

Aminoglykosider og bakteriemiprognose – sekundærpublikation

Overlæge Morten Freundlich, afdelingslæge Reimar W. Thomsen, chefstatistiker Lars Pedersen, reservelæge Hans West & professor Henrik C. Schönheyder

Århus Universitetshospital, Aalborg Sygehus, Anæsthesien Nordjylland, 4. afdeling, Intensiv Afdeling R, Klinisk Epidemiologisk Afdeling og Klinisk Mikrobiologisk Afdeling, og Dartmouth-Hitchcock Medical Center, Department of Community and Family Medicine, Lebanon NH, USA

Resume

I metaanalyser har man anfægtet brugen af aminoglykosider (AG). Vi undersøgte sammenhængen mellem AG-behandling, mortalitet og nyrepåvirkning hos patienter, der havde bakteriemie og fik dækkende empirisk antibiotisk behandling med eller uden AG. Der var ingen forskel i 30-dages-mortalitet mellem grupperne. AG-behandling var associeret med nedsat mortalitet ved urinvejsfokus eller abdominalt fokus og med øget mortalitet ved pneumoni. AG-behandling gav moderat øget risiko for stigning i serumkreatinin. AG er således jævnbyrdig med anden dækkende antibiotisk behandling.

Der er sat spørgsmålstegn ved brugen af aminoglykosider (AG) til behandling af patienter med sepsis på baggrund af flere metaanalyser [1-3]. Behandling med AG i kombination med et betalaktamantibiotikum er gået af brug i en række lande, men endnu er det ikke sket i Danmark. Hvorvidt det bør ske, afhænger af, om resultaterne af randomiserede antibiotikaforsøg i de nævnte metaanalyser kan generaliseres til danske forhold. Vi gennemførte et kohortestudie for at undersøge sammenhængen mellem AG-behandling, dødeligheden inden for de første 180 dage og risikoen for nyrepåvirkning hos bakteriemipatienter, der fik dækkende empirisk antibiotisk behandling med eller uden AG.

Materiale og metoder

Vores kohortestudie var baseret på prospektivt indsamlede data i det gamle Nordjyllands Amt. Datakilder var den nordjyske bakteriemidatabase [4], det patientadministrative system, LABKA og Det Centrale Personregister.

Patienter med bakteriemie

Patienter, der var indlagt på Aalborg Sygehus i perioden fra den 1. januar 1996 til den 31. december 2002, kunne indgå i studiet, såfremt de var ældre end 15 år, havde førstegangs bakteriemie i studieperioden og fik dækkende empirisk anti-

biotisk behandling på tidspunktet for kontakt vedrørende den første positive bloddyrkning. De kliniske oplysninger blev indsamlet af en klinisk mikrobiolog.

Empirisk antibiotisk behandling

Afsnittet om antibiotisk behandling i Medicinfortegnelsen [5] var rettesnor for den empiriske behandling i studieperioden. Gentamicin var det hyppigst anvendte AG i en dosis på 3-4 mg/kg \times 1 dagligt [6]. Oplysninger om AG-behandling i bakteriemidatabasen blev valideret ved journalgennemgang.

Nyrepåvirkning

En stigning i serumkreatinin på ≥ 45 mikromol/l blev anvendt som markør for nedsættelse af nyrefunktionen og blev beregnet som differencen mellem udgangspunkt-værdien på diagnosetidspunktet for bakteriemien (± 1 dag) og højeste måling inden for de følgende 14 dage.

Komorbiditet

For hver patient registrerede vi udskrivningsdiagnoser fra samtlige sygehusindlæggelser på et somatisk sygehus i Nordjyllands Amt fra den 1. januar 1977 og indtil datoen for indlæggelse med bakteriemie. Vi beregnede et komorbiditetsindeks [7] og definerede tre komorbiditetsniveauer: 0 (ingen registreret komorbiditet), 1-2 (middel) og >2 (høj).

Statistisk analyse

Datoen for den første positive bloddyrkning blev regnet for diagnosetidspunktet og var starttidspunkt for opfølgning. Vi analyserede patienternes overlevelse efter Kaplan-Meier-metoden. Cox-regressionsanalyse blev anvendt til at sammenligne prognosen mellem AG- og non-AG-behandlede patienter med estimering af mortalitetsrateratioer (MRR) og 95% konfidensintervaller (KI) med justering for potentielle konfoundere. Logistisk regressionsanalyse blev anvendt til undersøgelse af den relative risiko (odds-ratio (OR)) for en stigning i serumkreatinin ≥ 45 mikromol/l inden for 14 dage hos AG- versus non-AG-behandlede, justeret for konfoundere.

Resultater

En stikprøvegennemgang af journaler viste en høj positiv prædiktiv værdi af oplysningerne om AG-behandling i bakteriemidatabasen, og på grundlag heraf inkluderede vi 969 AG-behandlede patienter. Modsat konstaterede vi underreportering af AG-behandling i databasen; efter en gennem-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

Tabel 1. Data for 1.257 patienter, der havde førstegangs bakteræmi og fik dækkende empirisk antibiotisk behandling på Aalborg Sygehus 1996-2002, opdelt efter aminoglykosidbehandling.

	Patienter behandlet med amino- glykosid (n = 969)	Patienter ikke behandlet med amino- glykosid (n = 288)
	antal (%)	antal (%)
Køn		
Kvinder	430 (44,4)	130 (45,1)
Mænd	539 (55,6)	158 (54,9)
Alder, år		
0-64	408 (42,1)	139 (48,3)
65-79	404 (41,7)	110 (38,2)
≥80	157 (16,2)	39 (13,5)
Oprindelse af bakteræmien		
Community-acquired	373 (38,5)	119 (41,3)
Nosokomial	404 (41,7)	117 (40,6)
Health-care related	190 (19,6)	51 (17,7)
Ukendt	2 (0,2)	1 (0,4)
Speciale		
Kirurgi	313 (32,3)	57 (19,8)
Medicin	582 (60,1)	192 (66,7)
Intensiv terapi	74 (7,6)	39 (13,5)
Mikroorganisme^a		
Grampositive, i alt	258 (26,6)	178 (61,8)
<i>Staphylococcus aureus</i>	118 (12,2)	66 (22,9)
Betahæmolytiske streptokokker	27 (2,8)	21 (7,3)
Nonhæmolytiske streptokokker	34 (3,5)	10 (3,5)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	53 (5,5)	70 (24,3)
Andre grampositive bakterier	26 (2,7)	11 (3,8)
Gramnegative bakterier, i alt	539 (55,6)	84 (29,2)
<i>Escherichia coli</i>	335 (34,6)	49 (17,0)
Enterobacteriaceae, andre	148 (15,3)	24 (8,3)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	35 (3,6)	1 (0,3)
Andre gramnegative bakterier	21 (2,2)	10 (3,5)
Anaerobe bakterier	32 (3,3)	6 (2,1)
<i>Candida</i>	2 (0,2)	3 (1,0)
Polymikrobiel bakteræmi	138 (14,2)	17 (5,9)
Focus		
Urinveje	267 (27,6)	51 (17,7)
Luftveje og lunger	64 (6,6)	93 (32,3)
Abdomen ^b	263 (27,1)	29 (10,1)
Andre	153 (15,8)	78 (27,1)
Ukendt	222 (22,9)	37 (12,9)
Charlson-komorbidityindeks		
0	293 (30,2)	83 (28,8)
1-2	412 (42,5)	109 (37,9)
>2	264 (27,2)	96 (33,3)
Kumuleret mortalitet		
7 dage	70 (7,2)	30 (10,4)
30 dage	168 (17,3)	52 (18,1)
90 dage	260 (26,8)	69 (24,0)
180 dage	331 (34,2)	81 (28,1)
Biokemi^c		
	Median (kvartiler)	Median (kvartiler)
C-reaktivt protein, mg/l	182 (89-283)	218 (101-323)
Leukocytal, 10 ⁹ /l	14,1 (8,5-19,7)	14,5 (10,5-19,6)
Hæmoglobin, mikromol/l	7,3 (6,5-8,2)	7,3 (6,5-8,3)
Serumkreatinin, mikromol/l	98 (74-152)	113 (78-229)

a) Aerobe bakterier fra monomikrobielle bakteræmier.

b) Lever og galdeveje, gastrointestinalkanalen, pancreas og peritoneum.

c) På datoen (± 1 dag) for første positive bloddyrkning. Data forelå hos 78-82% af patienterne.

gang af 500 tilfældigt udtrukne journaler kunne vi inkludere 288 patienter, der ikke fik AG-behandling. Studiet omfattede således i alt 1.257 patienter.

I AG-gruppen var der flere kirurgiske patienter og færre intensivpatienter end i non-AG-gruppen (**Tabel 1**). Der var også en hyppigere forekomst af gramnegative stave og polybakteriæmier samt færre grampositive kokker.

Varigheden af AG-behandling var 1-2 dage hos 54% af patienterne i AG-gruppen. I alt 99% af patienterne fik AG i kombination, hyppigst med penicillin (50%) eller ampicillin (32%). I non-AG-gruppen var cefuroxim hyppigst anvendt.

Aminoglykosidbehandling og mortalitet

Den kumulerede 30-dages-mortalitet i AG-gruppen var 17,3% sammenlignet med 18,1% i non-AG-gruppen (ikkejusteret MRR 0,94, 95% KI: 0,69-1,29). Efter justering var der ingen forskel i mortalitet mellem grupperne (justeret MRR: 1,02; 95% KI: 0,74-1,39) (**Tabel 2**). For patienter, der var i live efter 30 dage, var den kumulerede 31-180-dages-mortalitet derimod højere i AG-gruppen (20,1%) end i non-AG-gruppen (12,3%) (justeret MRR: 1,72; 95% KI 1,15-2,55).

Infektionsfokus var af betydning for associationen mellem AG-behandling og 30-dages-mortalitet. AG-behandling var således associeret med nedsat mortalitet for patienter med urinvejsfokus (justeret MRR: 0,48; 95% KI: 0,22-1,08) og patienter med abdominalt fokus (justeret MRR: 0,52; 95% KI: 0,24-1,10), men med forhøjet mortalitet for patienter med et respiratorisk fokus (justeret MRR: 2,06; 95% KI: 0,93-4,53). Vi fandt en favorabel 30-dages-prognose associeret med AG-behandling blandt bakteræmier forårsaget af gramnegative stave og *Staphylococcus aureus*, men en ugunstig prognose ved AG-behandling af pneumokokbakteræmi (justeret MRR: 2,99, 95% KI: 0,96-9,39). Overordnet var 30-dages-mortaliteten blandt AG-behandlede patienter tæt på non-AG-behandlede patienters, uanset om begge antibiotika i kombinationen var dækkende (justeret MRR: 0,97), eller om dækningen afhang af AG alene (justeret MRR: 0,92). Heller ikke varigheden af AG-behandling havde væsentlig betydning for mortaliteten.

Aminoglykosidbehandling og stigning i serumkreatinin

Serumkreatinin blev målt på diagnosetidspunktet hos 983 patienter og blev målt igen hos 90% i AG-gruppen og 82% i non-AG-gruppen. Vi fandt ingen signifikant forskel i risikoen for en kreatininstigning på ≥ 45 mikromol/l mellem de to grupper (14,1% i AG-gruppen vs. 12,4% i non-AG-gruppen, justeret OR: 1,06; 95% KI: 0,63-1,79). Imidlertid fik patienter, der havde forhøjet serumkreatinin ved indgangen i studiet (og havde højest risiko for yderligere kreatininstigning), sjældnere AG end patienter, der havde normal kreatinin ved indgangen i studiet (<130 mikromol/l). Når vi tog højde for kreatinin ved indgangen i studiet i den justerede analyse, steg

VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

Tabel 2. Relativ risiko for død hos patienter med bakteræmi (justeret mortalitetsratio (MRR)) efter 30 og 31-180 dage associeret med behandling med aminoglykosid og andre forhold.

Eksponering	Justeret ^a MRR 30 dage	95% konfidens- interval	Justeret ^a MRR 31-180 dage	95% konfidens- interval
Ingen aminoglykosidbehandling	1,00	–	1,00	–
Aminoglykosidbehandling	1,02	0,74-1,39	1,72	1,15-2,55
Kvinde	1,00	–	1,00	–
Mand	1,39	1,05-1,84	1,12	0,84-1,50
<i>Alder</i>				
0-64 år	1,00	–	1,00	–
65-79 år	1,64	1,21-2,21	1,37	0,99-1,90
≥ 80 år	1,37	0,88-2,12	2,01	1,35-3,00
<i>Komorbiditet</i>				
Charlson-indeks 0	1,00	–	1,00	–
Charlson-indeks 1-2	1,53	1,04-2,24	1,49	0,99-2,22
Charlson-indeks >2	2,35	1,57-3,50	2,11	1,39-3,21
<i>Community-acquired bakteræmi</i>				
Nosokomial bakteræmi	1,50	1,07-2,10	2,34	1,65-3,45
Health-care related bakteræmi	1,03	0,68-1,56	2,04	1,35-3,09
<i>Speciale</i>				
Kirurgi	1,00	–	1,00	–
Medicin	1,72	1,20-2,47	1,53	1,08-2,16
Intensiv terapi	4,37	2,84-6,73	0,80	0,38-1,69

a) MRR justeret for alle andre faktorer vist i tabellen ved Cox-regressionsanalyse.

OR for kreatininstigning associeret med AG-behandling til 1,72 (95% KI: 0,97-3,05).

Diskussion

I dette studie fandt vi samlet set en neutral effekt på 30-dages-mortaliteten af AG-behandling sammenlignet med anden dækkende empirisk behandling. Vi fandt en tendens til, at AG-behandling var associeret med en bedre prognose for patienter med fokus i urinvejene eller abdomen end for patienter med et respiratorisk focus og/eller pneumokokbakteriæmi.

Alle patienter fik dækkende empirisk behandling. Denne restriktion var nødvendig, fordi dækkende behandling i sig selv øger overlevelsen [8, 9]. Vi lagde vægt på med sikkerhed at udelukke AG-eksponering i non-AG-gruppen, fordi selv en enkelt dosis, eventuelt som profylakse, kunne tænkes at påvirke studiets udfald. Vi kan ikke udelukke, at patienter, der fik anden empirisk behandling end AG, havde sværere akut sygdom, hvilket kunne medføre en vis *confounding by contraindication* og dermed en underestimering af mortaliteten, der er associeret med AG. Omvendt er specielt den høje mortalitet for AG-behandlede patienter med et respiratorisk focus og/eller pneumokokbakteriæmi bekymrende, uanset at denne patientgruppe muligvis fik AG-kombinationsbehandling på grund af svær sepsis. Effekten af AG på langtidsprognosen er svær at tolke og bør undersøges yderligere, især da vores analyse ikke tog hensyn til forhold, som indtraf under og efter indlæggelsen for bakteriæmi.

Konklusioner vedrørende risikoen for nyrepåvirkning må drages med forsigtighed, da gentagne kreatininmålinger ikke var komplette. Risikoen for kreatininstigninger på ≥45 mikro-

mol/l var af moderat størrelse og ens for AG og non-AG-behandlede, hvilket skyldtes tilbageholdenhed med ordination af AG til patienter med forhøjet serumkreatinin.

Empirisk monoterapi med bredspektrede antibiotika udgør et alternativ til kombinationsbehandling med AG [2, 3], men frem for et enten-eller vil vi anbefale en differentieret strategi, hvor empirisk AG-betalaktam-kombinationsbehandling især anbefales til patienter, hos hvem man har mistanke om, at focus findes i urinveje eller abdomen. En praksis, som den, der er fulgt på Aalborg Sygehus, kan reducere den absolutte risiko for nyrefunktionspåvirkning til samme niveau som for patienter behandlet uden AG. En aktuell metaanalyse bestyrker en fremtidig plads for AG-behandling [10]. En sådan balanceret strategi kan begrænse resistensudviklingen over for bredspektrede antibiotika på danske sygehuse.

Korrespondance: Henrik C. Schönheyder, Klinisk Mikrobiologisk Afdeling, Aalborg Sygehus, DK-9000 Aalborg. E-mail: hcs@m.dk

Antaget: 13. november 2007
Interessekonflikter: Ingen

Taksigelse. Studiet er støttet af Afdeling for Universitetssygehusanliggender, Aalborg Sygehus (til Morten Freundlich) og af Forskningsinitiativet, Århus Universitetshospital og Forskningsrådet for Sundhed og Sygdom (no. 271-06-0173) (til HCS).

This article is based on a study first reported in the Journal of Antimicrobial Chemotherapy 2007;60:1115-23.

Litteratur

1. Safdar N, Handelsman J, Maki DG. Does combination antimicrobial therapy reduce mortality in Gram-negative bacteraemia? Lancet Infect Dis 2004;4: 519-27.
2. Paul M, Benuri-Silbiger I, Soares-Weiser K et al. Beta lactam monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside combination therapy for sepsis in immunocompetent patients: systematic review and meta-analysis of randomised trials. BMJ 2004;328:668.

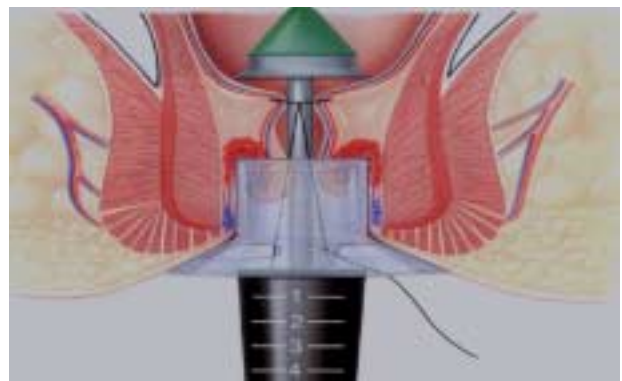
VIDENSKAB OG PRAKSIS | KASUISTIKKER

- Paul M, Silbiger I, Grozinsky S et al. Beta lactam antibiotic monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside antibiotic combination therapy for sepsis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;1:CD003344.
- Schönheyder HC. To tusind syv hundrede og niogtredive bakteriemier i Nordjyllands Amt 1996-1998. *Ugeskr Læger* 2000;162:2886-91.
- Justesen T, Korsager B, Kolmos HJ et al. Vejledning i brug af antibiotika. I: Aldershvile J, Hansen MS, Kampmann JP et al, red. *Medicinfortegnelse 2002/2003*. 25. udg. København: Lægeforeningens forlag, 2002:856-80.
- Knudsen LM, Frimodt-Møller N, Hansen MT et al. Aminoglykosid administration én gang i døgnet. *Ugeskr Læger* 1993;155:1436-41.
- Charlson ME, Pompei P, Ales KL et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40:373-83.
- Leibovici L, Shraga I, Drucker M et al. The benefit of appropriate empirical antibiotic treatment in patients with bloodstream infection. *J Intern Med* 1998;244:379-86.
- Hanon FX, Monnet DL, Sørensen TL et al. Survival of patients with bacteraemia in relation to initial empirical antimicrobial treatment. *Scand J Infect Dis* 2002;34:520-8.
- Vidal L, Gafter-Gvili A, Borok S et al. Efficacy and safety of aminoglycoside monotherapy: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother* 2007;60:247-57.

Perforation af rectum med fækal peritonitis efter staplet hæmorideoperation

Stud.med. Anna-Christina Beuke,
stud.med. Mark Ellebæk Pedersen & professor Niels Qvist
Odense Universitetshospital, Kirurgisk Afdeling A

Rektalperforation med peritonitis efter staplet operation for grad IV-hæmorider beskrives. Selv om det er en sjælden komplikation, bør risikofaktorerne kendes af alle kirurger, der anvender staplermetoden.



Figur 1. Cirkulær stapling af hæmoride. Tobaksposesuturen knyttes omkring ambolten på stapleren, hvorved hæmorider og slimhinde trækkes ned i magasinet. Ved affyring af stapleren reseceres vævet, og slimhinden anastomoseres med dobbelt klipsesække cirkulært.

Spinal cord-stimulation ved fantomsmerter efter amputation

Afdelingslæge Thomas Peter Enggaard,
afdelingslæge Christian Scherer, overlæge Lone Nikolajsen & overlæge Claus Andersen
Odense Universitetshospital, Anæstesiologisk-intensiv Afdeling V, ESES-enheden, og
Århus Sygehus, Anæstesiologisk Afdeling

Udvikling af stump- og fantomsmerter efter amputation hos patienter med kronisk regionalt smertesyndrom (CRPS) er hyppigt forekommende. Stumpsmerter er typisk recidiv af CRPS, og mulighederne for farmakologisk smertelindring er ofte begrænsede. *Spinal cord*-stimulation (SCS) har en veldokumenteret smertelindrende virkning hos disse patienter. Denne kasuistik beskriver en succesfuld langtidsbehandling med SCS hos en patient, der havde CRPS og fik foretaget amputationer på højre ben. Farmakologisk smertebehandling og guanethidinblokkade havde vist sig at være ineffektive.

Figur 1. Røntgenbillede (venstre sideprojektion) af columna thoracolumbalis. Der ses en stimulationsenhed placeret subkutant (A). Herfra udgår kontinuerlig elektrisk stimulation via en tunneleret ekstensionsledning (B) til en quadripolær elektrode (C) placeret epiduralt ud for vertebra Th12, L1 og L2. Der ses endvidere yderligere en quadripolær elektrode (D), der blev anvendt til stimulation af højre femur før den i kasuistikken omtalte hoftenære amputation.

