

# Usikker prognostisk betydning af stigende antibiotikaresistens

Mette Søgaard<sup>1</sup>, Henrik C. Schønheyder<sup>1</sup> & Svend Stenvang Pedersen<sup>2</sup>

## STATUSARTIKEL

1) Klinisk Mikrobiologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital, Aalborg Sygehus, og 2) Infektionsmedicinsk Afdeling Q, Odense Universitetshospital

»Når vandet står i munden, lærer man vel at svømme«, står der på væggen i et af de gamle IC3-tog.

Det dækker ganske godt den nuværende resistenssituation, hvis konsekvenser først erkendes fuldt ud, når mulighederne for antibiotisk behandling for alvor er udtømt. I dag kan selv den bredeste empiriske behandling ikke dække alle klinisk relevante patogene bakterier. Infektioner med bakterier, som er resistente over for alle gængse antibiotikaklasser, er dog stadig sjældne og kan i reglen behandles med *last resort*-antibiotika eller utraditionelle antibiotikakombinationer.

Allerede i 1960'erne blev resistens erkendt som et alvorligt nosokomielt problem, men på grund af udviklingen af nye antibiotikaklasser blev det ikke taget alvorligt, og antibiotikaforbruget er siden vokset kraftigt. Fra at være et nichefænomen udgør multiresistente bakterier i dag et globalt problem med udbredelse bl.a. via internationaliseret produktion og handel med fødevarer samt rejseaktivitet [1]. De bakteriearter, som giver de største resistensmæssige problemer, er især *Staphylococcus aureus*, enterokokker, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* og *multidrug resistant* (MDR) *Mycobacterium tuberculosis*. Infektioner med disse bakterier er dog hovedsageligt begrænset til patientgrupper, der har særlige risikofaktorer, og er fortsat sjældne i Danmark. Den største byrde af resistensudvikling bæres af udviklingslandene, hvor de begrænsede sundhedsressurser sættes under yderligere pres [2]. Den største globale udfor-

dring er formentlig MDR-tuberkulose, som spredes hastigt i Asien og Afrika.

Et presserende spørgsmål er, om infektioner med resistente mikroorganismer har en dårligere prognose, end infektioner med følsomme organismer har. Flere forhold sandsynliggør en forskel: Resistensgener kan være koblet med gener, som øger virulensen, resistens kan føre til forsinkelse af dækkende antibiotisk behandling og kan nødvendiggøre brug af antibiotika med en anden bivirkningsprofil end standardbehandlingen. Vi vil i det følgende give en kortfattet oversigt over den prognostiske betydning af ikkedækkende antibiotiske behandling og belyse metodemæssige problemer i den eksisterende litteratur.

## HVAD ER DÆKKENDE OG IKKEDÆKKENDE BEHANDLING?

Hos patienter, som får stillet en bakteriologisk diagnose, kan den antibiotiske behandling efterfølgende vurderes ud fra resultatet af resistensbestemmelser i laboratoriet. Behandlingen anses for at være dækkende, såfremt mikroorganismen/mikroorganismerne findes følsomme for et eller flere af de givne antibiotika, og dosering og administrationsform er korrekt [3]. Er mindst én organisme resistent over for alle givne antibiotika, eller er dosering eller administrationsform insufficient, er behandlingen ikkedækkende. Ikkedækkende behandling regnes på linje med ikke iværksat behandling. I Nordjylland er andelen af bakterieæmipatienter, som ikke får dækkende empirisk behandling faldet fra 37,3% i perioden 1992-1996 til 31,0% i perioden 2002-2006 [4]. Stigende resistensforekomst vanskeliggør dog yderligere forbedring.

## KONSEKVENSER AF IKKEDÆKKENDE BEHANDLING

Der er de seneste ti år publiceret en række studier, hvor man belyser den prognostiske betydning af ikkedækkende antibiotisk behandling. Overordnet peger studierne på, at ikkedækkende behandling kan føre til øget infektionsrelateret morbiditet og mortalitet og højere udgifter som følge af dyrere behandling, længere indlæggelsestid og flere komplikationer. I et prospektivt multinationalt kohortestudie med 920 patienter, der havde forskellige bakterielle infektioner, var den gennemsnitlige indlæggelsestid således



## FAKTABOKS

Forekomsten af multiresistente bakterier er steget kraftigt i de seneste år.

Stigende resistens vanskeliggør valget af antibiotisk behandling og øger risikoen for ikkedækkende antibiotisk behandling.

Ikkedækkende antibiotisk behandling er forbundet med øget infektionsrelateret morbiditet og mortalitet samt højere udgifter som følge af dyrere behandling, længere indlæggelsestid og flere komplikationer.

Valide data er dog en forudsætning for at kunne vurdere den prognostiske betydning af ikkedækkende antibiotisk behandling, og der er væsentlige metodeproblemer i den eksisterende litteratur.

Det er derfor vigtigt at få afklaret den prognostiske betydning af den stigende antibiotikaresistens.

to dage længere og dødeligheden 1,58 gange højere (justeret oddsratio (OR): 1,58; 95% konfidens-interval (KI): 0,99-2,54) for patienter, som fik ikkedækkende empiriske behandling, end for patienter, som fik dækkende behandling [5].

Det synes at være afgørende, hvor tidligt i infektionsforløbet den dækkende antibiotiske behandling gives. I et canadisk kohortestudie med 2.731 intensivpatienter med septisk shock fandt man, at risikoen for at dø under hospitalsindlæggelsen steg 12% (justeret OR: 1,12; 95% KI: 1,10-1,14) for hver times forsinkelse af dækkende antibiotisk behandling [6]. Den prognostiske betydning varierede dog afhængigt af typen af infektion, om oprindelse af infektionen var på eller uden for sygehus, og ætiologisk agens. For patienter, der var behandlet uden for en intensivafdeling, synes der ikke at være belæg for, at et snævert tidsinterval skulle være kritisk for effekten af antibiotisk behandling. Således var dødeligheden for bakteriemier forårsaget af *Escherichia coli* eller *Klebsiella pneumoniae* ikke associeret med ikkedækkende empi-

risk behandling [7], mens dødeligheden for patienter med *P. aeruginosa*-bakteriæmi først steg, hvis den dækkende behandling var forsinket med mere end to døgn [8]. Dette betyder, at der for mange infektionspatienter er et spillerum, som muliggør mikrobiologisk diagnostik, specielt hvis denne kan fremskyndes.

#### HVAD BETYDER RESISTENS FOR PROGNOSEN VED INFEKTION MED SPECIFIKKE MIKROORGANISMER?

I de fleste studier vedrørende resistens og prognose har man fokuseret på udvalgte mikroorganismer. Resultaterne er ikke entydige, og vi har udvalgt artikler, som repræsenterer forskellige bakterier, design og resultater. I **Tabel 1** vises originale studier og metaanalyser, hvor man har estimeret den relative risiko for at dø af infektion med en resistent mikroorganisme sammenlignet med den følsomme variant.

*Falagas et al* [16] fandt i en metaanalyse, at prognosen ved pneumokokpneumoni ikke afhang af den mindste hæmmende koncentration (MIC) af penicillin eller cefalosporiner. Tilsvarende viste et ameri-



TABEL 1

Kohortestudier og metaanalyser, hvori man belyser den prognostiske betydning af infektion med en resistent bakterie. I studierne er den antibiotikaresistente infektion defineret som eksponering, og *outcome* er den totale dødelighed i opfølgingsperioden.

Bakterie Reference	Infektion	Design	Resistens	Opfølgings- periode	Reference (kontrolpersoner)	Justering for konfoundere	Relativ risiko for død (95% konfidens-interval)	
							ujusteret	justeret
<i>Staphylococcus aureus</i>								
<i>Cosgrove et al</i> , 2003 [9]	Bakteriæmi	Metaanalyse	MRSA	Variabel	MSSA	Ja <sup>a</sup>	1,93 (1,54-2,42)	1,88 (1,33-2,69)
<i>Ammerlaan et al</i> , 2011 [10]	Bakteriæmi	Metaanalyse	MRSA	Variabel	MSSA	Ja <sup>a</sup>	2,05 (1,82-2,30)	1,25 (0,91-1,73)
<i>de Kraker et al</i> , 2011 [11]	Bakteriæmi	Matchede kohorter <sup>b</sup>	MRSA	30 dage	Patienter uden bakteriæmi med samme liggetid	Ja	-	1,8 (1,04-3,2)
Enterobakterier								
<i>Marchaim et al</i> , 2010 [12]	Bakteriæmi inden for 3 første døgn	Kohorte	ESBL	Under indlæggelse	Non-ESBL-patienter	Ja	3,5 (2,1-6,1)	2,3 (1,07-4,8)
<i>Escherichia coli</i>								
<i>Rodriguez-Bano et al</i> , 2010 [13]	Nosokomial bakteriæmi med ESBL- stammer	Kohorte	Resistens for > 3 andre antibiotika	30 dage	Resistens for ≤ 3 andre antibiotika	Ja	1,9 (1,0-3,5)	4,9 (1,0-23,0)
<i>De Kraker et al</i> , 2011 [14]	Bakteriæmi	Matchede kohorter <sup>b</sup>	3.-generations cefalosporiner	30 dage	Patienter med samme liggetid	Ja	-	2,5 (0,9-6,8)
<i>Salmonella</i> Typhimurium								
<i>Helms et al</i> , 2004 [15]	Invasiv og noninvasiv	National kohorte	FQ	90 dage	Populations- kontrolpersoner	Ja	2,0 (0,94-4,25) <sup>c</sup>	3,15 (1,39-7,10)

ESBL = *extended spectrum-beta*laktamase; FQ = fluoroquinoloner; MRSA = methicillinresistent *S. aureus*; MSSA = methicillinfølsom *S. aureus*.

a) Delmængde af studierne. b) Parallelt matchet kohortedesign bestående af separate kohorter af patienter, der er inficeret med hhv. resistente bakterier eller den følsomme variant med hver deres kontrolkohorte af patienter uden bakteriæmi matchet for indlæggelsestid. c) Relativ risiko for indlæggelse med invasiv sygdom eller død inden for 90 dage.

kansk kohortestudie med kirurgiske patienter, der var inficeret med gramnegative stave, at der ikke var forskel i dødelighed pga. resistens efter justering for bakterieart, infektionsfokus, alder og klinisk score (APACHE II) [17]. Et meget debatteret spørgsmål er den prognostiske betydning af invasive infektioner med methicillinresistente *S. aureus* (MRSA) versus methicillinfølsomme stammer (MSSA) (Tabel 1). I en metaanalyse fra 2003 fandt *Cosgove et al* [9], at MRSA-bakteriæmi var associeret med længere indlæggelsestid, højere dødelighed og større udgifter end MSSA-bakteriæmi. I en ny metaanalyse [10] fandt man dog, at justering for komorbiditet, sværhedsgrad af underliggende sygdom (eller indlæggelsestid forud for diagnosticering af bakteriæmi som proxy for sværhedsgrad) og ikkedækkende antibiotisk behandling reducerede risikoen for død i forbindelse med MRSA (Tabel 1). Ved denne justering faldt procenten af MRSA-relaterede dødsfald (*attributable mortality risk*) fra 13% til 4%. Dette resultat kontrasteres dog af et nyt europæisk multicenterstudie, hvor man har fundet en 80% øget risiko for død inden for 30 dage efter indlæggelse for patienter med MRSA i forhold til patienter med MSSA, selv efter justering for indlæggelsestid og sværhedsgrad af underliggende sygdom [11].

Enterobakterier, herunder *E. coli*, med *extended spectrum*-betalaktamase (ESBL) har også været genstand for stor opmærksomhed. Trods forskelle i design og type af resistens peger studierne i tabellen på

en væsentligt øget risiko for død, også efter justering for konfoundere [12-14]. Ligeledes har danske forskere fundet, at infektioner med fluorquinolonresistent *Salmonella Typhimurium* er associeret med øget risiko for død eller invasiv sygdom inden for 90 dage (Tabel 1) [15].

### METODOLOGISKE OVERVEJELSER

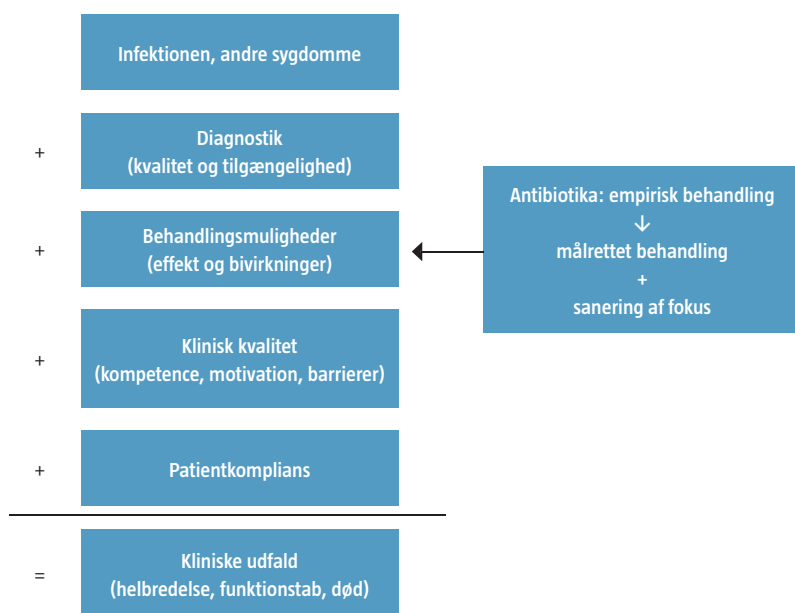
Valide og præcise data er en forudsætning for at kunne vurdere den prognostiske betydning af dækkende antibiotisk behandling. Observationelle studier indtager en vigtig plads, da randomiserede, kontrollerede kliniske forsøg af etiske grunde er stort set umulige at gennemføre. Forskelle i design, studiepopulation, in- og eksklusionskriterier, definition af ikkedækkende behandling, valg af referencegruppe samt varighed af opfølgning vanskeliggør sammenligningen af de forskellige studier og kan delvist forklare de inkonsistente resultater [18, 19]. Vurderingen af den prognostiske betydning af ikkedækkende antibiotisk behandling er derfor også blevet beskrevet som »an imprecise science« [20]. Spørgsmålet er særligt komplekst, da både kliniske og mikrobiologiske faktorer kan påvirke såvel valg af antibiotisk behandling som udfald af infektioner (Figur 1). Det er derfor vigtigt at tage højde for sådanne konfoundere. Tilstedeværelse og sværhedsgrad af underliggende sygdom kan ligesom patienternes septiske tilstand tilskynde til valg af bredspektret antibiotisk behandling, hvilket ikke er tilfældet hos mere raske patienter med mindre alvorlige infektioner. Både graden af underliggende sygdom og tegn på sepsis er dog problematiske, da de er trin i den kausale *pathway* fra infektion til død, og justering herfor risikerer at undereestimere associationen mellem antibiotikaresistens og risiko for død [18, 19].

### HVAD KAN DER GØRES FOR AT SIKRE DÆKKENDE ANTIBIOTISK BEHANDLING I EN SITUATION MED STIGENDE RESISTENS?

Rationel antibiotisk behandling forudsætter kendskab til den mikrobiologiske ætiologi, men da mikrobiologisk dyrkning, identifikation og resistensbestemmelse tager tid, er den initiale behandling af infektionssygdomme ofte empirisk. Imidlertid vanskeliggør den stigende forekomst af resistente bakterier valget af empirisk behandling. Udfordringen for klinikerne er således at søge efter fokus for infektionen, vurdere behovet for empirisk behandling og vælge nødvendig behandling ud fra lokale resistensforhold. Det lokale samarbejde mellem infektionsmedicinere og kliniske mikrobiologer er vigtigt og bør understøttes af nationale retningslinjer. Relevant mikrobiologisk prøvetagning før antibiotisk behandling er yderst vigtig for at kunne enten rette behandlingen ind eller stoppe den.

FIGUR 1

Faktorer af betydning for udfaldet af en infektionssygdom.





Kalkmaleri fra Vor Frue Kirke i Skive. Maleriet er dateret 1522 og viser Sankt Rochus (Rocus), de pestramtes helgen. Sankt Rochus levede under den sorte død og kunne helbrede de syge ved korsets tegn. Da han selv blev ramt af sygdommen (bemærk pestbylden), blev han helbredt ved en engels indgriben. (Fotograf: John-Erik Stig Hansen).

Derfor har optimering af metoder og kortere *turn-around*-tid i laboratoriet høj prioritet.

## SAMMENFATNING

Trods mange års opmærksomhed er der relativt begrænset viden om den prognostiske betydning af resistens. Dette er kritisk på et tidspunkt, hvor »vandet står i munden«, og multiresistente bakterier er blevet en del af den kliniske hverdag. Vi har fokuseret på sammenhængen mellem resistens og risiko for at dø af infektion. Prognose er dog et begreb, som også omfatter varige men og tab af funktion, arbejdsevne eller livskvalitet. I et samfundsmæssigt perspektiv spiller forlænget indlæggelse, øgede behandlingsomkostninger og langvarigt behov for hjælp også en stor rolle. Der bør derfor forskes mere intensivt i konsekvenserne af antibiotikaresistens.

**KORRESPONDANCE:** Mette Søgaard, Klinisk Mikrobiologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital, Aalborg Sygehus, 9100 Aalborg.  
E-mail: mette.soegaard@rn.dk

**ANTAGET:** 6. september 2011

**INTERESSEKONFLIKTER:** ingen

## LITTERATUR

- Pitout JD, Laupland KB. Extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: an emerging public-health concern. *Lancet Infect Dis* 2008;8:159-66.
- Allegranzi B, Bagheri NS, Combescore C et al. Burden of endemic health-care-associated infection in developing countries: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2011;377:228-41.
- Pedersen SS. Empirisk antibiotisk behandling af sepsis. *Ugeskr Læger* 2000;162:2862-4.
- Søgaard M, Nørgaard M, Dethlefsen C et al. Temporal changes in the incidence and 30-day mortality associated with bacteremia in hospitalized patients from 1992 through 2006: a population-based cohort study. *Clin Infect Dis* 2011;52:61-9.
- Fraser A, Paul M, Almanasreh N et al. Benefit of appropriate empirical antibiotic treatment: thirty-day mortality and duration of hospital stay. *Am J Med* 2006;119:970-6.
- Kumar A, Roberts D, Wood KE et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006;34:1589-96.
- Thom KA, Schweizer ML, Osih RB et al. Impact of empiric antimicrobial therapy on outcomes in patients with Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae bacteremia: a cohort study. *BMC Infect Dis* 2008;8:116.
- Lodise TP, Jr., Patel N, Kwa A et al. Predictors of 30-day mortality among patients with Pseudomonas aeruginosa bloodstream infections: impact of delayed appropriate antibiotic selection. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:3510-5.
- Cosgrove SE, Sakoulas G, Perencevich EN et al. Comparison of mortality associated with methicillin-resistant and methicillin-susceptible Staphylococcus aureus bacteremia: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2003;36:53-9.
- Ammerlan H, Bonten MJ. Confounding in determining attributable mortality of methicillin-resistant Staphylococcus aureus bacteremia: a meta-analytical approach. Abstract [O307]. 21th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Milan, Italy, May 7-10, 2011. [http://www.eccmidabstracts.com/PDFs/eccmid21\\_oral\\_presentation.pdf](http://www.eccmidabstracts.com/PDFs/eccmid21_oral_presentation.pdf) (23. sep 2011).
- de Kraker ME, Wolkewitz M, Davey PG et al. Clinical impact of antimicrobial resistance in European hospitals: excess mortality and length of hospital stay related to methicillin-resistant Staphylococcus aureus bloodstream infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:1598-605.
- Marchaim D, Gottesman T, Schwartz O et al. National multicenter study of predictors and outcomes of bacteremia upon hospital admission caused by Enterobacteriaceae producing extended-spectrum beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:5099-104.
- Rodriguez-Bano J, Picon E, Gijon P et al. Risk factors and prognosis of nosocomial bloodstream infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-producing Escherichia coli. *J Clin Microbiol* 2010;48:1726-31.
- de Kraker ME, Wolkewitz M, Davey PG et al. Burden of antimicrobial resistance in European hospitals: excess mortality and length of hospital stay associated with bloodstream infections due to Escherichia coli resistant to third-generation cephalosporins. *J Antimicrob Chemother* 2011;66:398-407.
- Helms M, Simonsen J, Mølbak K. Quinolone resistance is associated with increased risk of invasive illness or death during infection with Salmonella serotype Typhimurium. *J Infect Dis* 2004;190:1652-4.
- Falagas ME, Siempos II, Bliziotis IA et al. Impact of initial discordant treatment with beta-lactam antibiotics on clinical outcomes in adults with pneumococcal pneumonia: a systematic review. *Mayo Clin Proc* 2006;81:1567-74.
- Raymond DP, Pelletier SJ, Crabtree TD et al. Impact of antibiotic-resistant Gram-negative bacilli infections on outcome in hospitalized patients. *Crit Care Med* 2003;31:1035-41.
- Cosgrove SE, Carmeli Y. The impact of antimicrobial resistance on health and economic outcomes. *Clin Infect Dis* 2003;36:1433-7.
- McGregor JC, Rich SE, Harris AD et al. A systematic review of the methods used to assess the association between appropriate antibiotic therapy and mortality in bacteremic patients. *Clin Infect Dis* 2007;45:329-37.
- Sexton DJ, Miller BA, Anderson DJ. Measuring the effect of inappropriate initial antibiotic therapy on outcomes of patients with Gram-negative sepsis: an imprecise science. *Crit Care Med* 2011;39:199-200.