



Tidsskriftet
DEN NORSKE LEGEFORENING

Antibiotikabruk i sykehus ved covid-19

KRONIKK

HÅKON KINCK BORÉN

E-post: b29076@ous-hf.no

Håkon Kinck Borén er lege i spesialisering i indremedisin og i infeksjonssykdommer ved Oslo universitetssykehus, Ullevål.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

CHRISTIAN MAGNUS THAULOW

Christian Magnus Thaulow er ph.d.-stipendiat innen antibiotikaforskning ved Universitetet i Bergen og spesialist i barnemedisin ved Haukeland universitetssjukehus.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

ELSE QUIST-PAULSEN

Else Quist-Paulsen er spesialist i indremedisin og i infeksjonssykdommer og lege ved Mikrobiologisk avdeling, Oslo universitetssykehus, Ullevål.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

TORGUN WÆHRE

Torgun Wæhre er spesialist i indremedisin og i infeksjonssykdommer og overlege ved Infeksjonsmedisinsk avdeling, Oslo universitetssykehus, Ullevål.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

PER ESPEN AKSELSEN

Per Espen Akselsen er spesialist i indremedisin, i infeksjonssykdommer og i geriatri. Han er overlege ved Seksjon for pasientsikkerhet, Haukeland universitetssjukehus og faglig leder ved Nasjonal kompetansetjeneste for antibiotikabruk i spesialisthelsetjenesten.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

KRISTIAN TONBY

Kristian Tonby er spesialist i indremedisin og i infeksjonssykdommer. Han er overlege ved Infeksjonsmedisinsk avdeling, Oslo universitetssykehus, Ullevål og leder av antibiotikastyringsgruppen ved Oslo universitetssykehus.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Det kan være vanskelig å skille viral og bakteriell årsak til pneumoni ved covid-19. Erfaringen så langt viser lav forekomst av sekundære bakterielle infeksjoner. I møte med covid-19-pandemien er det viktig å følge de etablerte retningslinjene for antibiotikabruk.

Under covid-19-pandemien er det oppfordret til at udokumentert og utprøvende behandling bør foregå i studiesammenheng (1) – et prinsipp som tilsynelatende fravikes når

det gjelder antibiotikabruk. Vi har i pandemiens første fase sett flere eksempler på at man ikke følger de nasjonale retningslinjene for antibiotikabruk. Nylig ble det oppfordret i Tidsskriftet til å bruke «hvileskjæret» i pandemien til bedre planlegging (2). Vi oppfordrer alle helseinstitusjoner til å revidere «koronaretningslinjer» slik at de er i samsvar med etablerte retningslinjer for pneumonibehandling (3).

Sekundære infeksjoner og bakteriefunn

Hva vet vi om sekundære bakterielle infeksjoner og mikrobefunn ved covid-19? Foreløpig lite. Kun i noen få artikler er det rapportert om sekundære infeksjoner og ofte uten beskrivelse av mikrobefunn. To metaanalyser viser at 5,6 % og 8 % av pasientene med covid-19 hadde sekundære infeksjoner (4, 5). Imidlertid er bruken av antibiotika (72–100 %) langt høyere enn den rapporterte forekomsten av sekundære infeksjoner (6–8).

Få studier skiller mellom kritisk versus ikke-kritisk syke med tanke på sekundære bakterielle infeksjoner (5). Zhou og medarbeidere rapporterte en signifikant forskjell på forekomst av sekundære infeksjoner hos overlevende (1 %) versus ikke-overlevende (50 %) (8). Det var imidlertid ingen nærmere beskrivelse av de sekundære infeksjonene og heller ingen signifikant forskjell i antibiotikabruk mellom gruppene (93 % versus 98 %). En annen studie fra Wuhan i Kina med 221 covid-19-pasienter viser at 14 av 55 (25 %) alvorlig syke pasienter hadde en høyere rate med bakterielle infeksjoner enn pasienter uten alvorlig sykdom (3 av 166, 2 %) (9). Det er for øvrig i studiene sjelden angitt om det dreier seg om sekundære bakterielle komplikasjoner til viruspneumoni eller om nosokomiale infeksjoner relatert til langvarig sykehusopphold.

I forbindelse med influensa A(H1N1)-pandemien i 2009 var det flere rapporter om økt forekomst av pneumoni forårsaket av gule stafylokokker, især hos intensivpasienter (10). Fra flere hold i norske sykehus har man derfor argumentert for at det er viktig med god stafylokokkdekning ved covid-19-pneumoni. Ved covid-19 er det kun i et fåtall kasuistikker rapportert om spesifikke mikrobefunn (11–13), og det er så langt i pandemien ingen holdepunkter for økt forekomst av spesifikke mikrober.

Vi oppfordrer alle helseinstitusjoner til å revidere 'koronaretningslinjer' slik at de er i samsvar med etablerte retningslinjer for pneumonibehandling

I enkelte studier har man sett på koinfeksjon med andre luftveisvirus og bakterier som kan påvises ved polymerasekjedereaksjon (PCR)-analyser. En studie fra New York med 5 700 innlagte covid-19-pasienter viser 2,1 % (42 av 1 996) koinfeksjoner påvist ved PCR. Kun tre var positive for *Mycoplasma pneumoniae* eller *Chlamydia pneumoniae* (14). Lav forekomst av andre luftveisvirus og meget lavt antall atypiske mikrober (*M. pneumoniae* og *C. pneumoniae*) er bekreftet i flere studier (15, 16).

I litteraturen tyder erfaringene så langt på at det er lav forekomst av bakterielle koinfeksjoner ved covid-19. Enkeltkasuistikker om mikrobefunn kan ikke danne grunnlag for hva som skal være empirisk valg av antibiotika ved mistanke om sekundær bakteriell infeksjon ved covid-19.

Multiresistente bakterier?

Det er rapportert at intensivpasienter med covid-19 er mer mottakelige for sekundære infeksjoner med multiresistente sykehusmikrober (7, 9). Man spekulerer også på om den høye mortalitetsraten av covid-19 i Italia kan skyldes sekundære infeksjoner med multiresistente bakterier (17). Selv om sammenhengen lyder plausibel, er det oss bekjent foreløpig ingen sikker dokumentasjon på at de høye dødstallene i Italia er en følge av infeksjon med resistente bakterier. Mange andre faktorer kan bidra til den dystre statistikken, og det er også eksempler på land med lav forekomst av multiresistente bakterier med høye mortalitetsrater for covid-19, for eksempel Nederland og Sverige (18). Det er også viktig å være oppmerksom på ulike rapporteringssystemer når man tolker

denne statistikken.

Erfaringer fra Oslo universitetssykehus

Tall hentet fra kvalitetsregisteret for covid-19 ved Oslo universitetssykehus viser at det ble påvist sars-CoV-2 hos 191 innlagte pasienter i perioden 6.3.2020–29.4.2020. Til sammen seks pasienter fikk påvist *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* eller *Moraxella catarrhalis* i luftveiene. Hos tolv pasienter ble det funnet *Staphylococcus aureus* av usikker klinisk betydning hos flertallet. Ni pasienter fikk påvist gramnegative bakterier (inkludert tre *Klebsiella* spp.) fra luftveisprøver, hvorav fem pasienter var innlagt på intensivavdeling. Gramnegativ flora i luftveiene har ofte usikker klinisk relevans. Ingen av pasientene fikk påvist andre luftveivirus, *Mycoplasma pneumoniae* eller *Chlamydia pneumoniae*. I blodkultur var det relevante funn hos seks pasienter, hos de fleste av disse vurdert i sammenheng med annen akutt sykdom.

Barn og covid-19

Barn virker heldigvis å være mindre mottakelige for klinisk covid-19 og har også et mildere forløp (19), til tross for rapporter om alvorlig forløp med blant annet Kawasaki-assosiert tilstand (20). Videre er det rapportert om koinfeksjoner med andre luftveivirus samt *M. pneumoniae* (21). Per 12.5.2020 har det kun vært innlagt seks barn med påvist covid-19 ved Oslo universitetssykehus og Haukeland universitetssjukehus. De fleste pneumonier hos barn er forårsaket av virus, men små barn er likevel storforbrukere av antibiotika grunnet høy forekomst av luftveisinfectionsjoner, krevende diagnostikk og ulik konsensus om terskelen for antibiotikabehandling (22, 23). Barnelegeforeningen har nylig oppdatert retningslinjer for behandling av covid-19 hos barn: Antibiotikabruk baseres på kliniske funn, C-reaktivt protein og hvite blodlegemer. Penicillin er førstevalg, mens cefotaksim er anbefalt ved alvorlig pneumoni eller akutt respirasjonssyndrom (24).

Følg etablerte retningslinjer

I en norsk studie er det vist lavere dødelighet når antibiotika forskrives etter retningslinjer (25). Helsedirektoratet publiserte nylig råd for bruk av antibiotika under covid-19-pandemien (ramme 1) (26). Antibiotika er ikke rutinemessig anbefalt til pasienter med mild til moderat covid-19-sykdom. Hovedpoenget er: Vurder hvorvidt en pasient er klinisk stabil eller ikke. Hos stabile pasienter med lette til moderate inflammasjonsmarkører anbefales det å avvente antibiotika. Ved klinisk forverring og mistanke om sekundær bakteriell infeksjon vurderes oppstart med antibiotika i henhold til retningslinjer.

Ramme 1 Retningslinjer for bruk av antibiotika hentet fra Nasjonal kompetansetjeneste for antibiotikabruk i spesialisthelsetjenesten, slik de forelå per mai 2020 (26).

- Helsedirektoratet anbefaler helse- og omsorgstjenesten å følge nasjonale retningslinjer for antibiotikabehandling også under covid-19-pandemien.
- Det er foreløpig ikke etablert noen spesifikk behandling mot covid-19-infeksjon.
- Inntil eventuell spesifikk antimikrobiell behandling mot covid-19-infeksjon er etablert, bør behandling med potensielle kandidater (som hydroksyklorokin, azitromycin og antivirale legemidler) ikke brukes utenom behandlingsprotokoller i kontrollerte kliniske studier.
- Antibiotika skal ikke ordineres rutinemessig til pasienter med mild og moderat covid-19 sykdom.

- Antibiotika er indisert ved påvist eller mistenkt bakteriell pneumoni.
- Anbefalingene for behandlingsvalg ved samfunnsvervet pneumoni og sykehusvervet pneumoni bør som hovedregel følges.
- Vanlige prinsipper med revurdering etter 2–3 dager, deeskalering og eventuell overgang til oral behandling bør følges.
- Azitromycin eller levofloksacin anses bare indisert ved spesifikk mistanke om legionellainfeksjon eller andre etablerte indikasjoner.
- Aminoglykosider bør ikke brukes ved nyresvikt (kan vurderes ved akutt, prerenal nyresvikt) eller høy risiko for utvikling av nyresvikt (flerogansvikt eller behandling med andre nyretoksiske legemidler).

Bruk den etablerte kunnskapen, følg retningslinjer og unngå bredspekteret antibiotika dersom mulig

Foreløpig er det lite dokumentasjon på sekundære infeksjoner ved covid-19. Vi oppfordrer alle sykehus til å følge nøye med på både forekomst av mikrober og forbruk av antibiotika. Det finnes allerede gode antibiotikastyringsprogrammer på alle sykehus. Bruk den etablerte kunnskapen, følg retningslinjer og unngå bredspekteret antibiotika dersom mulig.

LITTERATUR:

1. Trøseid M, Berdal JE, Mørch K et al. Antivirale og immunmodulerende midler ved COVID-19. Oslo: Norsk forening for infeksjonsmedisin, 2020.
<https://www.legeforeningen.no/contentassets/88a7bed87b85403bb683e743a65034bc/covid-19behandli ng240320-med-logo.pdf> Lest 5.6.2020.
2. Wyller TB. «Hvileskjær» i pandemien må brukes til bedre planlegging for de eldste. Tidsskr Nor Legeforen 2020; 140. doi: 10.4045/tidsskr.20.0325. [PubMed][CrossRef]
3. Nasjonal faglig retningslinje: Antibiotika i sykehus, kapittel 8: Nedre luftveier.
<https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/antibiotika-i-sykehus> Lest 5.6.2020.
4. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. Travel Med Infect Dis 2020; 34: 101623. [PubMed][CrossRef]
5. Rawson TM, Moore LSP, Zhu N et al. Bacterial and fungal co-infection in individuals with coronavirus: A rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing. Clin Infect Dis 2020; 70: ciaa530. [PubMed][CrossRef]
6. Huang C, Wang Y, Li X et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet 2020; 395: 497–506. [PubMed][CrossRef]
7. Yang X, Yu Y, Xu J et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. Lancet Respir Med 2020; 8: 475–81. [PubMed][CrossRef]
8. Zhou F, Yu T, Du R et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet 2020; 395: 1054–62. [PubMed][CrossRef]
9. Zhang G, Hu C, Luo L et al. Clinical features and short-term outcomes of 221 patients with COVID-19 in Wuhan, China. J Clin Virol 2020; 127: 104364. [PubMed][CrossRef]
10. Chertow DS, Memoli MJ. Bacterial coinfection in influenza: a grand rounds review. JAMA 2013; 309: 275–82. [PubMed][CrossRef]
11. Arashiro T, Nakamura S, Asami T et al. SARS-CoV-2 and Legionella co-infection in a person returning

- from a Nile cruise. *J Travel Med* 2020; 27: taaa053. [PubMed][CrossRef]
12. Duployez C, Le Guern R, Tinez C et al. Panton-valentine leukocidin-secreting staphylococcus aureus pneumonia complicating COVID-19. *Emerg Infect Dis* 2020; 26. doi: 10.3201/eid2608.201413. [PubMed][CrossRef]
13. Khaddour K, Sikora A, Tahir N et al. Case report: The importance of novel coronavirus disease (COVID-19) and coinfection with other respiratory pathogens in the current pandemic. *Am J Trop Med Hyg* 2020; 102: 1208–9. [PubMed][CrossRef]
14. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. *JAMA* 2020; 323: 2052–9. [PubMed][CrossRef]
15. Blasco ML, Buesa J, Colomina J et al. Co-detection of respiratory pathogens in patients hospitalized with Coronavirus viral disease-2019 pneumonia. *J Med Virol* 2020; 92: jmv.25922. [PubMed][CrossRef]
16. Kim D, Quinn J, Pinsky B et al. Rates of co-infection between SARS-CoV-2 and other respiratory pathogens. *JAMA* 2020; 323: 2085–6. [PubMed][CrossRef]
17. Martiniussen E. Derfor tar koronaviruset så mange liv i Italia. *Aftenposten* 25.3.2018. <https://www.aftenposten.no/meninger/kronikk/i/awEP27/derfor-tar-koronaviruset-saa-mange-liv-i-itali-a-erik-martiniussen> Lest 5.6.2020.
18. Covid-19 Coronavirus Pandemic. <https://www.worldometers.info/coronavirus/> Lest 5.6.2020.
19. Dong Y, Mo X, Hu Y et al. Epidemiology of COVID-19 among children in China. *Pediatrics* 2020; 145: e20200702. [PubMed][CrossRef]
20. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet* 2020; 395: 1771–8. [PubMed][CrossRef]
21. Wu Q, Xing Y, Shi L et al. Co-infection and other clinical characteristics of COVID-19 in children. *Pediatrics* 2020; 145: e20200961. [PubMed][CrossRef]
22. Thaulow CM, Blix HS, Eriksen BH et al. Using a period incidence survey to compare antibiotic use in children between a university hospital and a district hospital in a country with low antimicrobial resistance: a prospective observational study. *BMJ Open* 2019; 9: e027836. [PubMed][CrossRef]
23. Berg AS, Inchley CS, Aase A et al. Etiology of pneumonia in a pediatric population with high pneumococcal vaccine coverage: A prospective study. *Pediatr Infect Dis J* 2016; 35: e69–75. [PubMed][CrossRef]
24. *Pediatriveiledere*. 3.28 COVID-19: Ny SARS-Coronavirus infeksjon hos barn. <https://www.helsebiblioteket.no/pediatriveiledere?menuitemkeylev1=5962&menuitemkeylev2=5965&key=267820> Lest 5.6.2020.
25. Wathne JS, Harthug S, Kleppe LKS et al. The association between adherence to national antibiotic guidelines and mortality, readmission and length of stay in hospital inpatients: results from a Norwegian multicentre, observational cohort study. *Antimicrob Resist Infect Control* 2019; 8: 63. [PubMed][CrossRef]
26. Nasjonal kompetansetjeneste for antibiotikabruk i spesialisthelsetjenesten (KAS). Nasjonale faglige retningslinjer for bruk av antibiotika bør følges også under COVID-19-pandemien. <https://www.antibiotika.no/2020/04/03/nasjonale-faglige-retningslinjer-for-bruk-av-antibiotika-bor-folges-ogsaa-under-covid-19-pandemien/> Lest 5.6.2020.

Publisert: 19. juni 2020. *Tidsskr Nor Legeforen*. DOI: 10.4045/tidsskr.20.0443

Mottatt 15.5.2020, første revisjon innsendt 27.5.2020, godkjent 5.6.2020.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2020. Lastet ned fra tidsskriftet.no