4 (29%)	10 (71%)	14 (100%)
Meropenem	5 (23%)	17 (77%)	22 (100%)
Andre	5 (45%)	6 (55%)	11 (100%)
Total	44 (32%)	94 (68%)	138 (100%)

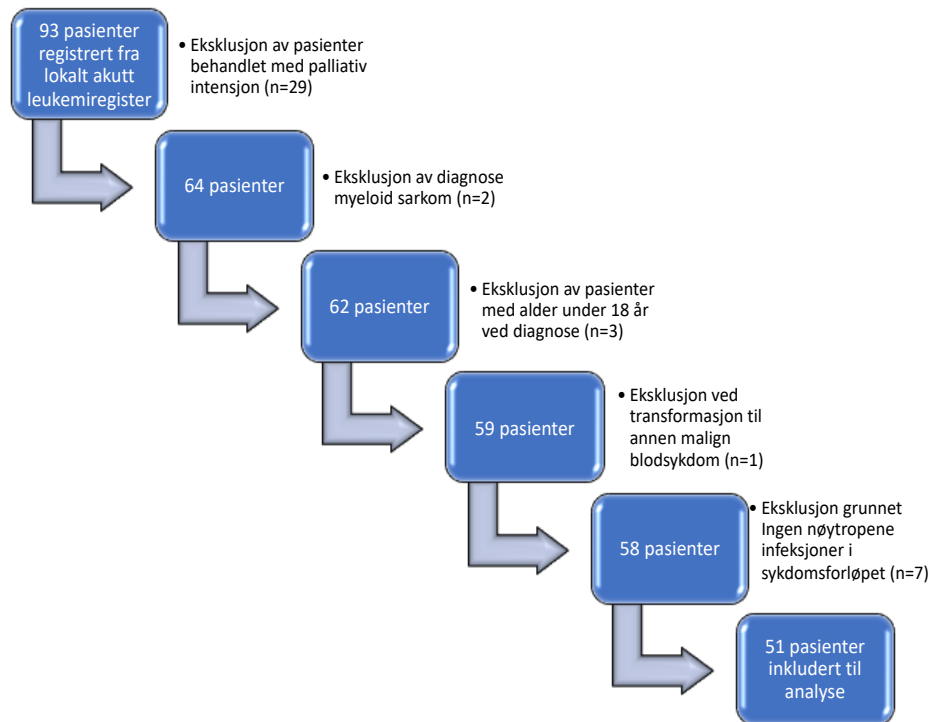
* = % rundet av til nærmeste hele tall

Tabell 6. Mikrobefølsomhet (n) for blodkulturisolater for utvalgte mikrober og antibiotika hos pasienter med akutt leukemi og nøytropen feber ved Universitetssykehuset Nord-Norge HF i perioden 01.01.2012 til 01.07.2018. Ikke alle isolater identifisert er testet mot de aktuelle antibiotika.

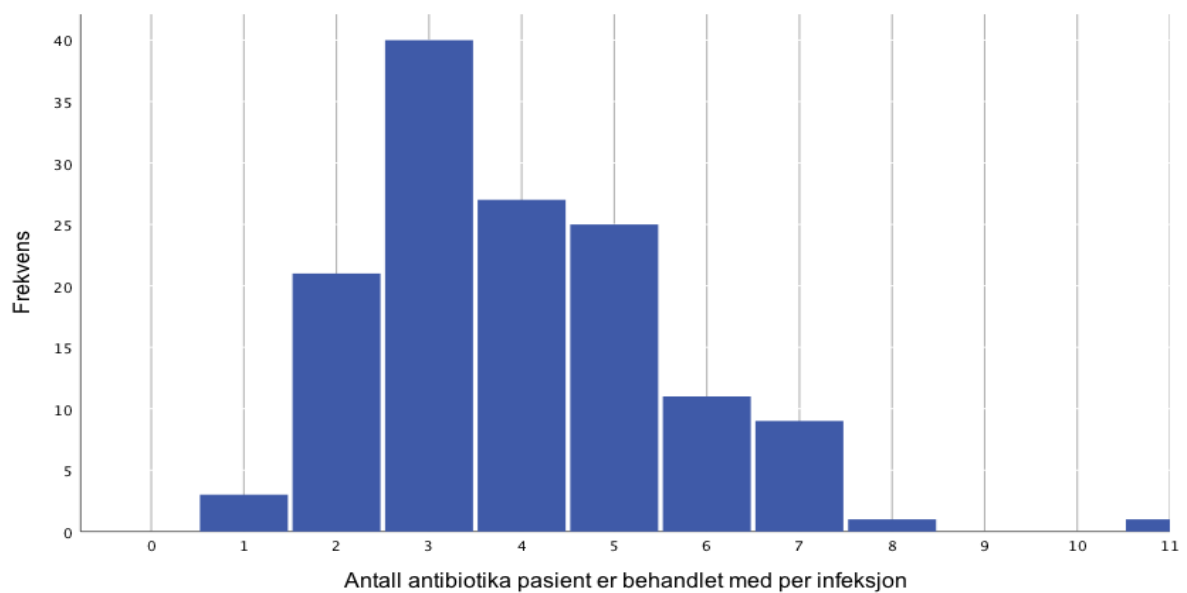
Aminoglykosidfølsomhet				
Mikrobe	Sensitiv	Intermediær	Resistent	Resistentbestemte isolater (n)
<i>Escherichia coli</i>	7	-	1	8
<i>Klebsiella spp.</i>	9	-	2	11
<i>Enterobacter cloacae</i>	3	-	-	3
<i>Enterococcus spp.</i>	1	2	5	8
Benzylpenicillinfølsomhet				
Mikrobe	Sensitiv	Intermediær	Resistent	
<i>Koagulasenegative stafylokokker</i>	3	-	9	12
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	-	3	4
<i>Viridans streptokokker</i>	3	1	-	4
Meropenemfølsomhet				
Mikrobe	Sensitiv	Intermediær	Resistent	
<i>Enterococcus spp.</i>	2	-	-	6
<i>Escherichia coli</i>	8	-	-	8
<i>Klebsiella spp.</i>	10	-	1	11

Figurer

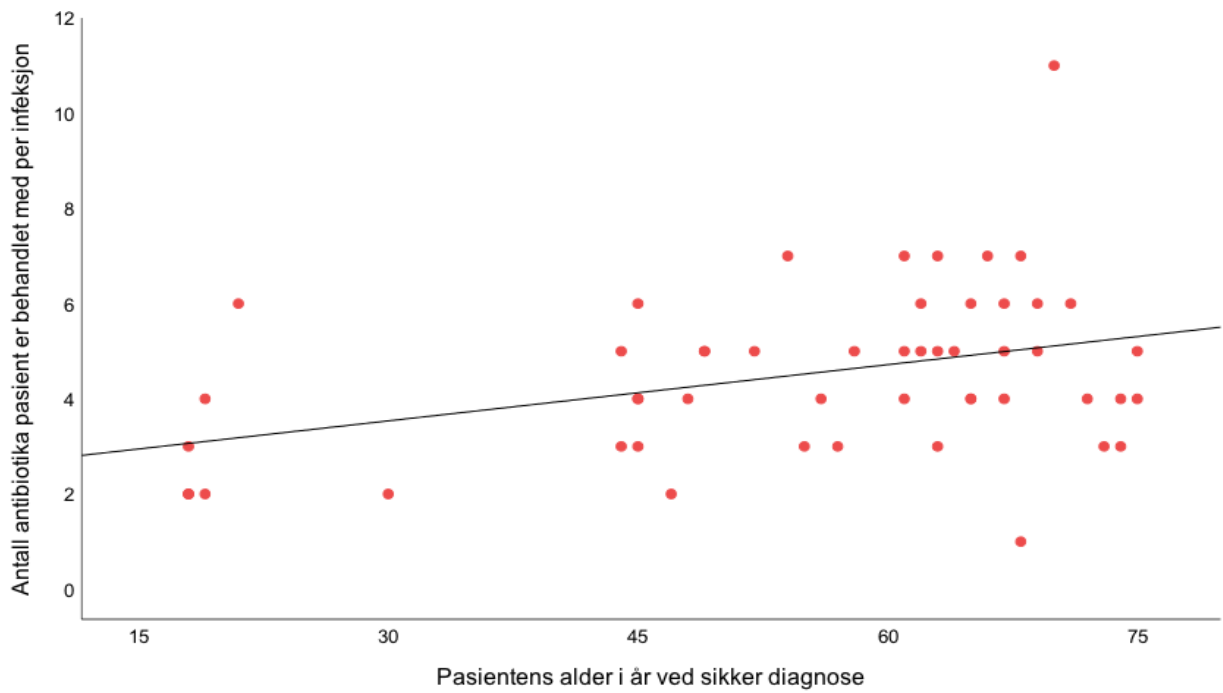
Figur 1. Flytskjema som viser seleksjon av studiepopulasjon, blant pasienter med akutt leukemi behandlet ved Universitetssykehuset Nord-Norge HF i perioden 01.01.2012 og 01.07.2018.



Figur 2. Antall antibiotika brukt (n) i behandling av febril nøytropeni hos pasienter med akutt leukemi ved Universitetssykehuset Nord-Norge HF i perioden 01.01.2012 til 01.07.2018.



Figur 3. Sammenheng mellom pasientens alder og antall antibiotika brukt ved nøytropen feber hos pasienter med akutt leukemi behandlet ved Universitetssykehuset Nord-Norge HF i perioden 01.01.2012 til 01.07.2018



Sammendrag av kunnskapsevaluering

I. "The Norwegian experience with penicillin G plus an aminoglycoside as initial empiric therapy in febrile neutropenia; a review"

Referanse: Dag Torfoss, Ernst Arne Høyby, Harald Holte & Stein Kvaløy (2012) The Norwegian experience with penicillin G plus an aminoglycoside as initial empiric therapy in febrile neutropenia; a review, Acta Oncologica, 51:4, 433-440, DOI: 10.3109/0284186X.2011.633931		Studiedesign: Oversiktsartikkel	
		Dokumentasjonsnivå	Ib
		GRADE	Høy
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste
<p>Nasjonale retningslinjer i Norge anbefaler penicillin G kombinert med et aminoglykosid som empirisk behandling ved nøyotropen feber. Hensikten med denne studie er å evaluere evidensen bak denne anbefalingen.</p>	<p>Litteratursøk i Medline og EMBASE med søketermer som «penicillin», «aminoglykosider» og «febril nøyotropeni» identifiserte 7 norske studier. Ekspertene på området kjenner ikke til andre relevante studier.</p> <p>Inklusjons-/eksklusjonskriterier. Ikke ytterligere spesifisert.</p>	<p>Hovedfunn</p> <p>Syv norske studier (en på barn og seks på voksne) publisert de siste 25 år ble identifisert. Fem studier har hovedsakelig fokus på antibiotikabehandling, to studier har hovedsakelig mikrobiologisk fokus.</p> <p>Totalt gir dette 781 episoder behandlet med penicillin G og et aminoglykosid. 53% har behov for modifikasjon av regimet. 47% kommer i mål med behandlingen uten å justere regimet. 90-100% behandles adekvat etter justering. Totalt dør 5-10% i løpet av de første dagene, 0-1% dør som følge av nøyotropen feber.</p> <p>Samlet for alle studier er 49% av de grampositive isolatene følsomme for penicillin G. 57% av de grampositive og 99% av de gramnegative isolatene er følsomme for aminoglykosider. De grampositive isolater som er resistente mot begge antibiotika er hovedsakelig KNS og i blant Enterococcus faecium.</p> <p>Alle de inkluderte studier konkluderer med at penicillin G og aminoglykosid er effektivt og trygg initial empirisk antibiotikaterapi ved febril nøyotropeni, forutsatt at regimet justeres ved manglende klinisk respons.</p>	<p>Er formålet klart formulert? Ja</p> <p>Søkte forfatterne etter relevante typer studier? Ja. Egnert for å besvare spørsmålet, men ikke samme studiedesign. Noen studier med mikrobiologisk fokus, andre med klinisk fokus. Inklusjonskriterier samsvarer.</p> <p>Er det sannsynlig at alle viktige og relevante studier ble funnet? Ja. Da denne studie ble forfattet var ikke ekspertene på området kjent med at det fantes andre studier. En RCT pågående som ikke er inkl.</p> <p>Ble kvaliteten på de inkluderte studiene tilstrekkelig vurdert? Nei</p> <p>Hvem er inkludert/ekskludert? Pasienter med nøyotropen feber, ulike grunn diagnoser. Ulike eksklusjonskriterier i de ulike studier.</p> <p>Hva er resultatene? Ulik presisjon, men konkl. er at penicillin og aminoglykosid er trygg behandling ved nøyotropen feber. Ulike effektmål i de ulike studier.</p> <p>Kan resultatene overføres til praksis? Ja.</p> <p>Ble alle viktige utfallsmål vurdert? Ja</p> <p>Veier fordelene opp for ulemper og kostnader? Nefrotoksisitet velkjent ulempe ved aminoglykosider, men nytte ansees større enn ulemper da dette regimet i liten grad driver resistens, sml. med andre alternativer.</p> <p>Dødelighet ikke vist høyere, så vidt hyppigere behov for justering.</p> <p>Styrke: Alle studier i Norge på området trolig inkludert. Vurdert både mikrobiologi og klinisk respons. Samme konklusjon i alle studier.</p> <p>Svakhet: Ulik kvalitet og studiedesign på de inkl. studier. Kun én RCT. Ikke vurdert kvalitet på de inkl. studier. Ingen blinde studier. Ulike effektmål brukt. En studie på barn, usikker representasjon. Dårlig beskrevet søkestrategi, i liten grad etterprøvbart. Ikke oppgitt dato og eksakte søkestrenger brukt.</p>
Konklusjon	Eksponeeringsvariabler		
Mange land bruker bredspektret betalaktamer som initial terapi. Internasjonale eksperter er skeptiske til de norske anbefalingene. Hovedargumentene for å fortsette med de norske retningslinjer er tilfredsstillende kliniske resultat og fordi det trolig bidrar til lav forekomst av antibiotikaresistens.	Behandling med penicillin og aminoglykosider		
Land			
Norge			
År data innsamling			
De inkluderte studier har datainnsamling fra 1984 til og med 2005.			

II. "Bacteremia in hematological malignant disorders"

Referanse:		Studiedesign: Pasientserie (case-serie)	
Hammerstrom J, Roym AL, Gran FW. Bacteremia in hematological malignant disorders. Tidsskr Nor Lægeforen. 2008;128(15):1655-9.		Dokumentasjonsnivå	III
		GRADE	Lav
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste
Undersøke mikrobefunn i blodkultur ved malign blodsykdom i en tiårsperiode, også sammenligne dette med forutgående femårsperiode.	<p>Materiale</p> <p>373 isolater fra 322 bakteriemiepisoder fordelt på 225 pasienter innlagt med malign blodsykdom som hoveddiagnose. De fleste var pasienter med akutt leukemi, myelomatose og lymfomer.</p>	<p>Hovedfunn</p> <p>373 isolater. I 85% av kulturene isolert én mikrobe. 12% (n=40) var polymikrobielle og 1% (n=4) var sekundærinfeksjoner. Det var stor variasjon (fra 21 til 48) antall isolater funnet pr. år. Sign. stigning i ant. isolater pr. år utover i perioden 1995-2005 (p= 0,001).</p>	<p>Er formålet klart formulert? Ja.</p> <p>Var studien basert på et tilfeldig utvalg fra en egnet pasientgruppe? Ja.</p> <p>Var inklusjonskriteriene klart definert? Eneste kriterier er malign blodsykdom og oppvekst i blodkultur. Ikke oppgitt eksklusjonskriterier.</p> <p>Var alle pasientene i samme stadium av sykdommen? Nei. Heterogen gruppe, ulike diagnoser.</p> <p>Ble det brukt objektive kriterier for å vurdere/validere endepunktene? Ja</p> <p>Ved sammenligninger av pasientserier, er seriene tilstrekkelig beskrevet? Pasientgruppen med akutt leukemi som er sammenlignet med tidligere er oppgitt å være mest homogene mtp alder, sykdom etc, men kunne vært mer presist beskrevet med tall.</p> <p>Var registreringen prospektiv? Nei</p> <p>Var oppfølgingen lang nok? Ja</p> <p>Var oppfølgingen tilstrekkelig for å nå endepunktene? Ja, kartlegger endring i mikrobepespekteret godt.</p> <p>Stoler du på resultatene? Ja</p> <p>Kan resultatene overføres til praksis? Ja.</p> <p>Annen litteratur som støtter resultatene? Ja</p>
Konklusjon	<p>Bakteriemi def. som oppvekst i én eller flere blodkulturer tatt parallelt eller innen syv dager for alle mikrober, utenom KNS og Micrococcus spp., der vekst i to eller flere kulturer ilt syv dager ble satt som krav.</p> <p>Polymikrobiell definert som funn av en eller flere andre mikrober innen 48 timer. Sekundær infeksjon definert som funn av flere andre mikrober mellom 48t og 7 dager etter første blodkultur.</p>	<p>Gramnegative bakterier like hyppig som grampositive. Anaerobe bakterier og sopp sjeldne funn. E.coli hyppigste årsak til bakteriemi. KNS var hyppigste grampositive mikrober isolert.</p> <p>Mikrobepespekteret hos pasientene med akutt leukemi i de to tidsperiodene var nokså likt. Forekomsten av alfahemolytiske streptokokker og muligens gule staf., enterokokker og ent. cloacae høyere i siste perioden, mens hvite staf. hadde lavere forekomst.</p> <p>Fire bakteriemiepisoder var sek.infeksjoner. Alle disse hadde gramnegative mikrober som sekundært isolert mikrobe.</p> <p>En stor andel KNS resistente for penicillin G. Også isolatene med gule staf. og enterokokker var for det meste penicillinresistente. Ingen alfahemolytiske og betahemolytiske streptokokker og ingen pneumokokker var resistente for Penicillin G.</p>	<p>Styrke: Lang varighet, mange isolater, annen litteratur med tilsvarende funn (konsistens), direkte, objektive utfallsmål</p> <p>Svakhet: studiedesign, noe upresise inklusjonskriterier.</p>
Land	Norge		
År data innsamling	1995-2005		
	<p>Blodkulturer tatt ved feber (>38,0 °C) og fra både sentral og perifer vene.</p> <p>Antibiotikaresistens bestemt ved agardiffusjonsmetode.</p> <p>Insidenstallene for de to periodene (1990—95 og 1995-2005) ble sammenlignet for pasienter med akutt leukemi, fordi dette er den mest homogene pasientgruppe.</p> <p>Statistiske metoder: WHONET 5 og STATA. Poissonregresjon, kjikvadrattest for homogenitet, kjikvadrattest (Pearsons).</p>	<p>Totalt 47% av de testede grampositive og anaerobe isolatene resistente for penicillin G. ¼ av pasientene har infeksjon med penicillinresistente mikrober.</p> <p>Sensitiviteten for aminoglykosider var høy. Ingen pseudomonasisolater var resistente for tobramycin. Kun ett gramnegativt isolat hadde ESBL-produksjon.</p> <p>Man så en økning i antall enterokokkinfeksjoner, fra 4 isolater i den første femårsperioden, til 12 isolater i den siste seksårsperioden. Særlig E. Faecium har høy grad av ampicillinresistens og er assosiert med høy dødelighet.</p>	

III. "Tobramycin once versus three times daily, given with penicillin G, to febrile neutropenic cancer patients in Norway; a prospective, randomized, multicenter trial"

Referanse: Torfoss D, Hoiby EA, Tangen JM, Holte H, Bo K, Meyer P, et al. Tobramycin once versus three times daily, given with penicillin G, to febrile neutropenic cancer patients in Norway: a prospective, randomized, multicentre trial. J Antimicrob Chemother. 2007;59(4):711-7.		Studiedesign: RCT Dokumentasjonsnivå: Ib GRADE: Middels	
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste
Undersøke om Tobramycin gitt én gang daglig er like effektivt som gitt 3 ganger daglig, sammen med benzylpenicillin ved behandling av nøytrophen feber.	Studiedesign: Randomisert, prospektiv, multisenterstudie. Materiale og metode 175 pasienter inkludert fra 11 norske sykehus. Én tapt til follow-up. Totalt ble n=174. Randomisert til å motta enten benzylpenicillin + tobramycin x1 (Arm A) eller benzylpenicillin + tobramycin x3 (Arm B) ved febril nøytropheni.	Hovedfunn 174 pasienter inkludert til analyse. 155 av disse hadde lymfom eller leukemi som diagnose. Antibiotikaendring påkrevd hos 40% i begge grupper. 35/88 som fikk Tobramycin x1 mot 34/86 som fikk Tobramycin x3 hadde ingen endring i det antibiotiske regime. Inadekvat klinisk- eller mikrobiologisk respons var årsak til modifikasjon i 104/105 tilfeller. Ingen statistisk signifikante forskjeller ble funnet mellom de to gruppene. Relativ risiko var ikke signifikant forskjellig fra 1 i noen av de testede gruppene, se tabell 4. Ingen studiedeltagere døde mens de deltok i studien.	Er formålet klart formulert? Ja. Hvem er inkludert/ekskludert? Pasienter med nøytrophen feber. Se inklusjons- og eksklusjonskriter. Var gruppene like ved starten? Ja. Lik alder og lik diagnosefordeling. Tabell 2 gir fin oversikt. Randomiseringsprosedyre? Tilfredsstillende. Risikostratifisert i 3 grupper på bakgrunn av forventet varighet av nøytropheni og risiko for komplikasjoner. Pasientene ble deretter blokkrandomisert ved hjelp av data som brukte blokker på 4-6 episoder. Ble deltakere/studiepersonell blindet mht gruppetilhørighet? Nei Ble gruppene behandlet likt utover «intervensjonen»? Ja Primære endepunktet – validert? Hovedutfall var endring i antibiotikaregime. Mye brukt i lignende studier. Ble deltakerne gjort rede for på slutten av studien? Ja. Én i arm A tapt til follow-up. Tatt hensyn til ved analyse. Hva er resultatene? Ingen signifikante forskjeller mellom de to gruppene. Kan resultatene overføres til praksis? Ja. Ble alle utfallsmål vurdert? Ja. De viktige utfallsmål er vurdert. Annen litteratur som styrker resultatene? Ja
Konklusjon Tobramycin, gitt sammen med benzylpenicillin, er like effektivt og trygt om det gis én gang i døgnet sammenlignet med 3 ganger i døgnet ved behandling av nøytrophen feber.	Inklusjonskriterier Kreft og febril nøytropheni. Nøytropheni def. som nøytrofile granulocytter $<0,5 \cdot 10^9/L$ og må være tilstede innen 24t etter randomisering. Feber var definert som temperatur over $>38,0 \text{ }^\circ\text{C}$. De inkl pas var mellom 16 og 70 år. Eksklusjonskriter Allergi mot penicillin eller aminoglykosid, s-kreatinin $>100 \mu\text{mol/L}$ hos kvinner og $>120 \mu\text{mol/L}$ hos menn, massiv ascites, nevrogen hørselstap eller vestibulær dysfunksjon, behandling med nefrotoksiske medikamenter (som cis-platinum), behandling med aminoglykosider de siste 4 uker før randomisering, parenteral antibiotika de siste 4 dager, gravid eller ammende og hemodynamisk ustabil pasient.	Sekundære funn Gjennomsnittlig tid til afebrilia var 59 timer. Det var ingen forskjell mellom de to gruppene. 105 pasienter fikk endret antibiotikaregime, gjennomsnittlig etter 5 døgn, og uten forskjeller mellom de to gruppene. Gjennomsnittlig s-kreatininøkning var $7 \mu\text{mol/L}$ (95% KI 6-9 $\mu\text{mol/L}$). Heller ikke her var det forskjeller mellom gruppene.	Styrker: Prospektiv, randomisert, funn som samsvarer med annen litteratur, multisenter Svakheter: Ikke blindet og dermed økt risiko for bias. Få positive blodkulturer, dermed vanskelig å si noe om følsomheten hos mikrobene. Ekskl. av hemodynamisk ustabile pasienter. Strenge inklusjons- og eksklusjonskriterier reduserer generaliserbarhet.
Land Norge			
År data innsamling 2001 - 2005			
	Statistiske metoder Analysert i SPSS. Kontinuerlige variabler presentert som gjennomsnitt med 95% KI. T-test, kjikvadrattest		

IV. "Benzylpenicillin plus an aminoglycoside versus meropenem in neutropenic lymphoma and leukemia patients with a suspected bacterial infection; a randomized, controlled trial"

Referanse: Torfoss D, Fladhagen T, Holte H, Brinch L, Schjesvold FH, Fløisand Y, Nyquist E, Dalgaard J, Meyer P, Lehmann AK, Hammerstrøm J, Skjelbakken T, Høiby EA, Sandvik L, Kvaløy S, Benzylpenicillin plus an aminoglycoside versus meropenem in neutropenic lymphoma and leukaemia patients with a suspected bacterial infection: a randomized, controlled trial, Clinical Microbiology and Infection (2016), doi: 10.1016/j.cmi.2016.10.019.		Studiedesign: RCT	
		Dokumentasjonsnivå: Ib	
		GRADE: Middels til høy	
Formål Sammenligne meropenem med kombinasjonen penicillin G og aminoglykosid som behandling for febril nøytropeni.	Materiale og metode Materiale: Nøytropene episoder hos pasienter med lymfom eller leukemi og med mistenkt bakterieinfeksjon ble randomisert til behandling med enten benzylpenicillin og gentamycin eller meropenem. 11 hematologiske og/eller onkologiske avdelinger deltok med alt fra 1-144 pasienter hver. 322 nøytropene episoder hos lymfom- og leukemipasienter med mistenkt bakteriell infeksjon gav n= 297 for analyse. Inklusjonskriterier: Kvinner og menn i alderen 17-70 med nøytrofile granulocytter < 0,5*10 ⁹ /L, eller forventet å få det innen 24t etter randomisering, og klinisk mistanke om bakteriell infeksjon. Eksklusjonskriterier: Allergi mot enten benzylpenicillin, aminoglykosider eller meropenem. Kreatinin-verdier >150 µmol/ eller kjent tidligere nyresvikt, massiv ascites, systemisk antibiotika i løpet av de siste fire døgn før randomisering, planlagt terapi med cis-platinum, myelomatose og gravid eller ammende.	Resultater Hovedfunn 59% (95% KI 51-66%) (87/148) av pasientene som fikk penicillin G +gentamycin var stabile, og hadde ikke behov for endret antibiotika 72t etter randomisering, sml. med 82% (95% KI 75-87%) (122/149) av pasientene som fikk meropenem (p<0,001). Ved seponering av antibiotika hadde 24% (95% KI 18-32%) (36/148) av benzylpenicillin + aminoglykosid ikke hatt behov for endring av regime, mens 52% (95% KI 44-60%) (78/149) av de som fikk meropenem initialt ikke hadde behov for endring (p<0,001). Persisterende feber eller mikrobiologisk årsak var hyppigere angitt som årsak til endring av antibiotika hos Pc+G-gruppen. Årsak til endring på grunn av klinisk forverring forekom like hyppig i de to gruppene. 16% hadde initialt positiv blodkultur. Alle gramnegative isolater var følsomme for aminoglykosider i Pc+G-gruppen. De var også følsomme for meropenem i meropenem-guppen. 9 KNS-isolater var resistente mot det regime som de ble behandlet med, av disse var 6 i Pc+G-gruppen, mens 3 var i meropenem gruppen. Bifunn: I benzylpenicillin + aminoglykosid-gruppen var total dødelighet 30 dager etter randomisering 3,4% (95% KI 1,2-7,9%) (5/148), mens 0% (95% KI 0,0-3,0%) (0/149) av pasientene i meropenem-gruppen døde (p<0,03). Signifikant færre i Meropenem-gruppen som ikke hadde behov for endring av antibiotikaregime etter 72t og i hele antibiotikaperioden. Det var ingen i meropenemgruppen som døde. For tid til afebrilia, utskrivelse fra sykehus, MASCC-score, CRP og kreatininverdi var det ingen forskjeller mellom de to gruppene.	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste Er formålet klart formulert? Ja. Hvem er inkludert- og ekskludert? Lymfom- og leukemipas. Se inklusjons- og eksklusjonskriterier. Var gruppene like ved starten? Tilnærmet. Flere pasienter >60 år var randomisert til Pc+genta. Blant lymfompasientene var andel menn vs. kvinner høyere i meropenemgruppen. Muligens sykdommenes karakter som gjør at det blir slik, da randomisering ser ut til å være adekvat. Randomiseringsprosedyre? Tilfredsstillende. Blokkrandomisering, med blokker som varierte mellom fire og seks. Ble deltakere/studiepersonell blindet mht. gruppetilhørighet? Nei Ble gruppene behandlet likt utover «intervensjonen»? Ja. Primære endepunkt – validert? Ja, mye brukt i lign. studier. Ble deltakerne gjort rede for på slutten av studien? Ja. Ingen tapt til follow up. Presisjon i resultatene? P-verdier. Relativt smale KI. Kan resultatene overføres til praksis? Ja. Ble alle viktige utfallsmål vurdert? Kunne omtalt forekomst av sekundærinfeksjoner under pågående antibiotika som uttrykk for behandlingssvikt. Veier fordelene opp for ulemper og kostander? Fordelene ved å bruke meropenem som initialt regime veier antageligvis ikke opp kostandene, fordi de har stor økoskygge og er svært resistensdrivende. Styrker; Relativt stor, randomisert og kontrollert studie. Direkthet, konsistens. Presisjon. Svakheter; Ikke blindet og dermed økt biasrisiko; kan ha ført til at klinikere vant til norsk algoritme har endret regime raskere i Pc+Genta-gruppa. Flere leukemipasienter over 60 år som fikk Pc+G kan gi bias fordi disse kan ha vært sykere, selv om forfatterne ikke tror dette var av betydning.
Konklusjon Klinisk suksess forekom hyppigere hos pasienter med nøytropen feber som ble behandlet med meropenem sammenlignet med penicillin G og gentamycin. Dødeligheten var høyere blant pasienter behandlet med penicillin G og gentamycin.			
Land Norge			
År data innsamling 2006 - 2011			
Statistiske metoder Kategoriske data presentert som totalt antall og prosent. Numeriske variabler som gjennomsnitt med standardavvik dersom normalfordelt, ellers median med range. Kji-kvadrattest, T-test og Mann-Whitney U-test ved sammenligning av to pasientgrupper.			

V. "A multi-centre prospective study of febrile neutropenia in Norway: Microbiological findings and antimicrobial susceptibility"

Referanse: Katrinn Sigurdardottir, Asbjørn Digranes, Stig Harthug, Ingerid Nesthus, Jon-Magnus Tangen, Britt Dybdahl, Peter Meyer, Gunnar Hopen, Turid Løkeland, Kjell Grøttum, Wenche Vie & Nina Langeland (2005) A multi-centre prospective study of febrile neutropenia in Norway: Microbiological findings and antimicrobial susceptibility, Scandinavian Journal of Infectious Diseases, 37:6-7, 455-464		Studiedesign: Pasientserie/ case serie (prospektiv, observasjonell)	
		Dokumentasjonsnivå	III
		GRADE	Moderat til lav
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste
Formålet er å analysere det mikrobiologiske spektrum og resistensmønster hos mikrober som gir bakteriemi hos pasienter med nøytropen feber.	Populasjon 285 feberepisoder hos 243 voksne, nøytropene pasienter fulgt prospektivt på syv norske sykehus. Pasientene var voksne med leukemier, lymfom, andre maligne blodsykdommer eller solide tumores.	Hovedfunn I 34% av episodene ble det påvist bakteriemi. 40% av var forårsaket av grampositive mikrober, 41% med gramnegative mikrober og 19% var polymikrobielle. 99% av episodene var hos pasienter med hematologisk malignitet.	Er formålet klart formulert? Ja. Var studien basert på et tilfeldig utvalg fra en egnet pasientgruppe? Ja. Representerer pasienter med nøytropen feber godt. Stort sett hematologiske pas. Var inklusjonskriteriene klart definert? Det er ikke spesifisert alder for de inkluderte pasientene («voksne»). Det er heller ikke spesifisert eksakt alle inkl. diagnoser. Var alle pasientene i samme stadium av sykdommen? Nei, ukjent hvilken stadium av sykdom de var på. Frafall? 8 episoder hadde manglende kliniske data. Men nøytropen feber gir ofte lite klinikk. Antagelig ingen betydning. Ble det brukt objektive kriterier for å vurdere/validere endepunktene? Ja. Var registreringen prospektiv? Ja Var oppfølgingen lang nok? De ulike inkluderte sykdommene har ulike behandlingsprotokoll med ulike varighet. Lang nok til at man fanger opp en god del episoder med nøytropen feber. Ved sammenligninger av pasientserier, er seriene tilstrekkelig beskrevet? Sammenlignet med andres funn, men ingen pasientserier har funn som er direkte overførbare ettersom dette er den første av dens type. Var oppfølgingen tilstrekkelig for å nå endepunktene? Ja. Stoler du på resultatene? Ja Kan resultatene overføres til praksis? Ja Annen litteratur som støtter resultatene? Ja, funn som samsvarer med det andre norske studier har vist.
Konklusjon Studien viser en fordeling av mikrober og et resistensmønster som er fordelaktig, sml. med hva man finner i andre land. Ingen av de gramnegative isolatene var resistente mot gentamycin og kun fem KNS-isolater var resistente mot både benzylpenicillin og aminoglykosider. Benzylpenicillin + aminoglykosid anses som et trygt og effektivt empirisk valg ved nøytropen feber.	Inklusjonskriterier Pasientene ble inkludert hvis de hadde feber (>38,5°C ved en anledning eller >38,0°C ved to målinger) samt nøytrofile < 0,5*10 ⁹ /L. Fordi tre episoder ikke oppfylte inklusjonskriteriene, ble n=282. Ingen kjente eksklusjonskriterier. Alle pasientene undersøkt klinisk mtp infeksjonsfokus, og fra pas. tatt to sett blodkulturer til aerob og anaerob kultur. Ett isolat av en art fra den samme episode ble inkludert. Isolatene sendt til avd. for mikrobiologi og immunologi ved Haukeland for identifisering og resistensbestemmelse. Bakteriemi def. som oppvekst av én bakterie eller soppart fra en eller flere blodkulturer. Når mer enn én organisme ble isolert fra en pasients blodkulturer, ble episoden definert som polymikrobiell. Sekundærinfeksjon def. som infeksjon forårsaket av en ny organisme som ikke ble identifisert som initialt patogen og som oppsto under pågående empiriske terapi i minst 48t.	58,6% av pasientene fikk oppstart med penicillin G og aminoglykosid. 2,3% fikk karbapenem. 122 mikroorganismer isolert fra 95 bakteriemi-/fungemiepisoder. Hyppigste mikrobe var E.coli (25,6%), etterfulgt av alfa- og non-hemolytiske streptokokker (15,6%), KNS (12,4%) og Klebsiella spp. (7,4%). 15 av de 95 bakteriemiepisodene oppsto etter at empirisk antibiotika hadde vært i bruk i mer enn 48 timer. Flesteparten av de gule- (67%) og koagulaseneg. stafylokker (93%) var betalaktamaseproduserende. Ingen streptokokkisolater var penicillinresistente. Ingen av de gramnegative var resistente mot gentamycin, meropenem, ceftazidime eller ciprofloxacin. Fem isolater med KNS var resistente mot både benzylpenicillin og aminoglykosid. Total mortalitet var 7%. 2,1% infeksjonsrelatert mortalitet. Andelen KNS er blitt signifikant mindre (p<0,01), mens man ser signifikant (p<0,04) økning i andel streptokokker, sml. med studie fra forutgående 5-års periode.	
Land	Norge		
År data innsamling	1998 – 2000		
	Statistiske metoder Krystabeller med bruk av kjkvadratstest		

