



UiT Norges arktiske universitet

Det helsevitenskapelige fakultet

Bakteriemi forårsaket av ekstendert spektrum betalaktamase-produserende
Escherichia coli og *Klebsiella pneumoniae* – antibiotikabehandling og kliniske utfall
2010-2020

Alexandra D. Andreassen

Masteroppgave i profesjonsstudiet i medisin (MED-3950), juni 2022

Hovedveileder: Gunnar Skov Simonsen, IMB, UiT

Biveileder: Gro Grimnes, IKM, UiT

Forord

Formålet med studien var å beskrive praksis for antibiotikabehandling og kliniske utfall ved ESBL-bakteriemi i en norsk pasientpopulasjon. Bakgrunnen for dette prosjektet er min interesse for infeksjonsmedisin og mikrobiologi, som jeg vil takke våre dyktige og engasjerte undervisere for. Særlig spennende og dagsaktuelt er resistente mikrober og det var et naturlig valg å kontakte Gunnar Skov Simonsen for å utveksle ideer til masteroppgaven. Gunnar, som er lynrask å svare på e-post, syntes ideen til prosjektet var god og sa seg villig til å være veileder. Gunnar fikk også Gro Grimnes med på laget.

Utforming av prosjektbeskrivelsen, registreringskjema og nødvendige søknader har vært et samarbeid mellom undertegnende og veiledere. Gjennomgang av journaler, datainnsamling og analyser er utført av undertegnende, med innspill fra veiledere.

Med solid støtte fra Gunnar og Gro som veiledere ble masteroppgaven til. En stor takk til begge to for deres interesse i prosjektet og veiledning underveis. Det har vært tidvis utfordrende, men veldig gøy å skape sitt eget prosjekt og se det ta form. Ikke minst har det vært svært lærerikt.



Tromsø 29.05.22

Innholdsfortegnelse

1 Nomenklatur og forkortelser	s. 4
2 Sammendrag	s. 5
3 Bakgrunn	s. 6
3.1 Hva er ESBL – definisjoner og klassifikasjoner.....	s. 6
3.2 Framvekst av ESBL.....	s. 6
3.3 Forekomst av ESBL i blodkultur i Norge fra 2010-2020.....	s. 7
3.3.1 Resistensmønster.....	s. 7
3.4 Antibiotikabehandling av ESBL-bakteriemi.....	s. 8
3.4.1 Karbapenemsparende alternativer.....	s. 9
3.5 Kliniske utfall – varighet av sykehusopphold og mortalitet.....	s. 10
3.6 Oppsummering.....	s. 11
4 Formål	s. 12
5 Material og metode	s. 12
5.1 Studiedesign og studiepopulasjon.....	s. 12
5.2 Variabler og definisjoner.....	s. 13
5.3 Statistiske metoder.....	s. 16
6 Resultater	s. 16
6.1 Beskrivelse av studiepopulasjonen.....	s. 16
6.2 Fordeling av karbapenemer og ikke-karbapenemer etter prøvesvar.....	s. 17
6.2.1 Alle episoder.....	s. 17
6.2.2 Første episode.....	s. 17
6.3 Fordeling av karbapenemer og ikke-karbapenemer i henhold til infeksjonsfokus...s.	18
6.3.1 Alle episoder.....	s. 18
6.3.2 Første episode.....	s. 19
6.4 Variabler som predikerer bruk av karbapenemer.....	s. 19
6.5 Varighet av sykehusopphold.....	s. 20
6.6 Varighet av antibiotikabehandling.....	s. 20
6.7 30-dagers mortalitet.....	s. 21
6.7.1 Alle episoder.....	s. 21

6.7.2 Første episode.....	s. 21
6.8 Risikofaktorer for 30-dagers mortalitet.....	s. 22
7 Diskusjon.....	s. 22
8 Konklusjon.....	s. 27
9 Tabeller.....	s. 28
10 Figurer.....	s. 39
11 Referanser.....	s. 45

Nomenklatur og forkortelser

APACHE II – Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II

BLBLI – betalaktam-betalaktamaseinhibitor

DMARDS – disease modifying antirheumatic drugs

ESBL – ekstendert spektrum betalaktamase

ESBL-EC – ESBL-produserende *E. coli*

ESBL-KP – ESBL-produserende *K. pneumoniae*

Endelig behandling – oversatt fra engelsk «definitive treatment/therapy», som benyttes om antibiotikabehandling gitt etter mikrobiologisk prøvesvar med resistensbestemmelse foreligger

EUCAST – The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing

NORM – Norsk overvåkningssystem for antibiotikaresistens hos mikrober

PTZ – piperacillin-tazobactam

PVO – Personvernombudet

REK – Regionale komiteer for medisinske og helsefaglig forskningsetikk

TMS – trimetoprim-sulfamethoxazol

Sammendrag

Bakgrunn: Karbapenemer er nå det foretrukne valget i behandling av ESBL-bakteriemi, men utbredt bruk kan potensielt lede til økende resistens. Det er av interesse å undersøke bruken av karbapenemer og alternative antibiotika i behandling av ESBL-bakteriemi etter prøvesvar under norske resistensforhold, og hvorvidt infeksjonsfokus spiller inn for valget. Tidligere studier har vist stor variasjon i varighet av sykehusopphold og mortalitet ved ESBL-bakteriemi, og vi ville derfor undersøke dette i en norsk pasientpopulasjon.

Material og metode: Dette er en casestudie av pasienter med ESBL-bakteriemi som var innlagt ved Universitetssykehuset Nord-Norge og Finnmarkssykehuset i perioden 2010-2020. Pasienter ble inkludert i studien hvis de hadde oppvekst av ESBL-produserende *E. coli* eller *K. pneumoniae* i blodkultur, var over 18 år og ble vurdert av en lege i sykehus. 215 episoder ble identifisert, hvorav 203 ble inkludert i studien.

Resultater: 178 av 189 episoder, hvor isolatene var sensitive for ikke-karbapenemer, ble behandlet med antibiotika etter prøvesvar. 87 av 178 (48,9%) episoder ble behandlet med karbapenemer. Ikke-urinveisfokus (OR = 4,0, p = 0,002) var forbundet med bruk av karbapenemer. Median varighet av sykehusopphold og antibiotikabehandling var henholdsvis 10 og 14 dager for pasienter som overlevde behandlingen av ESBL-bakteriemien. 30-dagers mortalitet var 12,5%. Økt alder (OR = 1,1, p = 0,001) og behov for vasopressor (OR = 3,7, p = 0,02) var forbundet med økt mortalitet.

Konklusjon: Funnene tyder på at karbapenemer i stor grad blir brukt i behandling av ESBL-bakteriemi selv om isolatene er sensitive for ikke-karbapenemer. Det er sannsynligvis flere årsaker til dette. Karbapenemsparende alternativer ble i større grad benyttet ved bakteriemi med urinveisfokus. Median varighet av sykehusopphold var vesentlig lik tidligere studier, mens 30-dagers mortalitet var lavere enn det som har vært sett i flere tidligere studier.

3 Bakgrunn

3.1 Hva er ESBL – definisjoner og klassifikasjoner

Betalaktamaser er hydrolytiske enzymer som bryter ned betalaktamer. Ekstendert spektrum betalaktamaser (ESBL) er en gruppe betalaktamaser som produseres av enkelte bakterier og har utvidet hydrolytisk aktivitet mot betalaktamantibiotika (1). Det er viktig å bemerke at det ikke finnes en internasjonal konsensus om en presis definisjon av ESBL. Litteraturen definerer oftest ESBL som en betalaktamase med resistens mot penicilliner, første- til tredje-generasjons cefalosporiner og aztreonam gjennom hydrolysering (2, 3), som inhiberes av en betalaktamaseinhibitor (2). I Norge klassifiseres ESBL-produserende bakterier som ESBL_A (klasse A ESBL), ESBL_M («miscellaneous ESBL») eller ESBL_{KARBA} (ESBL med hydrolytisk aktivitet mot karbapenemer) (1).

3.2 Framvekst av ESBL

ESBL er prevalent blant flere arter av *Enterobacteriaceae*, hyppigst *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) og i økende grad *Escherichia coli* (*E. coli*) (1, 3). Bakterier kan produsere flere typer ESBL samtidig og genene som koder for ESBL lagres typisk på plasmider (ekstrakromosomalt DNA), som kan overføres mellom bakterier og dermed fasiliterer resistensspredning (2, 4, 5). Plasmider er også ofte bærere av gener for resistens mot andre antibiotikaklasser utover de som hydrolyseres av ESBL (2, 5, 6). Den første plasmidmedierte betalaktamasen ble beskrevet hos gram-negative bakterier på 1960-tallet. Siden har man utviklet nye betalaktamantibiotika med økt motstand mot betalaktamaser. Som følge av at mer bredspektrede antibiotika blir tatt i bruk blir bakteriene satt under press, som driver fram seleksjon av betalaktamaser med utvidet resistens (4, 6). De første ESBL-produserende isolatene ble oppdaget på 1980-tallet (1, 3). ESBL oppstår gjennom punktmutasjoner i genene som koder for betalaktamaser (2-4, 6), og finnes i dag som varianter av TEM, SHV, CTX-M og OXA med flere (2), hvor CTX-M blir stadig mer prevalent på verdensbasis (2, 3, 6). Det er varierende utbredelse av ESBL i ulike europeiske regioner. ESBL har blitt identifisert hos 18,9% av *K. pneumoniae* og 12,7% av *E. coli* i Nord- og Vest-Europa, og hos 58,5% av *K. pneumoniae* og 24,4% av *E. coli* i Øst-Europa. Tallene er fra en screeningundersøkelse på

tvers av 18 europeiske land, men inkluderer ikke norske data (7).

Paterson et al. beskrev i en oversiktsartikkel fra 2005 en assosiasjon mellom bruken av 3. generasjons cefalosporiner og ervervet ESBL. Bruken av et antall andre antibiotikaklasser, deriblant kinoloner, trimetoprim-sulfamethoxazol (TMS), aminoglykosider og metronidazol, utgjør også en risiko for etterfølgende infeksjoner med ESBL (2). Antibiotika promoterer kolonisering eller infeksjon med resistente mikrober gjennom å eradikere sensitive bakteriestammer, både de som forårsaker den aktuelle infeksjonen og deler av normalfloraen. Det dannes dermed gode vekstforhold for nye, motstandsdyktige bakterier (6).

3.3 Forekomst av ESBL i blodkultur i Norge fra 2010-2020

Norsk overvåkningssystem for antibiotikaresistens hos mikrober (NORM) er et nasjonalt helseregister for innsamling av data som kartlegger og beskriver forekomst av antibiotikaresistens hos mikrober. NORM har siden 2004 vært en del av Det europeiske overvåkningssystemet for antibiotikaresistens (8). Forekomsten av ESBL i blodkultur i Norge er her basert på statistikkene i årsrapportene utgitt av NORM fra 2010-2020. *E. coli* utgjorde 23,4-25,4% av alle isolatene i blodkultur i perioden 2010-2020, og var dermed det hyppigste enkeltisolatet i blodkultur. *Klebsiella* spp. utgjorde 6,1-7,5% av alle isolatene i blodkultur i den samme perioden, hvor størstedelen var *K. pneumoniae*. Andelen ESBL-produserende isolater har økt fra 3,2% til 6,5% av *E. coli* og fra 1,9% til 9,7% av *K. pneumoniae* i tiårsperioden (9-19).

3.3.1 Resistensmønster

Figur 1 og 2 viser resistensmønsteret for ESBL-produserende isolater av *E. coli* og *Klebsiella* spp. i blodkultur fra 2010-2020. Da det ikke foreligger egne tall for *K. pneumoniae* er resistensmønsteret basert på *Klebsiella* spp., hvor majoriteten er *K. pneumoniae* og tallene anses dermed å være representative for arten. Gruppen *Klebsiella* spp. omfatter også et mindretall *Klebsiella oxytoca* og noen få enkeltisolater som ikke kunne identifiseres som *K. pneumoniae* eller *K. oxytoca*.

Tilnærmet alle ESBL-produserende isolater var resistente mot cefuroxime, cefotaxime og ceftazidime (cefalosporiner) og vises ikke i figurene. I overensstemmelse med det litteraturen beskriver (2, 5, 6) ser vi høy andel resistens mot flere antibiotikaklasser utover de som hydrolyseres av ESBL. Det er relativt stor årsvariasjon, men resistens mot ulike antibiotika innad i gruppen av ESBL-produserende isolater later ikke til å ha økt fra 2010-2020. Antallet meropenemresistente isolater ligger stabilt på 0 til 2 og meropenem er således her i særklasse. Fra 2020 har man gått bort ifra å oppgi sensitivitet for piperacillin-tazobactam (PTZ) ved standard og økt eksponering for *E. coli* og *Klebsiella* spp., og benytter nå i stedet kun sensitiv og resistent.

3.4 Antibiotikabehandling av ESBL-bakteriemi

Bakteriemi er forekomst av bakterier i blod, og kan forekomme ved sepsis. Sepsis er en klinisk tilstand forårsaket av alvorlig infeksjon med ledsagende systemisk inflammasjon og organdysfunksjon (20). Empirisk antibiotikabehandling gis på bakgrunn av mistenkt sepsis før svar på dyrkning av blodkultur foreligger, som kan påvise en bakteriemi. Empiriske antibiotikaregimer er utarbeidet med tanke på antatt infeksjonsfokus og hvilke mikrober som sannsynligvis forårsaker infeksjon, og påvirkes av lokale forhold for utbredelse av og resistensmønster hos mikrober. Norsk praksis for hvilke antibiotika som administreres empirisk vil derfor avvike fra praksis i andre land, basert på forskjeller i utbredelse og resistensforhold. Når svar på dyrkning med resistensbestemmelse foreligger, velger man målrettet antibiotikabehandlingen ut ifra hvilke antibiotika som er aktive mot de infeksjøsøse agens *in vitro*. I tillegg må også faktorer hos den enkelte pasient tas i betraktning, som for eksempel infeksjonsfokus, organdysfunksjon (nyresvikt), allergier og eventuelt svangerskap eller amming.

Karbapenemer er nå det fortrukne valget i behandling av alvorlige infeksjoner forårsaket av ESBL-produserende mikrober (3, 6, 21, 22). Empirisk bruk av karbapenemer øker også på verdensbasis som følge av spredningen av ESBL-produserende bakterier (22). Den utbredte bruken vil potensielt kunne selekere for økt karbapenemresistens (21, 22) og er derfor av bekymring med tanke på framtidige behandlingsalternativer. Selv om vi i Norge hittil ser lite

til denne tendensen, kan vi kaste blikk på utenlandske statistikker som viser at bruk av karbapenemer øker risikoen for senere infeksjon med karbapenemresistente mikrober (23, 24). Kolistin er et av få gjenværende alternativer ved karbapenemresistens, og bruk av karbapenemer har også vært assosiert med utvikling av kolistinresistens (25). For å unngå resistensutvikling er det av interesse å benytte egnede karbapenemsparende alternativer i terapien hvor det er mulig.

3.4.1 Karbapenemsparende alternativer

Betalaktamaseinhibitorer hemmer den hydrolytiske effekten av ESBL og gis derfor i kombinasjon med et betalaktamantibiotikum, hyppig i form av PTZ. ESBL-produserende isolater er ofte sensitive for en betalaktam-betalaktamaseinhibitor (BLBLI) *in vitro*. BLBLI-kombinasjoner har derfor vært ansett som et alternativ til karbapenemer i behandling av infeksjoner forårsaket av ESBL-produserende mikrober, men enkeltstudier har vist motstridende resultater for den kliniske effekten (21). En metaanalyse publisert i 2012 av Vardakas et al. (26), som inkluderte til sammen 21 artikler, indikerte lavere mortalitet ved bruk av karbapenemer i empirisk og endelig behandling sammenliknet med ikke-BLBLier (alternative antibiotika som ikke klassifiseres som BLBLier). Forfatterne rapporterte ingen signifikant forskjell i mortalitet ved sammenlikning av BLBLier og karbapenemer i empirisk eller endelig behandling (26). En oppdatert metaanalyse av Son et al. (27), publisert i 2018, med bakgrunn i 35 artikler, viste ingen signifikant forskjell i mortalitet ved bruk av karbapenemer versus ikke-karbapenemer (alle alternative antibiotika) i empirisk behandling, men favoriserte bruken av karbapenemer i endelig behandling. En subanalyse viste ingen signifikant forskjell i mortalitet mellom karbapenemer og BLBLier i endelig behandling (27), i samsvar med det som ble rapportert tidligere (26). BLBLier virker således å være lovende alternativer til karbapenemer i terapien, men forfatterne anga at betydningen av funnene var usikker i mangel av robuste data fra randomiserte kontrollerte studier.

De ovenfornevnte metaanalysene viste ingen signifikant forskjell i mortalitet for fluorokinoloner sammenliknet med karbapenemer i endelig behandling (26, 27). Vardakas et al. rapporterte i 2012 at mortalitetsraten var lavere for karbapenemer i sammenlikning med fluorkinoloner i empirisk behandling (26), men resultatet reproduseres ikke av Son et al. i

2018 (27). Son et al. fant heller ingen signifikant forskjell i mortalitet for aminoglykosider, i empirisk eller endelig behandling, sammenliknet med karbapenemer. Subanalyser identifiserte ingen signifikant forskjell i mortalitet mellom karbapenemer og ikke-karbapenemer ved eksklusjon av tilfeller som ble behandlet med cefalosporiner (27). Det er dermed lite som peker mot at karbapenemer er et overlegent bedre valg i behandling av ESBL-bakteriemi basert på disse funnene. TMS i terapien av ESBL-bakteriemi ble ikke beskrevet i disse metaanalysene.

Harris et al. har senere utført en randomisert, kontrollert studie hvor de sammenliknet effekten av PTZ og meropenem på 30-dagers mortalitet hos pasienter med ESBL-produserende *E. coli* eller *K. pneumoniae* i blodkultur. Totalt 391 pasienter ble randomisert til behandling med PTZ eller meropenem innenfor 72 timer av oppvekst av ESBL i blodkultur, hvor mikroben var sensitiv for meropenem og PTZ *in vitro*. 30-dagers mortalitet i pasientgruppen som fikk behandling med PTZ var 12,3%, mot 3,7% i meropenemgruppen. Forfatterne konkluderte at PTZ var inferiort til meropenem i behandling av ESBL-bakteriemi. Funnene støtter dermed ikke bruken av PTZ som et likeverdig alternativ til meropenem (21). Det bemerkes at redusert effekt av PTZ har vært demonstrert ved høye bakteriekonsentrasjoner *in vitro* (28, 29). Hvorvidt dette fenomenet bidrar til terapivikt ved behandling med PTZ er ikke tilstrekkelig evaluert (3, 30).

3.5 Kliniske utfall – varighet av sykehusopphold og 30-dagers mortalitet

Bakteriemi med ESBL-produserende mikrober er i flere studier assosiert med lengre sykehusopphold (5, 6, 31) og høyere mortalitet (5, 6) sammenliknet med bakteriemi med ikke-ESBL-produserende mikrober. Det har også blitt rapportert ikke-signifikante forskjeller i utfall for bakteriemi med ESBL-produserende og ikke-ESBL-produserende *E. coli* (32) og *K. pneumoniae* (33). Median varighet av sykehusopphold ved ESBL-bakteriemi var 11 dager i en studie av 99 pasienter utført i Israel, som inkluderte både ESBL-produserende *E. coli* (ESBL-EC) og ESBL-produserende *K. pneumoniae* (ESBL-KP) (5). Tall fra en dansk studie av til sammen 124 pasienter med ESBL-bakteriemi viste at median varighet av sykehusopphold var 9 dager ved bakteriemi med ESBL-EC og 10,5 dager ved bakteriemi med ESBL-KP (34). I en studie av 115 pasienter med ESBL-EC-bakteriemi utført i Tyskland var median varighet av

sykehusopphold 15 dager (32). Gjennomsnittlig varighet av sykehusopphold ved bakteriemi med ESBL-KP var 22 dager i en italiensk observasjonsstudie av 48 pasienter (6). En koreansk observasjonstudie av 44 pasienter med bakteriemi med ESBL-KP fant at gjennomsnittlig varighet av sykehusopphold var 39,6 dager (31).

30-dagers mortalitet var 22,4% og 25,6% i to tidligere studier av ESBL-bakteriemi som inkluderte isolater av *E. coli* og *K. pneumoniae* (35, 36). Bakteriemi med ESBL-EC har vært forbundet med lavere mortalitet enn bakteriemi med ESBL-KP, med 30-dagers mortalitet som varierer fra 13,3-19,4% for ESBL-EC (34-37) og 31,8-49,9% for ESBL-KP (33, 35-37). Flere har demonstrert at mortalitetsraten ved ESBL-bakteriemi er relatert til primærfokus for infeksjonen, hvor urinveisfokus er forbundet med lavere mortalitet enn andre infeksjonsfokus (36-40). Infeksjon som utgår fra luftveiene (38, 39) eller abdomen (40) har dårligere prognose med hensyn til mortalitet i tidligere studier.

3.6 Oppsummering

Det er gjort flere studier av behandling av ESBL-bakteriemi, med fokus på sammenlikning av kliniske utfall ved behandling med ulike antibiotika – disse med varierende resultater. Karbapenemer er likevel ansett som det foretrukne valget i behandling av alvorlige infeksjoner forårsaket av ESBL-produserende mikrober (3, 6, 21, 22), men utbredt bruk kan potensielt lede til et økende resistensproblem (21, 22). Det har vært en økning i andelen ESBL-produserende isolater i blodkultur i Norge i perioden 2010-2020. ESBL-produserende mikrober er ofte resistente mot andre antibiotika utover de som hydrolyseres av ESBL (2, 5, 6), men forekomsten av resistens mot disse antibiotikaklassene ser ut til å være noenlunde stabil (Figur 1 og 2). ESBL er fortsatt mindre utbredt i Norge enn i mange andre land og karbapenemer inngår ikke i empiriske standardregimer for sepsisbehandling per i dag, men kan være indisert under visse forutsetninger. Det er av interesse å undersøke bruken av karbapenemer og alternative antibiotika i behandling av ESBL-bakteriemi etter prøvesvar under norske resistensforhold, og hvorvidt infeksjonsfokus spiller inn for valget. Tidligere studier har vist stor variasjon i varighet av sykehusopphold og mortalitet ved ESBL-bakteriemi, og det er dermed ønskelig å undersøke dette i et norsk datamateriale med *E. coli* og *K. pneumoniae*.

4 Formål

Formålet med studien var å beskrive praksis for antibiotikabehandling og kliniske utfall ved ESBL-bakteriemi i en norsk pasientpopulasjon. Vi ville se på antibiotikavalg etter resistensbestemmelsen ble svart ut for å danne et bilde av om alternativer til karbapenemer ble benyttet når isolatene var sensitive *in vitro*. Videre ville vi undersøke om primærfokus for infeksjonen spilte en rolle for om pasientene ble behandlet med et karbapenem eller et ikke-karbapenem. Vi ville se på varighet av antibiotikabehandling, og beskrive kliniske utfall med varighet av sykehusopphold og 30-dagers mortalitet som utfallsmål.

Dette er en kvalitetsstudie som kartlegger gjeldende behandling av ESBL-bakteriemi ved Universitetssykehuset Nord-Norge og Finnmarkssykehuset og som kan bidra til å forbedre dagens praksis.

5 Material og metode

5.1 Studiedesign og studiepopulasjon

Dette er en casestudie med bakgrunn i datamateriale hentet fra Universitetssykehuset Nord-Norge (UNN) og Finnmarkssykehuset (FIN) i perioden 2010-2020. Studien er en kvalitetsstudie og krevde derfor ikke godkjenning av REK. Studien er godkjent av PVO ved UNN på vegne av UNN og FIN. Anonymiserte pasientdata ble lagret i et registreringskjema i REDCap og en nøkkelfil som identifiserte pasientene ble lagret på UNN sin forskningsserver. Datamaterialet ble gjennomgått to ganger.

Studiepopulasjonen består av pasienter som var innlagt ved UNN Tromsø, Harstad og Narvik, samt FIN Hammerfest og Kirkenes, med funn av ESBL i blodkultur i perioden 2010-2020. Data ble hentet ut fra det mikrobiologiske laboratoriesystemet (Analytix) for UNN og FIN som identifiserte alle tilfellene av ESBL-produserende *E. coli* og *K. pneumoniae* i blodkultur i perioden. Kliniske opplysninger på pasientene som ble identifisert i Analytix ble deretter hentet ut fra den elektroniske pasientjournalen (DIPS).

Pasienter ble inkludert i studien hvis de hadde oppvekst av ESBL-produserende *E. coli* eller *K.*

pneumoniae i blodkultur i perioden 1. januar 2010 til 31. desember 2020, var over 18 år på tidspunktet blodkultur ble tatt, og ble vurdert av en lege i sykehus. Ved gjentatte positive blodkulturer hos samme pasient innenfor 30 dager ble bare den første inkludert. Ved gjentatte positive blodkulturer hos samme pasient med mer enn 30 dagers mellomrom ble disse inkludert. Pasienter ble ekskludert dersom det ble tatt blodkultur prehospitalt uten at de ble vurdert av lege i sykehus eller det manglet nødvendig dokumentasjon i pasientjournalen.

5.2 Variabler og definisjoner

Følgende pasientdata ble registrert: alder, kjønn, hvilket sykehus pasienten var innlagt ved, ESBL-bærerskapsstatus, permanente urinkateter, relevant komorbiditet, kirurgi <1 uke før dato blodkultur ble tatt, antatt og endelig infeksjonsfokus, tid til prøvesvar, empirisk antibiotikabehandling, antibiotikabehandling gitt etter prøvesvar, varighet av antibiotikabehandling, infeksjøs agens, resultat fra resistensbestemmelsen, intensivopphold, bruk av vasopressor, varighet av sykehusopphold og 30-dagers mortalitet.

Tidligere kjent ESBL ble registrert dersom pasienten forut for den aktuelle episoden hadde hatt oppvekst av ESBL ved dyrkning av urin, luftveissekret, blodkultur eller annet prøvemateriale i forbindelse med infeksjon eller ved screeningundersøkelser. Urinkateter ble registrert dersom pasienten hadde permanent inneliggende blærekateter eller nefrostomi på tidspunktet blodkultur ble tatt. Komorbiditet ble registrert basert på eksisterende diagnoser i journalsystemet og kodet som hjertekarsykdom, kronisk lungesykdom, kronisk nyresykdom, kronisk leversykdom, urinveisanomalier (her inneliggende JJ-stenter og/eller urostomier), diabetes, aktiv kreftsykdom, immunsuppresjon og nevrologisk sykdom. Immunsuppresjon ble kodet dersom pasienten stod på steroider som tilsvarte >2 mg/kg prednisolon i døgnet, fikk cytostatika eller DMARDs.

Tid til prøvesvar ble definert som antall døgn fra blodkultur ble tatt til den foreløpige resistensbestemmelsen ble svart ut. Empirisk antibiotika er all antibiotikabehandling som ble gitt før den foreløpige resistensbestemmelsen ble svart ut. Antibiotika gitt etter prøvesvar er antibiotikabehandling som ble gitt etter at den foreløpige resistensbestemmelsen ble svart ut. Intensivopphold og administrasjon av vasopressor ble registrert innenfor 30 dager av tidspunktet blodkultur ble tatt. Eventuelle opphold i intensivavdeling før blodkultur ble tatt

ble ikke registrert. Intensivopphold ble regnet i hele dager fra og med første dag til og med siste dag pasienten var innlagt i intensivavdeling. Grunnet delvis mangelfull koding av septic sjokk i DIPS ble administrasjon av vasopressor brukt som substitutt for septic sjokk, da septic sjokk medfører behov for vasopressor.

Laboratoriet utførte resistensbestemmelsen i henhold til metode og brytningspunkter fra The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) på analyse-tidspunktet. Enkelte variasjoner forekom i hvilke antibiotika som inngikk i resistensbestemmelsen av ESBL-produserende *E. coli* og *K. pneumoniae* i blodkultur, ut ifra tidspunktet blodkultur ble tatt og forespørsel fra klinkere. Resistensbestemmelsen omfattet som oftest ampicillin (kun *E. coli*), aztreonam, cefotaxim, ceftazidim, cefuroxim, ciprofloxacin, gentamicin, meropenem, PTZ og TMS.

Hvilke antibiotika som ble ansett som virksomme var basert på resistensbestemmelsen slik den ble svart ut i DIPS. Ampicillin, aztreonam og 2.-3. generasjons cefalosporiner anses uansett ikke som virksomme mot ESBL-produserende agens, uavhengig av resistensbestemmelsen. Disse ble derfor ikke ansett som adekvate ikke-karbapenemer i behandling av ESBL-bakteriemi i denne studien. Adekvate ikke-karbapenemer ble definert som ciprofloxacin, gentamicin, PTZ og TMS. Sensitivitet for ikke-karbapenemer ble definert som at et adekvat ikke-karbapenem (ciprofloxacin, gentamicin, PTZ og/eller TMS) var virksomt mot mikroben ved standard (S) eller økt eksponering (I) i resistensbestemmelsen. Karbapenemer i denne studien var meropenem og ertapenem (det ble ikke gitt behandling med imipenem), men kun meropenem inngikk rutinemessig i resistensbestemmelsen.

Dersom det ble gitt behandling med et antibiotikum som i henhold til resistensbestemmelsen var virksomt ved økt eksponering, ble det vurdert om det kunne anses å være virksomt basert på dosering og pasientens nyrefunksjon. Mecillinam ble ansett som virksomt dersom det ble gitt i behandling av urinveisinfeksjoner og resistensbestemmelsen fra urindyrkingen anga at mikroben var sensitiv.

En episode ble definert som oppvekst av ESBL-produserende *E. coli* eller *K. pneumoniae* i

blodkultur. Den første blodkulturen med oppvekst av ESBL hos hver enkelt pasient ble definert som første episode i denne studien. Oppvekst av ESBL i gjentatte blodkulturer, tatt med mindre enn 30 dagers mellomrom fra den første positive blodkulturen, ble regnet som samme episode. Oppvekst av ESBL i gjentatte blodkulturer, tatt med mer enn 30 dagers mellomrom, ble regnet som separate episoder.

Følgende punkter ble undersøkt:

1. Andelen episoder som ble behandlet med et karbapenem i hele eller deler av behandlingsperioden etter prøvesvar, hvor mikroben var sensitiv for ett eller flere ikke-karbapenemer. Forsinket justering av antibiotika inntil et døgn etter prøvesvar ble akseptert. Risikofaktorer for å få behandling med karbapenemer ble også analysert.

2. Fordeling av karbapenemer og ikke-karbapenemer etter prøvesvar ved bakteriemi med urinveisfokus og ikke-urinveisfokus. Opplysninger om infeksjonsfokus ble hentet fra epikriser eller journalnotater fra tidspunktet for infeksjonen. Forsinket justering av antibiotika inntil et døgn etter prøvesvar ble akseptert.

3. Varighet av sykehusopphold. Varighet av sykehusopphold ble definert som antall dager fra debut av bakteriemi til pasienten ble skrevet ut av sykehus eller døde. Tidspunktet for debut av bakteriemi ble angitt som tidspunktet blodkultur ble tatt. Dersom blodkultur ble tatt prehospitalt ble tidspunktet for debut av bakteriemi satt til tidspunktet da pasienten innkom til sykehus. Dersom pasienter døde eller ble utskrevet samme dag som de ble innlagt ble varighet av sykehusoppholdet satt til ett døgn.

4. Varighet av antibiotikabehandling. Ved seponering av antibiotika med gjeninnsettelse innenfor 30 dager etter at blodkultur, ble tatt ble antibiotika gitt etter gjeninnsettelse regnet som en del av den totale antibiotikabehandlingen, dersom den kunne anses å være rettet mot det samme ESBL-produserende agens. Dager med opphold av antibiotika før gjeninnsettelse ble ikke regnet med.

5. 30-dagers mortalitet, definert som død innenfor 30 dager etter tidspunktet da blod-

kulturen med oppvekst av ESBL ble tatt. Informasjon om dødsfall var tilgjengelig i DIPS via Folkeregisteret. Risikofaktorer for 30-dagers mortalitet ble også analysert.

5.3 Statistiske metoder

Ved flere positive blodkulturer hos samme pasient ble kun første episode inkludert i statistiske analyser. Kontinuerlige variabler presenteres som et gjennomsnitt med standardavvik og median. Kategoriske variabler presenteres som antall og prosent. Til sammenlikning av kontinuerlige variabler mellom grupper ble henholdsvis Independent Samples T-test og Mann-Whitney U test benyttet for normalfordelte og ikke-normalfordelte variabler. Pearsons kjikvadrattest og Fishers Exact Test ble brukt til sammenlikning av kategoriske variabler mellom grupper, der hvor disse var egnet, avhengig av utvalgsstørrelse. Variabler med p-verdi $<0,2$ ved univariabelanalyse ble inkludert i en stegvis multippel logistisk regresjonsanalyse for å bestemme risikofaktorer for behandling med karbapenemer etter prøvesvar og 30-dagers mortalitet. De endelige regresjonsmodellene slik de er presentert inkluderer alle variabler som var statistisk signifikante etter stegvis eliminasjon av variabler som var ikke-signifikante. P-verdier $<0,05$ ble vurdert som statistisk signifikante. Alle analyser ble utført i SPSS versjon 28.0 (levert av IBM).

6 Resultater

6.1 Beskrivelse av studiepopulasjonen

Til sammen 215 episoder ble identifisert ved hjelp av søkekriteriene i Analytix, hvorav 203 ble inkludert i studien. Av 203 episoder som ble inkludert var 180 episoder definert som første episode hos hver enkelt pasient, og 23 episoder var gjentatte episoder hos samme pasient. Tolv episoder ble ekskludert, derav fem grunnet gjentatte positive blodkultur hos samme pasient innenfor 30 dager (regnes under samme episode som første positive blodkultur), fem som ikke ble behandlet i sykehus, èn uten tilstrekkelig dokumentasjon og èn fordi pasienten var <18 år (Flytskjema 3a).

Se Tabell 1 for beskrivelse av pasientgruppen med ESBL-bakteriemi. Kun første episode ble inkludert. Av 180 pasienter var 36,1% kvinner og gjennomsnittsalder i år var $71,5 \pm 15,5$.

16,7% hadde permanent urinkateter og 29,4% var kjente bærere av ESBL. Av komorbiditet hadde 57,2% hjertekarsykdom, 20,6% kronisk nyresykdom, 4,4% kronisk leversykdom, 25,0% kronisk lungesykdom, 18,3% diabetes, 26,7% aktiv cancer, 13,9% nevrologisk sykdom, 12,8% urinveisanomalier, 12,8% kognitiv svikt/demens og 17,2% var immunsupprimerte. 11,7% av pasientene hadde ingen komorbiditeter som falt inn under kategoriene for komorbiditet i denne studien. De ESBL-produserende isolatene besto av 81,7% *E. coli* og 18,3% *K. pneumoniae*. Det var oppvekst av andre (ikke-ESBL-produserende) mikrober utover *E. coli* og *K. pneumoniae* i samme blodkultur i 9,4% av episodene. De hyppigst forekommende infeksjonsfokus var urinveier (60,6%), ukjent (12,2%) og hepatobiliært fokus (10,6%). 34 pasienter (18,9%) fikk empirisk behandling med karbapenemer, hvorav 21 hadde tidligere kjent ESBL.

6.2 Fordeling av karbapenemer og ikke-karbapenemer etter prøvesvar

6.2.1 Alle episoder

Av totalt 203 episoder som ble inkludert i studien var det 189 (93,1%) episoder hvor isolatene var sensitive for ett eller flere ikke-karbapenemer. 97,0% av isolatene av *E. coli* og 75,7% av isolatene av *K. pneumoniae* var sensitive for ikke-karbapenemer. 11 (5,8%) av 189 episoder, hvor isolatene var sensitive for ikke-karbapenemer, ble ikke behandlet med antibiotika etter prøvesvar. 178 episoder ble behandlet med antibiotika etter prøvesvar, hvorav 91 (51,1%) ble behandlet med ikke-karbapenemer i hele behandlingsperioden. 87 (48,9%) episoder ble behandlet med karbapenemer i hele eller deler av behandlingsperioden etter prøvesvar (Flytskjema 3b).

6.2.2 Første episode

167 (92,8%) av 180 isolater var sensitive for ikke-karbapenemer. 156 av 167 episoder, hvor isolatene var sensitive for ikke-karbapenemer, ble behandlet med antibiotika etter prøvesvar. Syv episoder ble ekskludert grunnet allergi for samtlige virksomme ikke-karbapenemer. Av 149 pasienter som fikk antibiotikabehandling, hvor et ikke-karbapenem var et tilgjengelig alternativ, var det 84 (56,4%) pasienter som fikk ikke-karbapenemer i hele behandlingsperioden. 65 (43,6%) pasienter fikk karbapenemer i hele eller deler av behandlingsperioden (Flytskjema 3c). Se Tabell 2 for sammenlikning av pasientgruppene som fikk behandling med

karbapenemer eller ikke-karbapenemer etter prøvesvar, hvor isolatene var sensitive for ett eller flere ikke-karbapenemer og meropenem (N = 149). Kun første episode ble inkludert.

Fordelingen av ulike antibiotika hos pasientgruppen som fikk ikke-karbapenemer (N = 84) var følgende: 42 fikk PTZ (18 med overgang til per oral behandling), 18 fikk TMS, tolv fikk ciprofloxacin, fire fikk gentamicin (i hele perioden eller med overgang til et annet antibiotikum) og åtte fikk andre antibiotika eller en kombinasjon av ovenfornevnte. Ved overgang fra PTZ til per oral behandling fikk åtte pasienter ciprofloxacin, åtte fikk TMS og to fikk mecillinam.

I pasientgruppen som fikk behandling med karbapenemer (N = 65) var 58 isolater sensitive for PTZ (30 ved standard og 28 ved økt eksponering), 16 isolater sensitive for ciprofloxacin (alle ved standard eksponering), 20 isolater sensitive for TMS (19 ved standard og ett ved økt eksponering) og 38 isolater sensitive for gentamicin (36 ved standard og to ved økt eksponering).

6.3 Fordeling av karbapenemer og ikke-karbapenemer etter prøvesvar i henhold til infeksjonsfokus

6.3.1 Alle episoder

Av totalt 189 episoder hvor isolatene var sensitive for ikke-karbapenemer var 111 (58,7%) definert som bakteriemi med urinveisfokus og 78 (41,2%) definert som bakteriemi med ikke-urinveisfokus (alle andre fokus). I gruppen med urinveisfokus ble 107 episoder behandlet med antibiotika etter prøvesvar, hvorav 63 (58,9%) ble behandlet med ikke-karbapenemer i hele behandlingsperioden. 44 (41,1%) episoder ble behandlet med karbapenemer i hele eller deler av behandlingsperioden. I gruppen med ikke-urinveisfokus ble 71 episoder behandlet med antibiotika etter prøvesvar, hvorav 28 (39,4%) ble behandlet med ikke-karbapenemer i hele behandlingsperioden. 43 (60,6%) episoder ble behandlet med karbapenemer i hele eller deler av behandlingsperioden (Flytskjema 3d).

6.3.2. Første episode

167 (92,8%) av 180 isolater var sensitive for ikke-karbapenemer. 156 av 167 episoder, hvor isolatene var sensitive for ikke-karbapenemer, ble behandlet med antibiotika etter prøvesvar. Syv episoder ble ekskludert grunnet allergi for samtlige virksomme ikke-karbapenemer. 149 episoder ble behandlet med antibiotika etter prøvesvar, hvor et ikke-karbapenem var et tilgjengelig alternativ. 89 (57,3%) av 149 episoder var definert som bakteriemi med urinveisfokus og 60 (40,3%) episoder var definert som bakteriemi med ikke-urinveisfokus (alle andre fokus). I pasientgruppen med urinveisfokus fikk 60 (67,4%) pasienter ikke-karbapenemer og 29 (32,6%) fikk karbapenemer etter prøvesvar. I pasientgruppen med ikke-urinveisfokus fikk 24 (40%) pasienter ikke-karbapenemer og 36 (60%) fikk karbapenemer etter prøvesvar (Flytskjema 3e). Se Tabell 3 for sammenlikning av pasientgruppene med urinveisfokus og ikke-urinveisfokus, som fikk antibiotika etter prøvesvar, hvor isolatene var sensitive for ett eller flere ikke-karbapenemer og meropenem (N = 149). Kun første episode ble inkludert.

6.4 Variabler som predikerer bruk av karbapenemer etter prøvesvar

Det henvises til Tabell 4 for variabler som predikerer bruk av karbapenemer etter prøvesvar. Ved univariabelanalyser var følgende faktorer uavhengig assosierte med bruk av karbapenemer: ikke-urinveisfokus (OR = 3,1, p = 0,001), bakteriemi med *K. pneumoniae* (OR = 6,5, p = 0,002), økt varighet av antibiotikabehandling (OR = 1,1, p <0,001), økt varighet av sykehusopphold (OR = 1,1, p <0,001) og intensivopphold (OR = 1,3, p = 0,02). Følgende faktorer var uavhengig assosierte med redusert sannsynlighet for bruk av karbapenemer ved univariabelanalyser: urinveisfokus (OR = 0,3 p = 0,001), bakteriemi med *E. coli* (OR = 0,2, p = 0,002) og hjertekarsykdom (OR = 0,4, p = 0,01).

Multivariabelanalyser identifiserte følgende faktorer som prediktorer for bruk av karbapenemer: kvinnelig kjønn (OR = 4,1, p = 0,003), ikke-urinveisfokus (OR = 4,0, p = 0,002), bakteriemi med *K. pneumoniae* (OR = 9,4, p = 0,001), økt varighet av antibiotikabehandling (OR = 1,1, p = 0,01) og økt varighet av intensivopphold (OR = 1,4, p = 0,03). Urinveisfokus (OR = 0,3, p = 0,002), bakteriemi med *E. coli* (OR = 0,1, p = 0,001) og hjertekarsykdom (OR = 0,4, p = 0,045) var forbundet med redusert sannsynlighet for bruk av karbapenemer i multivariabelanalyser.

6.5 Varighet av sykehusopphold

Gjennomsnittlig varighet av sykehusopphold for alle pasienter med ESBL-bakteriemi var $12,4 \pm 11,8$ dager ved analyse av 199 separate episoder (median varighet 9 dager). Blant episodene som ble analysert var korteste varighet én dag og lengste varighet 75 dager. Ved beregning av varighet av sykehusopphold ble det funnet fire avvikende verdier som ble ekskludert, da disse vil kunne gi et overestimat av varighet (korteste varighet 108 dager, lengste varighet >365 dager). Separate analyser av første episode hos hver pasient ble utført (N = 178), men viste ingen vesentlig forskjell i varighet av sykehusopphold.

Varighet av sykehusopphold ble beregnet til $13,0 \pm 12,0$ dager i gjennomsnitt for pasienter som overlevde behandlingen av ESBL-bakteriemien (median varighet 10 dager). Totalt 183 separate episoder ble inkludert i analysen. Blant episodene som ble analysert var korteste varighet én dag og lengste varighet 75 dager. 16 av 203 episoder ble ekskludert grunnet død før oppstart av, eller under pågående behandling for, ESBL-bakteriemi. Fire avvikende verdier ble ekskludert, da disse vil kunne gi et overestimat av varighet (korteste varighet 108 dager, lengste varighet >365 dager). Varighet av sykehusopphold ved død før oppstart av, eller under pågående behandling for, ESBL-bakteriemi (N = 16) var $5,9 \pm 7,1$ dager i gjennomsnitt (median varighet to dager, korteste varighet én dag og lengste varighet 26 dager).

6.6 Varighet av antibiotikabehandling

Gjennomsnittlig varighet av antibiotikabehandling for alle pasienter med ESBL-bakteriemi var $14,4 \pm 7,2$ dager ved analyse av 200 separate episoder (median varighet 14 dager). Blant tilfellene som ble analysert var korteste varighet null dager (ingen antibiotika) og lengste varighet 42 dager. Antall dager med virksom antibiotikabehandling var $12,9 \pm 7,1$ i gjennomsnitt (median 12 dager). To avvikende verdier ble ekskludert, da disse vil kunne gi et overestimat av varighet (varighet i disse tilfellene var 52 og 70 dager). Ytterligere ett tilfelle ble ekskludert grunnet manglende informasjon om varighet. Separate analyser av første episode hos hver pasient ble utført (N = 178), men viste ingen vesentlig forskjell i varighet av antibiotikabehandling.

Gjennomsnittlig varighet ble beregnet til $15,1 \pm 6,8$ dager for pasienter som overlevde antibiotikabehandlingen (median varighet 14 dager). Totalt 184 separate episoder ble inkludert i analysen. 16 av 203 episoder ble ekskludert grunnet død før oppstart av, eller under pågående behandling for, ESBL-bakteriemi. To avvikende verdier ble identifisert og ekskludert da disse vil kunne gi et overestimat av varighet (varighet i disse tilfellene var 52 og 70 dager). Ytterligere ett tilfelle ble ekskludert grunnet manglende informasjon om varighet.

6.7 30-dagers mortalitet

6.7.1 Alle episoder

30-dagers mortalitet var 12,5% ved analyse av 200 separate episoder (25 døde av 200 episoder). Tre av totalt 203 episoder ble ekskludert fra analysen på bakgrunn av utenlandsk statsborgerskap, og informasjon om dødsfall innenfor 30 dagers perioden var dermed ikke tilgjengelig via Folkeregistret i DIPS.

6.7.2 Første episode

Subanalyser viste at 30-dagers mortalitet var 14,1% ved analyse av første episode (25 døde av 177 pasienter). Tre av totalt 180 pasienter ble ekskludert på bakgrunn av utenlandsk statsborgerskap, og informasjon om dødsfall innenfor 30 dagers perioden var dermed ikke tilgjengelig via Folkeregistret i DIPS.

Av de 25 pasientene som døde innenfor 30-dagers perioden etter at blodkultur ble tatt, var det 16 som døde i sykehus før oppstart av, eller under pågående behandling for, ESBL-bakteriemi, hvorav ni døde før resistensbestemmelsen ble svart ut. Ni pasienter døde etter endt behandling av bakteriemien, hvorav åtte døde etter utskrivelse. Dødsårsak som angitt i dødsmelding var direkte relatert til infeksjon i 13 av 16 tilfeller hvor pasienten døde før oppstart av, eller under pågående behandling for, ESBL-bakteriemi. Informasjon om dødsårsak var ikke tilgjengelig for pasienter som døde utenfor sykehus. Se Tabell 5 for beskrivelse av overlevende og ikke-overlevende. Kun første episode ble inkludert (N = 177).

6.8 Risikofaktorer for 30-dagers mortalitet

Det henvises til Tabell 6 for risikofaktorer for 30-dagers mortalitet. Ved univariabelanalyser var økt alder (OR = 1,1, $p = 0,001$), hjertekarsykdom (OR = 3,3, $p = 0,02$) og behov for vasopressor (OR = 3,3, $p = 0,02$) forbundet med økt mortalitet. Multivariabelanalyser viste at økt alder (OR = 1,1, $p = 0,001$) og behov for vasopressor (OR = 3,7, $p = 0,02$) var forbundet med økt mortalitet.

7 Diskusjon

Mikrobiologisk prøvesvar viste at 93,1% av de ESBL-produserende isolatene var sensitive for ett eller flere ikke-karbapenemer. Likevel ble 43,6% av pasientene, hvor ikke-karbapenemer var et tilgjengelig alternativ, behandlet med et karbapenem i hele eller deler av behandlingsperioden etter prøvesvar. I pasientgruppen som fikk behandling med karbapenemer var 46,2% av isolatene sensitive for PTZ ved standard eksponering og ytterligere 43,1% av isolatene var sensitive ved økt eksponering. PTZ har vært ansett som et godt alternativ til karbapenemer ved alvorlige infeksjoner forårsaket av ESBL-produserende mikrober, men disse funnene kan tyde på at karbapenemer likevel er det foretrukne valget.

Andelen som fikk behandling med karbapenemer etter prøvesvar var større ved bakteriemi med ikke-urinveisfokus i denne studien. Funnene kan trolig til dels forklares av at primærfokus utenfor urinveiene indikerer økt alvorlighetsgrad, da bakteriemi med ikke-urinveisfokus har vært forbundet med økt mortalitet i tidligere studier (36-40). Det ble observert høyere forekomst av luftveisfokus og ukjent fokus i pasientgruppen som fikk behandling med karbapenemer (Tabell 2). Datagrunnlaget var likevel for lite til å kunne brukes i en logistisk regresjonsanalyse, og betydningen av disse observasjonene bør tolkes med varsomhet. Funnene indikerer at infeksjonsfokus påvirker hvilke pasienter som får karbapenemer, selv om mikroben er sensitiv for egnede ikke-karbapenemer (her særlig PTZ). Dette til tross for motstridende resultater for hvorvidt behandling med karbapenemer gir lavere mortalitet enn karbapenemsparende alternativer. Datagrunnlaget i denne studien var ikke tilstrekkelig til å kunne undersøke forskjeller i mortalitet mellom ulike antibiotika, men det vises til metaanalysene av Verdakas et al. (26) og Son et al. (27) for en sammenfatning av

eksisterende kunnskap fra retrospektive studier.

Harris et al. (21) demonstrerte i sin randomiserte, kontrollerte studie, som er den eneste av sitt slag, at behandling med PTZ var forbundet med høyere mortalitet sammenliknet med meropenem. Resultatene kan gi grunnlag for å velge meropenem framfor PTZ ved alvorlige infeksjoner med ESBL-produserende mikrober. Kritikken kan dog rettes mot at forfatterne benyttet VITEK2-systemet for resistensbestemmelse av isolatene (se studieprotokoll vedlagt artikkelen) (21), som er forbundet med feil ved testing av sensitivitet for PTZ. Disse systemfeilene medfører at enkelte isolater som er resistente for PTZ likevel anses som sensitive, og pasienter fikk potensielt uvirksom behandling (41). Det er derfor tenkelig at den observerte mortalitetsraten for PTZ til dels kan tilskrives uvirksom behandling med bakgrunn i feil i resistensbestemmelsen. Studien ble publisert mot slutten av 2018 og har trolig hatt liten påvirkning på andelen som ble behandlet med karbapenemer i denne studien.

Videre var kvinnelig kjønn, *K. pneumoniae*, varighet av antibiotikabehandling og intensivopphold assosiert med bruk av karbapenemer i multivariabelanalyse. Varighet av intensivopphold og antibiotikabehandling er her å anse som proxyvariabler for alvorlighetsgrad av infeksjonen. Funnene bør derfor tolkes som at man i større grad velger karbapenemer ved mer alvorlige infeksjoner som følgelig krever lengre og mer intensiv behandling. Dette gjelder også varighet av sykehusopphold, som var assosiert med bruk av karbapenemer i univariabelanalyse. Varighet av sykehusopphold kan for øvrig også påvirkes av at karbapenemer administreres intravenøst, og dette kan i seg selv kan medføre økt liggetid hos denne pasientgruppen. Det er imidlertid lite sannsynlig at intravenøs administrasjon er en vesentlig årsak til økt varighet av intensivopphold eller lengre antibiotikabehandling. Det framkommer av bredden på flere av konfidensintervallene at den observerte risikoen for å få karbapenemer var noe unøyaktig, hvilket kan tilskrives størrelsen på utvalget (Tabell 4).

Ved valg av antibiotika må det tas høyde for penetrasjon av antibiotika til infeksjonsfokus, hvor det må oppnås tilstrekkelig høy konsentrasjon for å ha terapeutisk effekt. Høye konsentrasjoner andre steder i kroppen kan dog være svært ugunstig. Det er dermed ikke selvfølgelig at alle ikke-karbapenemer er egnede alternativer til meropenem selv om

resistensbestemmelsen tilsier at mikroben er sensitiv. Høye konsentrasjoner av aminoglykosider (her gentamicin) oppnås bare i nyrecortex og det indre øret og virker nefro- og ototoksisk. Risikoen for toksisitet øker med alder og varighet av behandling (42-44), samt nedsatt nyrefunksjon og dehydrering (42). Gentamicin er således mindre egnet til langtidsbehandling og er ikke lenger anbefalt i monoterapi ved infeksjoner med systemisk påvirkning med infeksjonsfokus utenom urinveier (19). Studiepopulasjonens alder og varighet av antibiotikabehandling tatt i betraktning er det rimelig at gentamicin var lite brukt i denne studien. TMS er et aktuelt middel i behandling av urinveisinfeksjoner og nedre luftveisinfeksjoner (45), men er lite brukt i behandling av alvorlige infeksjoner. I pasientgruppen som fikk behandling med karbapenemer etter prøvesvar var det en overvekt av ikke-urinveisfokus og TMS var ikke indisert i behandling av en del av disse infeksjonene. Det kan kommenteres at omtrent halvparten av episodene som ble behandlet med karbapenemer, hvor isolatene var sensitive for PTZ, var PTZ kun virksomt ved økt eksponering. Det er tenkelig at det i fagmiljøene er en viss skepsis for å anvende antibiotika (her særlig PTZ) som kun er virksom ved økt eksponering (angitt som I i resistensbestemmelsen), men dette blir spekulasjoner.

Median varighet av sykehusopphold i denne studien var vesentlig lik den som oppgis i andre studier av ESBL-bakteriemi med *E. coli* og *K. pneumoniae* (5, 21, 23). De fleste tidligere studier har ikke beskrevet hvordan de har analysert pasienter som døde i sykehus. Man har i denne studien, i likhet med Richelsen et al. (34), beregnet varighet av sykehusopphold for de pasientene som overlevde og de som døde separat. Richelsen et al. utførte sine analyser basert på om pasientene ble utskrevet i livet eller døde i sykehus, mens man her har valgt å gjøre analysene basert på om pasientene overlevde behandlingen av sin ESBL-bakteriemi eller døde før oppstart av eller under pågående behandling. Det var kun én pasient i dette datamaterialet som overlevde behandling av sin ESBL-bakteriemi, men som døde i sykehus av andre årsaker, og tallene er derfor svært sammenliknbare og tilnærmet like. Median varighet av sykehusopphold i denne studien for pasienter som overlevde behandling var 10 dager. Richelsen et al. oppga 9 dager ved bakteriemi med ESBL-EC og 10,5 dager ved bakteriemi med ESBL-KP. Ved beregning av varighet av antibiotikabehandling ble det også justert for de pasientene som døde før oppstart av eller under pågående behandling. De som overlevde den initiale behandlingen fikk antibiotika i 15,1 dager i gjennomsnitt. Av totalt 25

døde innenfor 30-dagers vinduet var det en betydelig andel som døde tidlig i forløpet av bakteriemien. Ni (36%) pasienter døde før prøvesvar, og det var derfor ikke mulig å gi målrettet behandling.

30-dagers mortalitet i denne studien var lavere enn det som ble rapportert av Kang et al. (35) og Scheuerman et al. (36) ved bakteriemie med isolater som inkluderte både ESBL-EC og ESBL-KP. Kang et. al inkluderte en relativt større andel *K. pneumoniae* (50,4%), mens Scheuerman et. al inkluderte en sammenliknbar andel *K. pneumoniae* (24,4%) i sin studie. Det har tidligere vært sett stor forskjell i mortalitet ved bakteriemie med ESBL-EC og ESBL-KP, hvor ESBL-KP har vært forbundet med økt mortalitet (35-37). Dette kan bidra til høyere mortalitet i studier med en større andel isolater av *K. pneumoniae*, men mortalitetsraten i vår studie var også lavere enn det som har vært observert for bakteriemie med ESBL-EC alene (34-37). En svensk studie oppga lavere 30-dagers mortalitet på 11,3% ved bakteriemie med ESBL-produserende *Enterobacteriaceae* (46). Det er tenkelig at ulike genotyper av ESBL kan være forbundet med forskjeller i kliniske utfall mellom studier, men Scheuerman et al. påviste ingen forskjell i mortalitet mellom ESBL-produserende isolater av typen CTX-M og ikke-CTX-M (36).

Andelen pasienter med behov for vasopressor var 15% i denne studien. Til sammenlikning var det henholdsvis 22,6% og 35,5% av pasientene som utviklet septisk sjokk i studiene utført av Kang et al. og Scheuerman et al. Studiepopulasjonene bestod således av mer alvorlig syke pasienter, noe som trolig bidro til høyere mortalitet. Grunnet varierende koding av septisk sjokk i journalsystemet avsto vi fra å bruke denne variabelen, og benyttet i stedet behov for vasopressor som substitutt for septisk sjokk. Behov for vasopressor anses som en likeverdig indikator på alvorlighetsgrad av infeksjon og er svært sammenliknbart med septisk sjokk, da septisk sjokk per definisjon innebærer behov for vasopressor (20). Det er flere mulige årsaker til de observerte forskjellene i mortalitet mellom studier utover de som er beskrevet. Man kan her nevne heterogenitet i studiepopulasjoner (eksempelvis i alder og komorbiditet), strategier for antibiotikabehandling og støttende behandling, og tid til prøvesvar med varierende tid til virksom behandling.

Økt alder var forbundet med økt mortalitet, i likhet med tidligere studier (34, 36, 46). Flere studier har identifisert septisk sjokk (35-37), økende APACHE II-score (35) og/eller høyere Pitt bakteriemiscore (37) som prediktorer for mortalitet, som alle er forbundet med økt alvorlighetsgrad av bakteriemi. I tråd med dette var behov for vasopressor forbundet med økt mortalitet i denne studien. Analyser av infeksjonsfokus som prediktor for mortalitet var begrenset til sammenlikning av urinveisfokus og ikke-urinveisfokus grunnet lavt antall døde og lav representasjon av de respektive infeksjonsfokus i denne studien. Det ble ikke påvist signifikant økning i mortalitet ved bakteriemi med ikke-urinveisfokus, i motsetning til tidligere studier (36-40). Det er tidligere observert økt mortalitet ved bakteriemi med luftveisfokus (38, 39) og abdominalfokus (40). Det var økt forekomst av hepatobiliært fokus i gruppen av ikke-overlevende (Tabell 5), men grunnet få observasjoner var det ikke grunnlag for å utføre logistisk regresjonsanalyse. Betydningen av dette må derfor tolkes med varsomhet. Ingen signifikant forskjell i mortalitet mellom ESBL-EC og ESBL-KP ble observert, i motsetning til det som har vært rapportert tidligere (35-37), men studien besto av en relativt liten andel *K. pneumoniae* og få døde. Analyser av risikofaktorer for 30-dagers mortalitet var begrenset av lavt antall døde, hvilket medfører at det kan eksistere sammenhenger som ikke var mulig å påvise. Det ses også en viss unøyaktighet i risikoen for mortalitet forbundet med behov for vasopressor, som er gjenspeilt i bredden på konfidensintervallet (Tabell 6).

En styrke ved denne studien er blant annet at mikrobiologiske data fra samtlige sykehus ble analysert ved samme laboratorium, som vil si at samme metode ble benyttet. Man unngår dermed variasjoner som skyldes analysemetode. Data ble gjennomgått to ganger av samme person, som minimerer tilfeldige feil ved uttrekk og bidrar til mer konsistent registrering.

Når man skal belyse svakheter ved studien må man igjen trekke fram størrelsen på utvalget som begrensende. Særlig analyser av risikofaktorer for mortalitet var begrenset av lavt antall døde, og de enkelte variablene hadde dermed lav representasjon. Det ses av bredden på konfidensintervallene at risikoestimatene, selv om de er signifikante, bærer preg av en viss unøyaktighet. Videre kan datauttrekk ha vært gjenstand for feil med utgangspunkt i variasjon og/eller mangler i opplysninger i pasientjournalene, som kan ha medført feil i resultatene. Kategoriene som ble brukt for komorbiditet differensierte heller ikke mellom grader av sykdom. Studien inkluderte data fra til sammen fem sykehus. Det har ikke vært av

interesse å sammenlikne sykehus, men det er mulig at det fantes enkelte forskjeller mellom sykehusene, i praksis for antibiotikabehandling eller annet, uten at dette framkommer her. Studien viser ikke eventuelle endringer over tid, da datamaterialet ikke er tilstrekkelig til å kunne undersøke trender. Det er verdt å bemerke at det er visse forskjeller i hvilke brytningspunkter som ble benyttet for de ulike antibiotika i perioden det er samlet inn data fra. Det påvirker følgelig til enhver tid andelen isolater som er sensitive for det gitte antibiotikum og ved hvilken eksponering.

8 Konklusjon

Studien belyser flere aspekter av antibiotikabehandling og kliniske utfall ved ESBL-bakteriemi i en norsk pasientpopulasjon. Funnene tyder på at karbapenemer i stor grad blir brukt i behandling av ESBL-bakteriemi, selv om isolatene er sensitive for ikke-karbapenemer. Det er sannsynligvis flere årsaker til dette. Bakteriemi med ikke-urinveisfokus var forbundet med bruk av karbapenemer, mens karbapenemsparende alternativer i større grad ble benyttet ved urinveisfokus. Median varighet av sykehusopphold var vesentlig lik tidligere studier. Det observeres relativt lav mortalitet sammenliknet med tidligere studier. Økt alder og behov for vasopressor var forbundet med økt mortalitet.

9 Tabeller

Tabell 1: Beskrivelse av pasientgruppen med ESBL-bakteriemi (N = 180).

Variabel	Verdi
Kvinnelig kjønn, n (%)	65 (36,1)
Alder i år	
Gjennomsnitt ± SD	71,5 ± 15,5
Median	73,5
Range	19-96
Tidligere kjent ESBL, n (%)	53 (29,4)
Komorbiditet ¹ , n (%)	
Hjertekarsykdom	103 (57,2)
Nyresykdom	37 (20,6)
Leversykdom	8 (4,4)
Lungesykdom	45 (25,0)
Diabetes	33 (18,3)
Immunsuppresjon	31 (17,2)
Aktiv cancer	48 (26,7)
Nevrologisk sykdom	25 (13,9)
Demens/kognitiv svikt	23 (12,8)
Urinveisanomalier	23 (12,8)
Ingen komorbiditet ²	21 (11,7)
Permanent urinkateter, n (%)	30 (16,7)
Kirurgi <1 uke, n (%)	
Ingen	161 (89,4)
Urinveier	7 (3,9)
Abdomen	5 (2,8)
Lever/galleveier/pankreas	2 (1,1)
Andre	5 (2,8)
Antatt infeksjonsfokus, n (%)	
Urinveier	87 (48,3)
Luftveier	18 (10,0)
Abdomen	9 (5,0)
Lever/galleveier/pankreas	13 (7,2)
Annet	7 (3,9)
Ukjent	48 (26,7)

Endelig infeksjonsfokus, n (%)	
Urinveier	109 (60,6)
Luftveier	12 (6,7)
Abdomen	11 (6,1)
Lever/galleveier/pankreas	19 (10,6)
Annet	7 (3,9)
Ukjent	22 (12,2)
Intensivopphold	
Innlagt i intensivavdeling, n (%)	51 (28,3)
Gjennomsnittlig lengde i dager \pm SD	0,94 \pm 2,9
Vasopressor, n (%)	27 (15,0)
Mikrobe, n (%)	
<i>E. coli</i>	147 (81,7)
<i>K. pneumoniae</i>	33 (18,3)
Ikke-ESBL-produserende mikrober	17 (9,4)
Empirisk antibiotika, n (%)	
Ikke-karbapenemer	142 (78,9)
Karbapenemer	34 (18,9)
Ingen antibiotika	4 (2,2)

¹ Samme pasient kunne ha flere komorbiditeter og summen er derfor ikke 100%.

² Pasienten hadde ingen komorbiditet som falt inn under kategoriene for komorbiditet i denne studien. Dette utelukker ikke eventuell annen komorbiditet, som her ikke er kodet.

Tabell 2: Sammenlikning av pasientgruppene som fikk behandling med ikke-karbapenemer eller karbapenemer etter prøvesvar, hvor isolatene var sensitive for ett eller flere ikke-karbapenemer og meropenem (N = 149).

<i>Variabel</i>	<i>Ikke-karba- penemer (n = 84)</i>	<i>Karbapenemer (n = 65)</i>	<i>P-verdi</i>
Alder i år			
Gjennomsnitt ± SD	72 ± 14,5	68,3 ± 17,2	0,18
Median	73,5	69	
Range	19-93	26-96	
Kvinnelig kjønn, n (%)	25 (29,8)	28 (43,1)	0,09
Tidligere kjent ESBL, n (%)	21 (25,0)	21 (32,3)	0,33
Komorbiditet ¹ , n (%)			
Nyresykdom	16 (19,0)	10 (15,4)	0,56
Leversykdom	1 (1,2)	5 (7,7)	0,09
Lungesykdom	16 (19,0)	17 (26,2)	0,30
Hjertekarsykdom	53 (63,1)	27 (41,5)	0,01
Diabetes	15 (17,9)	12 (18,5)	0,92
Immunsuppresjon	11 (13,1)	16 (24,6)	0,07
Aktiv cancer	19 (22,6)	22 (33,8)	0,13
Nevrologi	12 (14,3)	10 (15,4)	0,85
Kognitiv svikt	10 (11,9)	6 (9,2)	0,60
Urinveisanomali	11 (13,1)	8 (12,3)	0,89
Ingen komorbiditet ²	12 (14,3)	7 (10,8)	0,52
Urinkateter, n (%)	16 (19,0)	6 (9,2)	0,09
Kirurgi <1 uke, n (%)			
Ingen	77 (91,7)	57 (87,7)	0,42
Urinveier	4 (4,8)	1 (1,5)	0,39
Annet	3 (3,6)	7 (10,8)	0,10
Infeksjonsfokus, n (%)			
Urinveier	60 (71,4)	29 (44,6)	<0,001
Luftveier	1 (1,2)	10 (15,4)	0,001
Abdomen	7 (8,3)	3 (4,6)	0,51
Hepatobilliært	6 (7,1)	6 (9,2)	0,64
Annet	4 (4,8)	3 (4,6)	1
Ukjent	6 (7,1)	14 (21,5)	0,01

Intensiv			
Innlagt i intensiv- avdeling, n (%)	17 (20,2)	22 (33,8)	0,06
Gjennomsnittlig lengde i dager \pm SD	0,36 \pm 0,914	1,91 \pm 4,492	0,03
Vasopressor, n (%)	7 (8,3)	10 (15,4)	0,18
Mikrobe, n (%)			
<i>E. coli</i>	80 (95,2)	49 (75,4)	<0,001
<i>K. pneumoniae</i>	4 (4,8)	16 (24,6)	<0,001

¹ Samme pasient kunne ha flere komorbiditeter og summen er derfor ikke 100%.

² Pasienten hadde ingen komorbiditet som falt inn under kategoriene for komorbiditet i denne studien. Dette utelukker ikke eventuell annen komorbiditet, som her ikke er kodet.

Uthevede tall er signifikante p-verdier.

Tabell 3: Sammenlikning av pasientgruppene med urinveisfokus og ikke-urinveisfokus som fikk antibiotika etter prøvesvar, hvor isolatene var sensitive for ett eller flere ikke-karba-penemer og meropenem (N = 149).

<i>Variabel</i>	<i>Urinveisfokus (n = 89)</i>	<i>Ikke-urinveisfokus (n = 60)</i>	<i>P-verdi</i>
Alder			
Gjennomsnitt ± SD	72,3 ± 14,6	67,6 ± 17,2	0,10
Median	74	70,5	
Range	19-96	34-93	
Kvinnelig kjønn, n (%)	36 (40,4)	17 (28,3)	0,13
Tidligere kjent ESBL, n (%)	32 (36,0)	10 (16,7)	0,01
Komorbiditet ¹ , n (%)			
Nyresykdom	19 (21,3)	7 (11,7)	0,13
Leversykdom	1 (1,1)	5 (8,3)	0,04
Lungesykdom	19 (21,3)	14 (23,3)	0,76
Hjertekarsykdom	51 (57,3)	29 (48,3)	0,28
Diabetes	17 (19,1)	10 (16,7)	0,71
Immunsuppresjon	9 (10,1)	18 (30,0)	0,002
Aktiv cancer	20 (22,5)	21 (35,0)	0,09
Nevrologi	18 (20,2)	4 (6,7)	0,02
Kognitiv svikt	12 (13,5)	4 (6,7)	0,19
Urinveisanomali	18 (20,2)	1 (1,7)	<0,001
Ingen komorbiditet ²	13 (14,6)	6 (10,0)	0,41
Urinkateter, n (%)	22 (24,7)	0 (0)	<0,001
Kirurgi <1 uke, n (%)			
Ingen	83 (93,3)	51 (85,0)	0,10
Urinveier	5 (5,6)	0 (0)	0,08
Annet	1 (1,1)	4 (6,7)	0,19
Intensiv			
Innlagt i intensiv- avdeling, n (%)	19 (21,3)	20 (33,3)	0,10
Gjennomsnittlig intensivopphold i dager ± SD	0,5 ± 1,5	1,8 ± 4,5	0,08
Vasopressor, n (%)	9 (10,1)	8 (13,3)	0,54
Mikrobe, n (%)			
<i>E. coli</i>	79 (88,8)	51 (85,0)	0,50
<i>K. pneumoniae</i>	10 (11,2)	9 (15,0)	0,50

Antibiotika etter prøvesvar, n (%)			
Ikke-karbapenemer	60 (67,4)	24 (40,0)	<0,001
Karbapenemer	29 (36,2)	36 (60,0)	<0,001

¹ Samme pasient kunne ha flere komorbiditeter og summen er derfor ikke 100%.

² Pasienten hadde ingen komorbiditet som falt inn under kategoriene for komorbiditet i denne studien. Dette utelukker ikke eventuell annen komorbiditet, som her ikke er kodet.

Uthevede tall er signifikante p-verdier.

Tabell 4: Univariabel og multivariabel logistiske regresjonsanalyser av risikofaktorer for å få behandling med karbapenemer etter prøvesvar, hvor isolatene var sensitive for ett eller flere ikke-karbapenemer og meropenem (N = 149).

Variabel	Univariabel-analyse			Multivariabel-analyse		
	OR	95% KI	P-verdi	OR	95% KI	P-verdi
Alder	0,96	0,97-1,01	0,15	1,01	0,98-1,04	0,53
Kvinnelig kjønn	1,79	0,91-3,52	0,09	4,14	1,65-10,39	0,003
Infeksjonsfokus						
Urinveisfokus	0,32	0,16-0,64	0,001	0,25	0,10-0,60	0,002
Ikke-urinveisfokus	3,10	1,57-6,13	0,001	4,04	1,68-9,71	0,002
Komorbiditet						
Nyresykdom	0,77	0,32-1,84	0,56			
Leversykdom	6,92	0,79-60,73	0,08			
Lungesykdom	1,51	0,69-3,27	0,30			
Diabetes	1,04	0,45-2,41	0,92			
Immunsuppresjon	2,17	0,92-5,06	0,07			
Aktiv cancer	1,75	0,85-3,61	0,13			
Hjertekarsykdom	0,42	0,21-0,81	0,01	0,39	0,15-0,98	0,045
Nevrologisk sykdom	1,09	0,44-2,71	0,85			
Kognitiv svikt	0,75	0,26-2,19	0,60			
Urinveisanomalier	0,93	0,35-2,47	0,89			
Ingen komorbiditet ²	0,72	0,27-1,96	0,53			
Tidligere kjent ESBL	1,43	0,70-2,93	0,32			
Kirurgi <1 uke						
Ingen	0,65	0,22-1,89	0,43			
Urinveier	0,31	0,03-2,87	0,30			
Annet	3,26	0,81-13,13	0,10			
Vasopressor	2,00	0,72-5,58	0,19			
Varighet intensivopphold	1,32	1,04-1,67	0,02	1,36	1,03-1,80	0,03
Varighet sykehusopphold	1,07	1,03-1,12	<0,001			
Varighet antibiotikabehandling	1,11	1,05-1,18	<0,001	1,12	1,03-1,21	0,01

Mikrobe						
<i>K. pneumoniae</i>	6,53	2,06-20,66	0,002	9,43	2,40-37,10	0,001
<i>E. coli</i>	0,17	0,05-0,53	0,002	0,11	0,03-0,42	0,001

Beskrivelse av modellen for multippel logistisk regresjon: $\chi^2(7, N = 149) = 56,54, p = <0,001$.

Cox&Snell $R^2 = 0,318$. Nagelkerke $R^2 = 0,426$. Hosmer & Limeshow Test $p = 0,590$. Modellen er justert for alder og inkluderer alle variabler som var signifikante gjennom en stegvis eliminasjon av ikke-signifikante variabler.

² Pasienten hadde ingen komorbiditet som falt inn under kategoriene for komorbiditet i denne studien. Dette utelukker ikke eventuell annen komorbiditet, som her ikke er kodet.

Uthevede tall er signifikante p-verdier.

Tabell 5: Sammenlikning av overlevende og ikke-overlevende pasienter 30 dager etter at blodkultur ble tatt. Kun første episode (N = 177).

Variabel	Overlevende (n = 152)	Ikke-overlevende (n = 25)	P-verdi
Alder			
Gjennomsnitt ± SD	70,2 ± 15,6	81,3 ± 10,1	<0,001
Median	72,5	84	
Kvinnelig kjønn, n (%)	53 (34,9)	10 (40,0)	0,62
Tidligere kjent ESBL, n (%)	44 (28,9)	9 (36,0)	0,48
Komorbiditet ¹ , n (%)			
Nyresykdom	31 (20,4)	5 (20,0)	0,96
Leversykdom	6 (3,9)	1 (4,0)	1
Lungesykdom	36 (23,7)	9 (36,0)	0,19
Hjertekarsykdom	83 (54,6)	20 (80,0)	0,02
Diabetes	30 (19,7)	2 (8,0)	0,26
Immunsuppresjon	28 (18,4)	3 (12,0)	0,58
Aktiv cancer	40 (26,3)	8 (32,0)	0,55
Nevrologi	21 (13,8)	4 (16,0)	0,76
Kognitiv svikt	17 (11,2)	6 (24,0)	0,10
Urinveisanomali	21 (13,8)	2 (8,0)	0,54
Ingen komorbiditet ²	19 (12,5)	1 (4,0)	0,32
Urinkateter, n (%)	25 (16,4)	5 (20,0)	0,77
Infeksjonsfokus, n (%)			
Urinveier	96 (63,2)	12 (48,0)	0,15
Luftveier	9 (5,9)	2 (8,0)	0,66
Abdomen	9 (5,9)	2 (8,0)	0,66
Hepatobilliært	13 (8,6)	6 (24,0)	0,03
Annet	6 (3,9)	0 (0)	0,60
Ukjent	19 (12,5)	3 (12,0)	1
Kirurgi <1 uke, n (%)			
Ingen	136 (89,5)	22 (88,0)	0,74
Urinveier	7 (4,6)	0 (0)	0,60
Annet	9 (5,9)	3 (12,0)	0,38
Vasopressor, n (%)	19 (12,5)	8 (32,0)	0,03
Mikrobe, n (%)			
<i>E. coli</i>	125 (82,2)	19 (76,0)	0,42
<i>K. pneumoniae</i>	27 (17,8)	6 (24,0)	0,42

Empirisk antibiotika, n (%)			
Ikke-karbapenemer	120 (78,9)	19 (76,0)	0,74
Karbapenemer	29 (19,1)	5 (20,0)	1
Ingen antibiotika	3 (2,0)	1 (4,0)	0,46
Tid til prøvesvar i dager			
Gjennomsnitt ± SD	2,6 ± 0,8	2,6 ± 0,7	0,60
Median	2	2	

¹ Samme pasient kunne ha flere komorbiditeter og summen er derfor ikke 100%.

² Pasienten hadde ingen komorbiditet som falt inn under kategoriene for komorbiditet i denne studien. Dette utelukker ikke eventuell annen komorbiditet, som her ikke er kodet.

Uthevede tall er signifikante p-verdier.

Tabell 6: Univariabel og multivariabel logistiske regresjonsanalyser av risikofaktorer for 30-dagers mortalitet (N = 177).

Variabel	Univariabel-analyse			Multivariabel-analyse		
	OR	95% KI	P-verdi	OR	95% KI	P-verdi
Alder	1,07	1,03-1,13	0,001	1,08	1,03-1,13	0,001
Kvinnelig kjønn	1,23	0,52-2,96	0,62	1,25	0,48-3,22	0,65
Infeksjonsfokus						
Urinveisfokus	0,54	0,23-1,26	0,15			
Ikke-urinveisfokus	1,86	0,79-4,35	0,15			
Komorbiditet						
Nyresykdom	0,98	0,34-2,81	0,96			
Leversykdom	1,01	0,12-8,80	0,99			
Lungesykdom	1,81	0,74-4,45	0,19			
Diabetes	0,35	0,08-1,58	0,17			
Immunsuppresjon	0,60	0,17-2,16	0,44			
Aktiv cancer	1,32	0,53-3,30	0,55			
Hjertekarsykdom	3,33	1,17-9,32	0,02			
Nevrologisk sykdom	1,19	0,37-3,81	0,77			
Kognitiv svikt	2,51	0,88-7,15	0,09			
Urinveisanomalier	0,54	0,12-2,47	0,43			
Ingen komorbiditet ²	0,29	0,04-2,28	0,24			
Tidligere kjent ESBL	0,72	0,30-1,76	0,48			
Kirurgi <1 uke	1,16	0,31-4,31	0,83			
Vasopressor	3,29	1,25-8,67	0,02	3,71	1,28-10,76	0,02
Mikrobe						
<i>K. pneumoniae</i>	1,46	0,53-4,01	0,46			
<i>E. coli</i>	0,68	0,25-1,87	0,46			

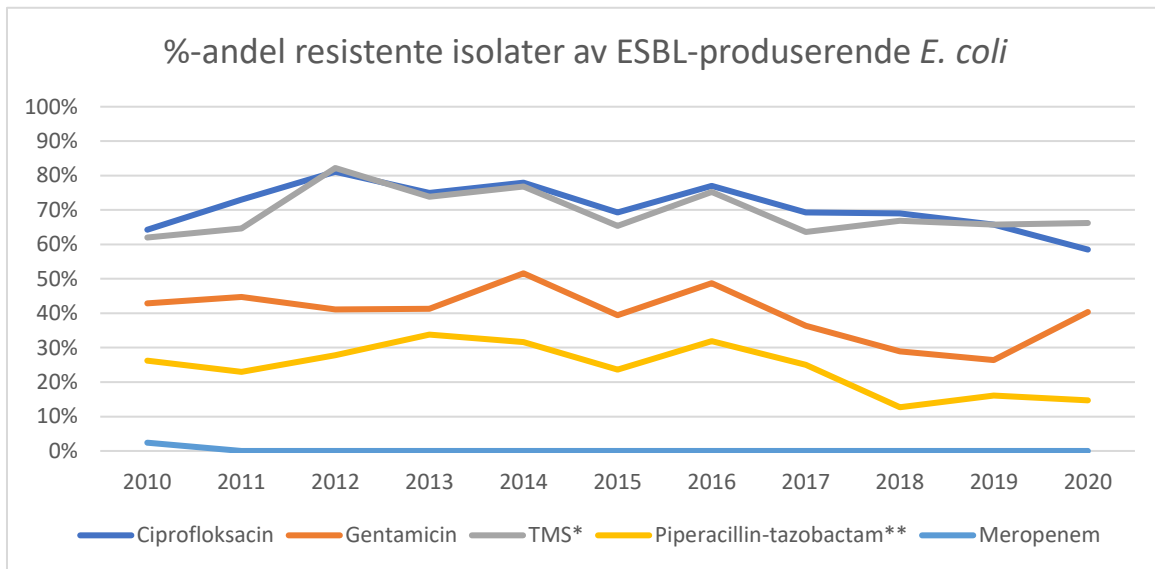
Beskrivelse av modellen for multipel logistisk regresjon: $\chi^2(3, N = 177) = 20,89, p = <0,001$.

Cox&Snell $R^2 = 0,111$. Nagelkerke $R^2 = 0,200$. Hosmer & Limeshow Test $p = 0,610$. Modellen er justert for kjønn og inkluderer alle variabler som var signifikante gjennom en stegvis eliminering av ikke-signifikante variabler.

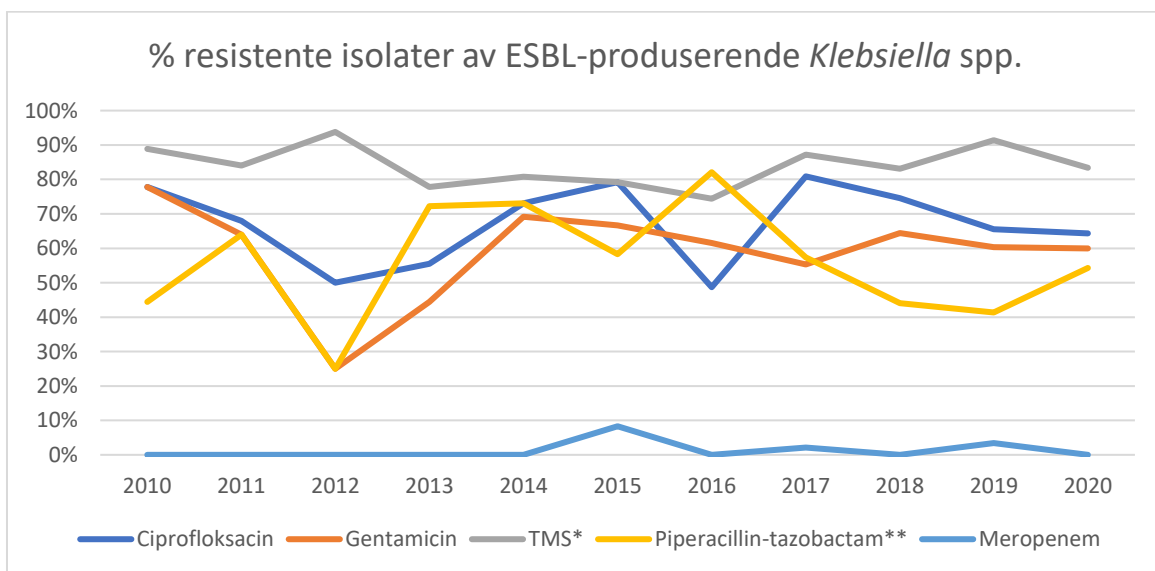
² Pasienten hadde ingen komorbiditet som falt inn under kategoriene for komorbiditet i denne studien. Dette utelukker ikke eventuell annen komorbiditet, som her ikke er kodet.

Uthevede tall er signifikante p-verdier.

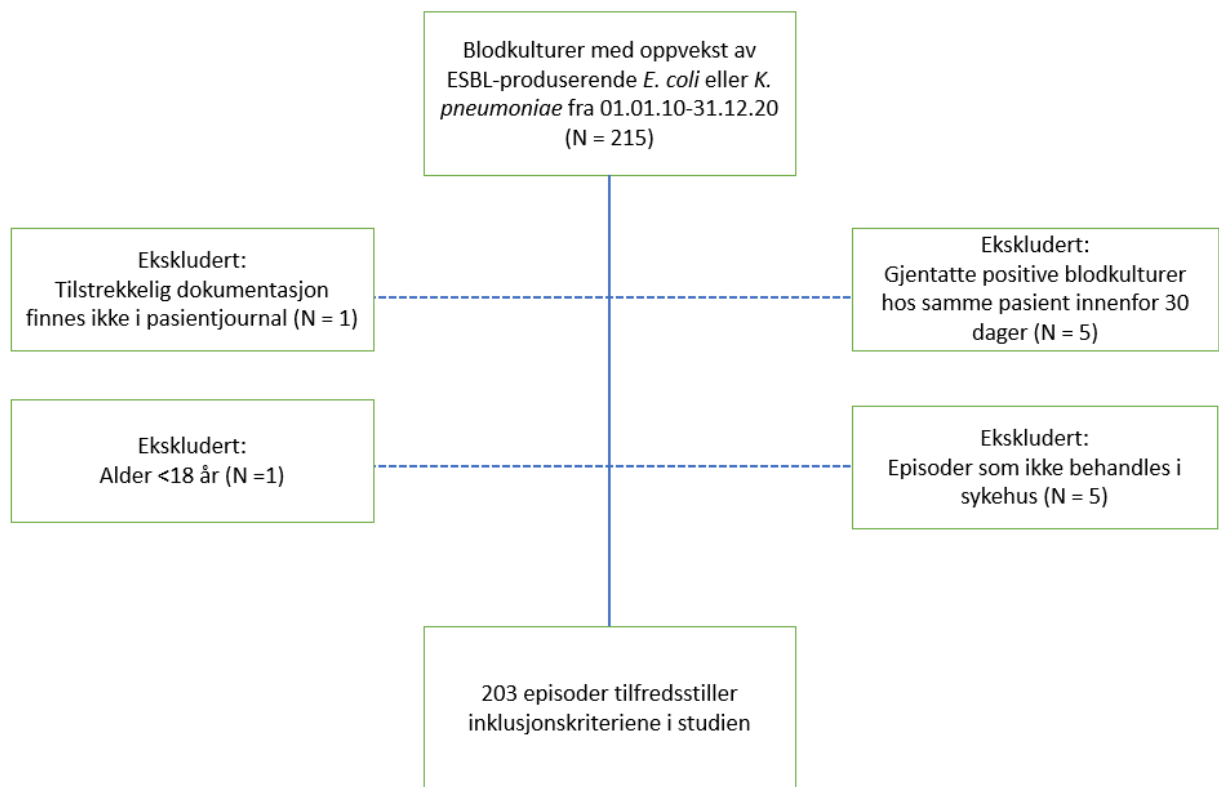
10 Figurer



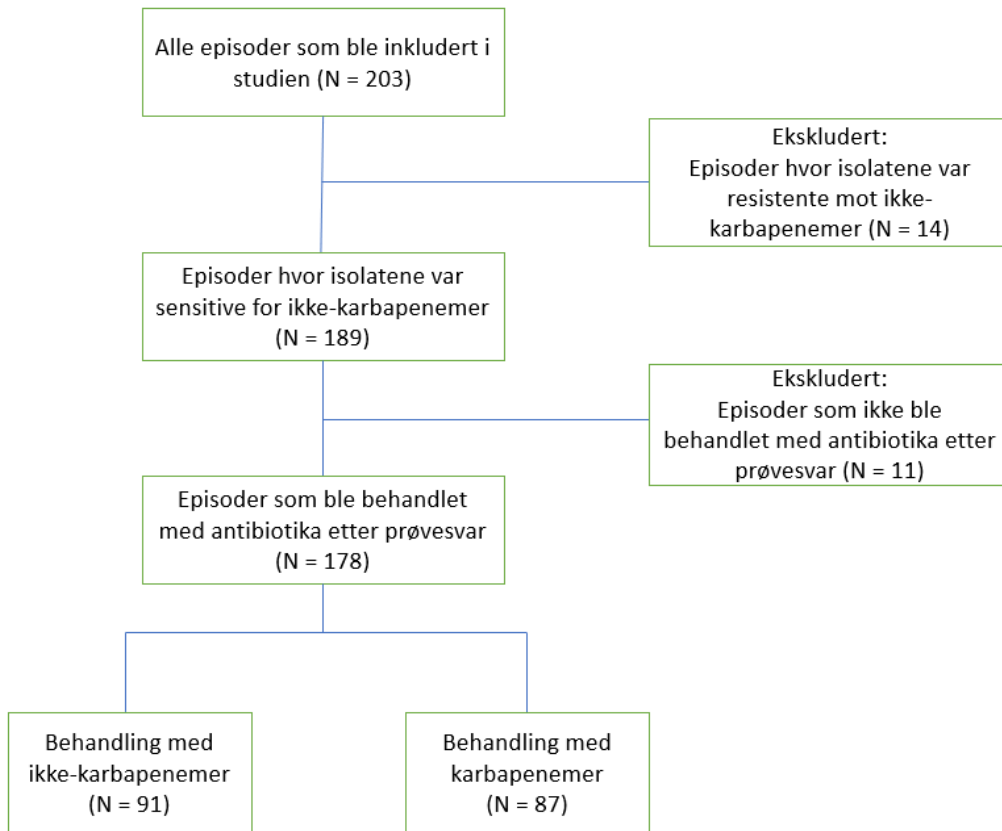
Figur 1. Antibiotikaresistens blant ESBL-produserende isolater av *E. coli* i blodkultur. Tallene er basert på NORM-rapportene fra 2010-2020 (9-19). *TMS = trimetoprim-sulfamethoxazol **Resistens mot piperacillin-tazobactam oppgitt ved standard eksponering fra 2010-2019.



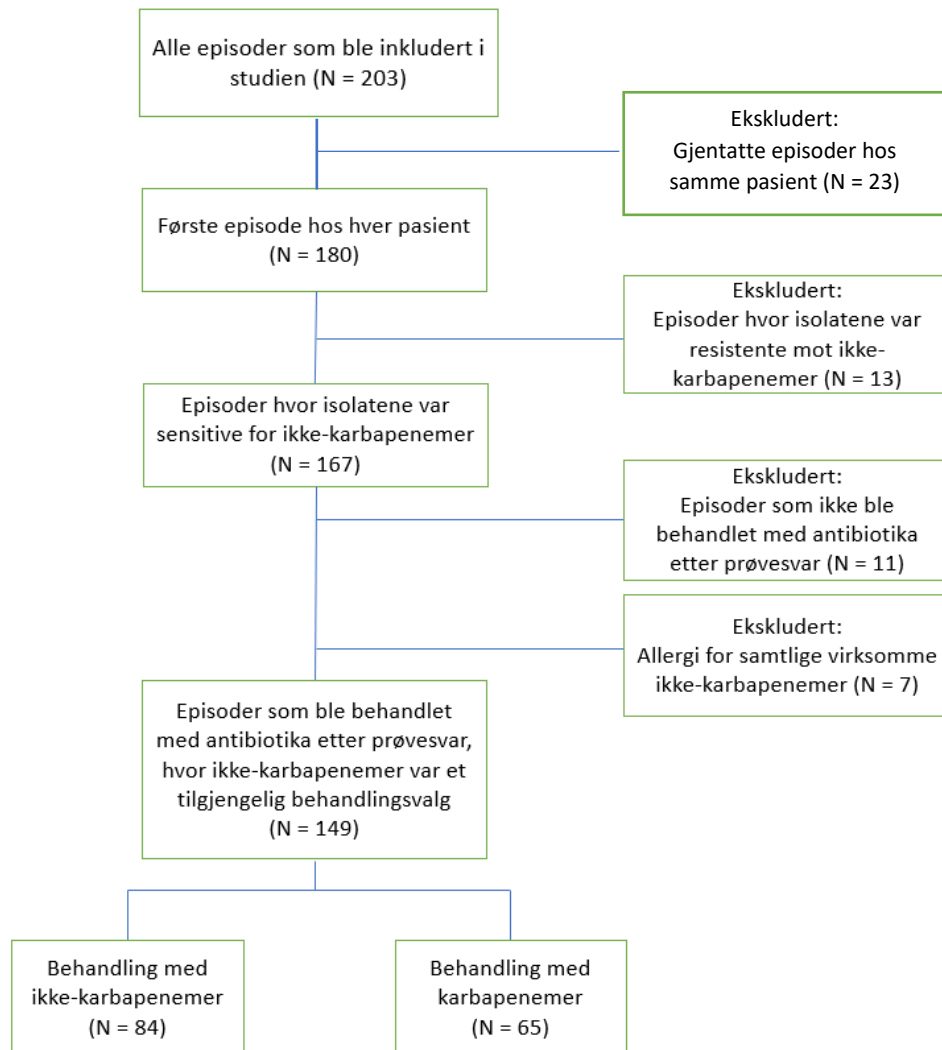
Figur 2. Antibiotikaresistens blant ESBL-produserende isolater av *Klebsiella* spp. i blodkultur. Tallene er basert på NORM-rapportene fra 2010-2020 (9-19). *TMS = trimetoprim-sulfamethoxazol **Resistens mot piperacillin-tazobactam oppgitt ved standard eksponering fra 2010-2019.



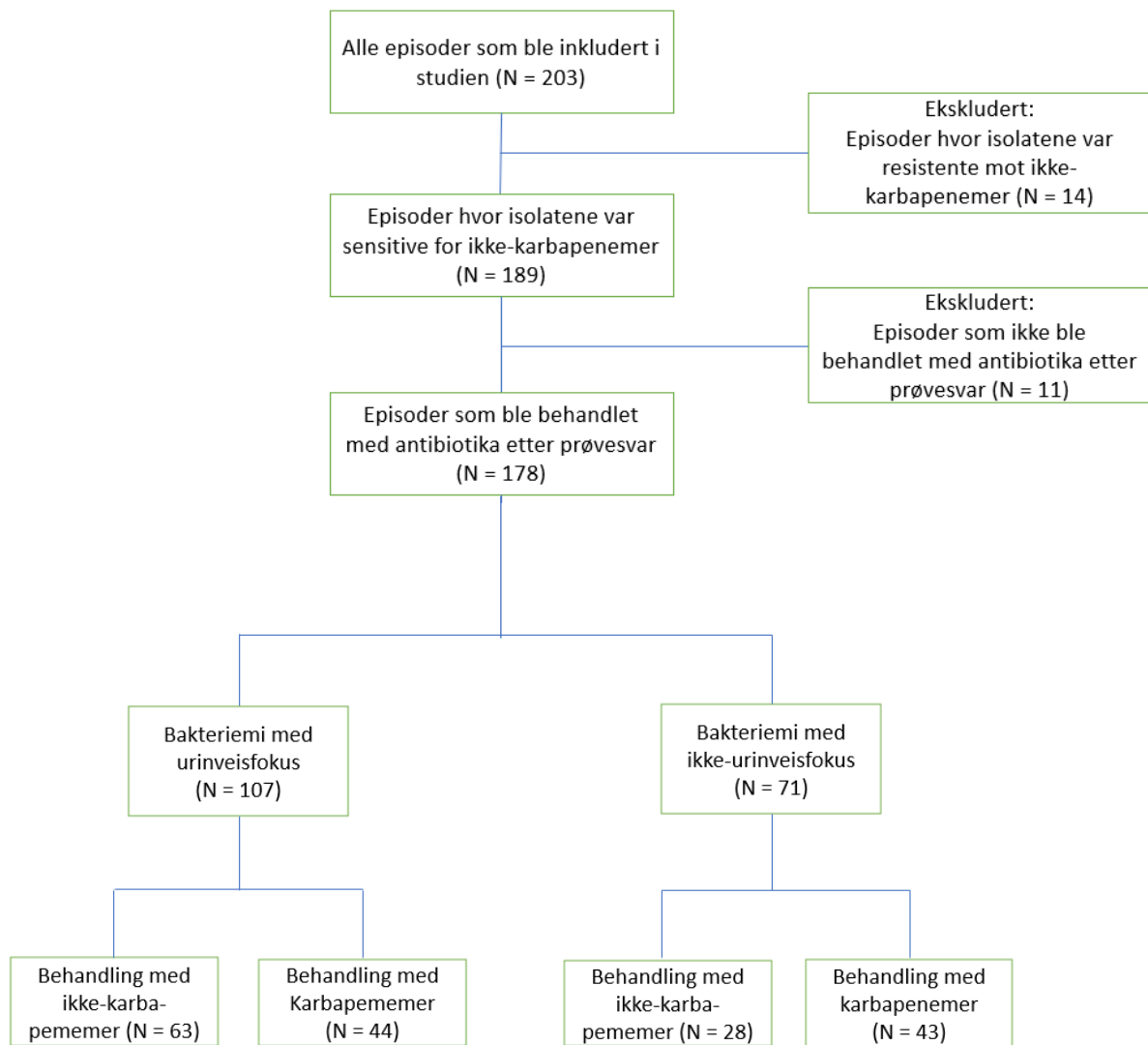
Figur 3a. flytskjema for inklusjon i studien.



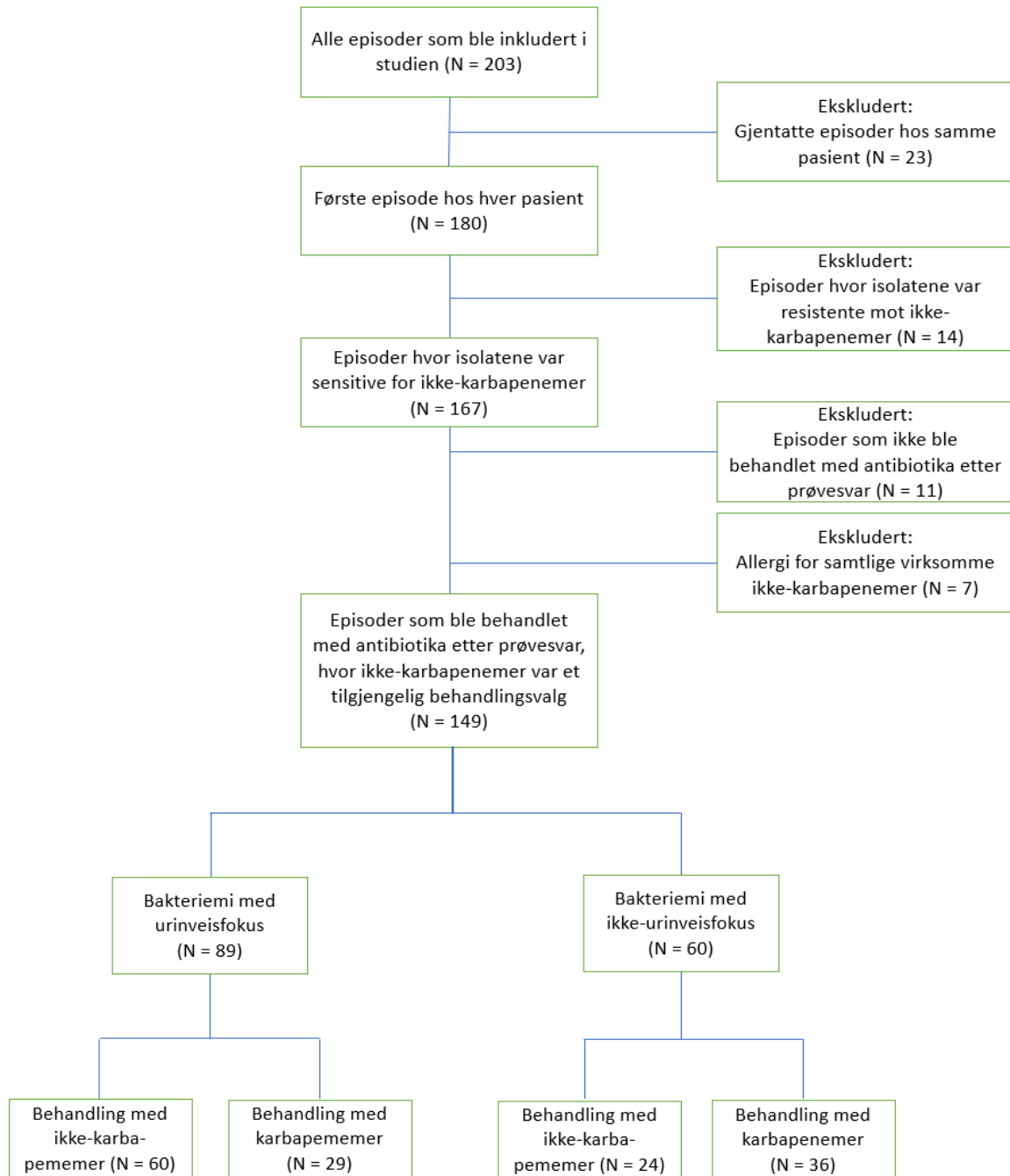
Figur 3b. Flytskjema for fordeling av karbapenemer og ikke-karbapenemer etter prøvesvar – alle episoder.



Figur 3c. Flytskjema for fordeling av karbapenemer og ikke-karbapenemer etter prøvesvar – første episode.



Figur 3d. Flytskjema for fordelingen av karbapenemer og ikke-karbapenemer etter prøvesvar i henhold til infeksjonsfokus – alle episoder.



Figur 3e. Flytskjema for fordelingen av karbapenemer og ikke-karbapenemer etter prøvesvar i henhold til infeksjonsfokus – første episode.

11 Referanser

1. Folkehelseinstituttet. ESBL holdige gramnegative stavbakterier - veileder for helsepersonell [Internett]: FHI; 2010 [oppdatert 22. august 2019]. Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/nettpub/smittevernveilederen/sykdommer-a-a/esbl-betalaktamaser-med-utvidet-spe/>
2. Paterson DL, Bonomo RA. Extended-Spectrum β -Lactamases: a Clinical Update. Clin Microbiol Rev. 2005;18(4):657-86.
3. Falagas ME, Karageorgopoulos DE. Extended-spectrum β -lactamase-producing organisms. J Hosp Infect. 2009;73(4):345-54.
4. Bradford PA. Extended-Spectrum β -Lactamases in the 21st Century: Characterization, Epidemiology, and Detection of This Important Resistance Threat. Clin Microbiol Rev. 2001;14(4):933-51.
5. Schwaber MJ, Navon-Venezia S, Kaye KS, Ben-Ami R, Schwartz D, Carmeli Y. Clinical and economic impact of bacteremia with extended- spectrum-beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae. Antimicrob Agents Chemother. 2006;50(4):1257-62.
6. Tumbarello M, Spanu T, Sanguinetti M, Citton R, Montuori E, Leone F, et al. Bloodstream infections caused by extended-spectrum- β -lactamase-producing Klebsiella pneumoniae: Risk factors, molecular epidemiology, and clinical outcome. Antimicrob Agents Chemother. 2006;50(2):498-504.
7. Kazmierczak KM, de Jonge BLM, Stone GG, Sahm DF. Longitudinal analysis of ESBL and carbapenemase carriage among Enterobacterales and Pseudomonas aeruginosa isolates collected in Europe as part of the International Network for Optimal Resistance Monitoring (INFORM) global surveillance programme, 2013–17. J Antimicrob Chemother. 2020;75(5):1165-73.
8. Folkehelseinstituttet. NORM [Internett]: FHI; 2004 [oppdatert 2. oktober 2017]. Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/hn/helseregistre-og-registre/norm/om-norm/>.
9. NORM/NORM-VET 2010. Usage of Antimicrobial Agents and Occurrence of Antimicrobial Resistance in Norway. Tromsø/Oslo; 2011. ISSN: 1502-2307 (print)/ 1890-9965 (electronic).
10. NORM/NORM-VET 2011. Usage of Antimicrobial Agents and Occurrence of Antimicrobial Resistance in Norway. Tromsø/Oslo; 2012. ISSN: 1502-2307 (print)/ 1890-9965 (electronic).
11. NORM/NORM-VET 2012. Usage of Antimicrobial Agents and Occurrence of Antimicrobial Resistance in Norway. Tromsø/Oslo; 2013. ISSN:1502-2307 (print)/ 1890-9965 (electronic).
12. NORM/NORM-VET 2013. Usage of Antimicrobial Agents and Occurrence of Antimicrobial Resistance in Norway. Tromsø/Oslo; 2014. ISSN:1502-2307 (print)/ 1890-9965 (electronic).

13. NORM/NORM-VET 2014. Usage of Antimicrobial Agents and Occurrence of Antimicrobial Resistance in Norway. Tromsø/Oslo; 2015. ISSN:1502-2307 (print)/ 1890-9965 (electronic).
14. NORM/NORM-VET 2015. Usage of Antimicrobial Agents and Occurrence of Antimicrobial Resistance in Norway. Tromsø/Oslo; 2016. ISSN:1502-2307 (print)/ 1890-9965 (electronic).
15. 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).
16. 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).
17. NORM/NORM-VET 2018. Usage of Antimicrobial Agents and Occurrence of Antimicrobial Resistance in Norway. Tromsø/Oslo; 2019. ISSN:1502-2307 (print)/ 1890-9965 (electronic).
18. NORM/NORM-VET 2019. Usage of Antimicrobial Agents and Occurrence of Antimicrobial Resistance in Norway. Tromsø/Oslo; 2020. ISSN:1502-2307 (print)/ 1890-9965 (electronic).
19. NORM/NORM-VET 2020. Usage of Antimicrobial Agents and Occurrence of Antimicrobial Resistance in Norway. Tromsø/Oslo; 2021. ISSN:1502-2307 (print)/ 1890-9965 (electronic).
20. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801-10.
21. Harris PNA, Tambyah PA, Lye DC, Mo Y, Lee TH, Yilmaz M, et al. Effect of Piperacillin-Tazobactam vs Meropenem on 30-Day Mortality for Patients With *E coli* or *Klebsiella pneumoniae* Bloodstream Infection and Ceftriaxone Resistance: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018;320(10):984-94.
22. Ko JH, Lee NR, Joo EJ, Moon SY, Choi JK, Park DA, et al. Appropriate non-carbapenems are not inferior to carbapenems as initial empirical therapy for bacteremia caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: a propensity score weighted multicenter cohort study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2018;37:305-11.
23. Chang H, Wei J, Zhou W, Yan X, Cao X, Zuo L, et al. Risk factors and mortality for patients with Bloodstream infections of *Klebsiella pneumoniae* during 2014–2018: Clinical impact of carbapenem resistance in a large tertiary hospital of China. *J Infect Public Health*. 2020;13(5):784-90.
24. Richter SE, Miller L, Needleman J, Uslan DZ, Bell D, Watson K, et al. Risk Factors for Development of Carbapenem Resistance Among Gram-Negative Rods. *Open Forum Infect Dis*. 2019;6(3):ofz027.

25. Richter SE, Miller L, Needleman J, Uslan DZ, Bell D, Watson K, et al. Risk Factors for Colistin Resistance among Gram-Negative Rods and *Klebsiella pneumoniae* Isolates. *J Clin Microbiol*. 2018;56(9):e00149-18.
26. Vardakas KZ, Tansarli GS, Rafailidis PI, Falagas ME. Carbapenems versus alternative antibiotics for the treatment of bacteraemia due to Enterobacteriaceae producing extended-spectrum β -lactamases: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2012;67(12):2793-803.
27. Son SK, Lee NR, Ko JH, Choi JK, Moon SY, Joo EJ, et al. Clinical effectiveness of carbapenems versus alternative antibiotics for treating ESBL-producing Enterobacteriaceae bacteraemia: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2018;73(10):2631-42.
28. López-Cerero L, Picón E, Morillo C, Hernández JR, Docobo F, Pachón J, et al. Comparative assessment of inoculum effects on the antimicrobial activity of amoxicillin-clavulanate and piperacillin-tazobactam with extended-spectrum β -lactamase-producing and extended-spectrum β -lactamase-non-producing *Escherichia coli* isolates. *Clin Microbiol Infect*. 2010;16(2):132-6.
29. Thomson KS, Moland ES. Cefepime, Piperacillin-Tazobactam, and the Inoculum Effect in Tests with Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001;45(12):3548-54.
30. Tamma PD, Han JH, Rock C, Harris AD, Lautenbach E, Hsu AJ, et al. Carbapenem Therapy Is Associated With Improved Survival Compared With Piperacillin-Tazobactam for Patients With Extended-Spectrum β -Lactamase Bacteremia. *Clin Infect Dis*. 2015;60(9):1319-25.
31. Kim BN, Woo JH, Kim MN, Kim YS. Clinical implications of extended-spectrum β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* bacteraemia. *J Hosp Infect*. 2002;52(2):99-106.
32. Leistner R, Bloch A, Sakellariou C, Gastmeier P, Schwab F. Costs and length of stay associated with extended-spectrum β -lactamase production in cases of *Escherichia coli* bloodstream infection. *J Glob Antimicrob Resist*. 2014;2(2):107-9.
33. Francisco Tuon F, Kruger M, Terreri M, Penteadó-Filho SR, Gortz L. *Klebsiella* ESBL bacteremia-mortality and risk factors. *Braz J Infec Dis*. 2011;15(6):594-8.
34. Richelsen R, Smit J, Schønheyder HC, Laxsen Anru P, Gutiérrez-Gutiérrez B, Rodríguez-Báño J, et al. Outcome of community-onset ESBL-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* bacteraemia and urinary tract infection: a population-based cohort study in Denmark. *J Antimicrob Chemother*. 2020;75(12):3656-64.
35. Kang C-I, Kim S-H, Park WB, Lee K-D, Kim H-B, Kim E-C, et al. Bloodstream infections due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: risk factors for mortality and treatment outcome, with special emphasis on antimicrobial therapy. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48(12):4574-81.
36. Scheuerman O, Schechner V, Carmeli Y, Gutiérrez-Gutiérrez B, Calbo E, Almirante B, et al. Comparison of Predictors and Mortality Between Bloodstream Infections Caused by

ESBL-Producing *Escherichia coli* and ESBL-Producing *Klebsiella pneumoniae*. *Infect Cont Hosp Ep*. 2018;39(6):660-7.

37. Palacios-Baena ZR, Gutiérrez-Gutiérrez B, De Cueto M, Viale P, Venditti M, Hernández-Torres A, et al. Development and validation of the INCREMENT-ESBL predictive score for mortality in patients with bloodstream infections due to extended-spectrum- β -lactamase-producing Enterobacteriaceae. *J Antimicrob Chemoth*. 2016;72(3):906-13.

38. Ku NS, Kim YC, Kim MH, Song JE, Oh DH, Ahn JY, et al. Risk factors for 28-day mortality in elderly patients with extended-spectrum β -lactamase (ESBL)-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* bacteremia. *Arch Gerontol Geriatr*. 2014;58(1):105-9.

39. Paterson DL, Ko WC, von Gottverg A, Mohapatra S, Casellas JM, Goossens H, et al. International Prospective Study of *Klebsiella pneumoniae* Bacteremia: Implications of Extended-Spectrum β -Lactamase Production in Nosocomial Infections. *Ann Intern Med*. 2004;140(1):26-32.

40. Russo A, Falcone M, Gutiérrez-Gutiérrez B, Calbo E, Almirante P, Viale L, et al. Predictors of outcome in patients with severe sepsis or septic shock due to extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae. *Int J Antimicrob Agents*. 2018;52(5):577-85.

41. bioMérieux. PRODUCT CORRECTION NOTICE VITEK® 2 Piperacillin/Tazobactam Test [Internett]. EUCAST; [oppdatert 22. oktober 2010]. Tilgjengelig fra: https://www.eucast.org/eucast_news/news_singleview/?tx_ttnews%5Btt_news%5D=3&cHash=ceb5c22e1904bce12be28d56c89651cb.

42. Norsk legemiddelhåndbok [Internett]. Foreningen for utgivelse av Norsk legemiddelhåndbok; 2016. L1.2.9 Aminoglykosider. Tilgjengelig fra: <https://www.legemiddelhandboka.no/L1.2.9/Aminoglykosider>

43. Paterson DL, Robson JMB, Wagener MM. Risk factors for toxicity in elderly patients given aminoglycosides once daily. *J Gen Int Med*. 1998;13(11):735-9.

44. Raveh D, Kopyt M, Hite Y, Rudensky B, Sonnenblick M, Yinnon AM. Risk factors for nephrotoxicity in elderly patients receiving once-daily aminoglycosides. *QJM - Int J Med*. 2002;95(5):291-7.

45. Norsk legemiddelhåndbok [Internett]. Foreningen for utgivelse av Norsk legemiddelhåndbok; 2016. L1.2.12.4 Trimetoprim-sulfametoksazol. Tilgjengelig fra: <https://www.legemiddelhandboka.no/L1.2.12.4/Trimetoprim%E2%80%93sulfametoksazol>

46. Isendahl J, Giske CG, Tegmark Wisell K, Ternhag A, Nauc ler P. Risk factors for community-onset bloodstream infection with extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae: national population-based case-control study. *Clin Microbiol Rev*. 2019;25(11):1408-14.