

Bakteriemi ved maligne blodsykdommer

Sammendrag

Bakgrunn. Bakteriemi er hyppig ved cytostatikabehandling av malign blodsykdom. Initial antibiotikabehandling velges empirisk, før kulturreultat foreligger. Oppdatert kunnskap om mikrobepespekteret ved slike infeksjoner er derfor nødvendig for rasjonelle valg. Vi har undersøkt mikrobefunn i blodkultur ved malign blodsykdom i en tiårsperiode og sammenliknet med forutgående femårsperiode.

Materiale og metode. Vi analyserte isolater fra blodkulturer tatt av pasienter ved Hematologisk seksjon, St. Olavs Hospital i 1995–2005 med malign blodsykdom som hoveddiagnose.

Resultater. Vi fant 373 isolater og 322 bakteriemiepisoder hos 225 pasienter. Flertallet av pasientene hadde akutt leukemi eller myelomatose, og hadde granulocytopeni etter cytostatikabehandling. De hyppigste mikrobenes var *Escherichia coli* (20%), koagulasenegative stafylokokker (13%) og alfa-hemolytiske streptokokker (10%). Enterokokkinfeksjoner var kanskje hyppigere nå enn i forrige periode, og medførte høy dødelighet. Gramnegative bakterier utgjorde 48% og grampositive 48% av isolatene.

Omtrent $\frac{3}{4}$ av pasientene hadde infeksjon med penicillinresistente mikrober. Forekomsten av aminoglykosidresistens var lav. 30-dagersdødelighet av alle årsaker etter bakteriemi ved akutt leukemi var 10,3%.

Konklusjon. Vi finner små forandringer i mikrobielt spekter og resistens over tid. Resistensforholdene er fordelaktige sammenliknet med andre europeiske land, og dødeligheten er ikke sikkert endret og akseptabel. Penicillin G og aminoglykosid kan etter vårt skjønn fortsatt anvendes som førstelinjebehandling ved mistenkt bakteriemi hos pasienter med granulocytopeni.

Jens Hammerstrøm

jens.hammerstrom@ntnu.no

Hematologisk avdeling

St. Olavs Hospital

7006 Trondheim

og

Institutt for kreftforskning og molekylær medisin

Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet

Anja Løkken Røyem

Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet

Frode Width Gran

Avdeling for mikrobiologi

St. Olavs Hospital

Ved feber hos pasienter med alvorlig granulocytopeni etter cytostatikabehandling er det i Norge vanlig å starte empirisk antibiotikabehandling med penicillin og aminoglykosid før resultatet av blodkulturer foreligger. Denne praksisen avviker fra internasjonale anbefalinger og har ikke støtte i data fra internasjonale systematiske oppsummeringer og metaanalyser (1, 2). Hensikten er å unngå den resistensutvikling man observerer i land med høyt forbruk av antibiotika, spesielt bredspektrede betalaktamantibiotika (3, 4). Penicillin og aminoglykosid er ansett som et lite resistensdrivende regime (5), og det finnes data fra korttidsstudier som bekrefter dette (6).

I Norge har mikrobepespekteret ved bakteriemi ved nøytropeni i tidligere undersøkelser hatt et «gammeldags» preg, med overvekt av gramnegative mikrober og lav insidens av antibiotikaresistens (7–9). Selv om mange pasienter har infeksjoner med penicillinresistente mikrober, har dødeligheten i de norske, retrospektive sykehusbaserte studiene (7, 8) vært like lav som i internasjonale prospektive studier (2). Det har derfor vært vurdert som forsvarlig å fortsette den norske praksisen.

Vi har analysert isolater fra blodkulturer tatt av pasienter ved Hematologisk seksjon, St. Olavs Hospital i 1995–2005 med malign blodsykdom som hoveddiagnose, og sammenliknet med foregående periode 1990–95 (7).

Materiale og metode

Pasienter

Vi ønsket primært å undersøke mikrobielt spekter og antibiotikaresistens ved bakteriemi assosiert med nøytropeni ved Hematologisk seksjon, St. Olavs Hospital i perioden 1995–2005. For å finne slike bakteriemi valgte vi å inkludere isolater fra pasienter innlagt med malign blodsykdom som hoveddiagnose. De aller fleste isolater ved disse

diagnosene ble gjort under induksjons- og konsolideringsbehandling for akutt leukemi, og ved høydosebehandling med stamcellestøtte for myelomatose, non-Hodgkins lymfom og Hodgkins lymfom. Disse cytostatikabehandlingene er alltid assosiert med alvorlig nøytropeni ($< 0,1 \cdot 10^9/l$) i minst én uke. Det ble ikke brukt antibakteriell profylakse i perioden.

Bakteriemiepisoder

Bakteriemi ble definert som oppvekst i en eller flere blodkulturer tatt parallelt, eller innen en periode på sju dager, for alle mikrober utenom koagulasenegative stafylokokker og *Micrococcus* spp., der vekst i to eller flere kulturer tatt parallelt eller innen en periode på sju dager ble satt som krav.

Flere positive blodkulturer med samme mikrobe tatt parallelt eller innen en tidsperiode på sju døgn ble registrert som én bakteriemiepisode. Vi definerte funn av flere forskjellige mikrober innen 48 timer etter at første positive blodkultur var tatt, som en polymikrobiell infeksjon. Funn av en eller flere andre mikrober etter 48 timer, men innen sju dager etter at første positive blodkultur var tatt, ble registrert som en sekundærinfeksjon.

Blodkulturer

Blodkulturer ble tatt ved feber $\geq 38^\circ\text{C}$ fra sentralvenøst kateter og perifer vane i Bactec plus 26 aerobic (27 anaerobic) medium, og vekst påvist med Bactec NR-730 (Becton Dickinson Diagnostic Instrument System, NJ, USA). I perioden april 1995 til februar 2004 ble systemet Vital (bioMérieux, Lyon, Frankrike) benyttet. Etter februar 2004 ble blodkulturene tatt i BacT/ALERT FA (aerob) og BacT/ALERT FN (anaerob). Vekst ble videre påvist med BacT/ALERT 3D (bioMérieux, Lyon, Frankrike). Identifisering av mikrobe ble gjennom hele prøve-

Hovedbudskap

- Bakteriemi ved malign blodsykdom forårsakes som i tidligere undersøkt periode hovedsakelig av antibiotikafølsomme mikrober, og dødeligheten er ikke sikkert endret
- Penicillin G og aminoglykosid kan fortsatt anvendes som førstelinjebehandling ved mistenkt bakteriemi hos pasienter med granulocytopeni

Tabell 1 Utskrivningsdiagnose for inkluderte pasienter med bakteriemi ved Hematologisk seksjon, St. Olavs Hospital 1995–2005

Diagnose	Pasienter		Isolater	
	Antall	(%)	Antall	(%)
Akutt myelogen leukemi	85	(38)	154	(41)
Akutt lymfatisk leukemi	36	(16)	83	(22)
Akutt monocytteleukemi	4	(2)	8	(2)
Kronisk myeloid leukemi	2	(1)	2	(1)
Kronisk lymfatisk leukemi	13	(6)	16	(4)
Myelomatose	55	(24)	73	(20)
Myelodysplastisk syndrom	6	(3)	7	(2)
Hodgkins lymfom	3	(1)	5	(1)
Non-Hodgkins lymfom	20	(9)	24	(6)
Myelofibrose	1	(0)	1	(0)
Totalt	225	(100)	373	(100)

Tabell 2 Mikrobeisolater i blodkultur hos pasienter med malign blodsykdom ved Hematologisk seksjon, St. Olavs Hospital 1995–2005 og hos pasienter med akutt leukemi 1990–95

Mikrobe	Alle pasienter		Akutt leukemi		Akutt leukemi 1990–95 (n = 124)
	Antall	(%)	Antall	(%)	(%)
<i>Grampositive bakterier</i>	179	(48)	113	(46)	(51)
Koagulasenegative stafylokokker	48	(13)	35	(14) ¹	(30)
Streptococcus, alfa-hemolytiske	37	(10)	27	(11) ¹	(4)
Staphylococcus aureus	33	(9)	19	(8)	(3)
Streptococcus pneumoniae	21	(6)	1	(0)	(2)
Enterococcus spp.	16	(4)	14	(6)	(2)
Corynebacterium spp.	8	(2)	6	(2)	(1)
Streptococcus, beta-hemolytiske	8	(2)	4	(2)	(2)
Bacillus spp.	5	(1)	4	(2)	(2)
Andre grampositive ²	3	(1)	3	(1)	(5)
<i>Gramnegative bakterier</i>	180	(48)	123	(50)	(46)
Escherichia coli	74	(20)	52	(21)	(22)
Pseudomonas aeruginosa	31	(8)	13	(5)	(5)
Enterobacter spp.	23	(6)	22	(9)	(6)
Klebsiella pneumoniae	19	(5)	13	(5)	(6)
Klebsiella oxytoca	8	(2)	7	(3)	(2)
Stenotrophomonas maltophilia	3	(1)	3	(1)	(1)
Moraxella spp.	3	(1)	1	(0)	(0)
Serratia spp.	4	(1)	2	(1)	(0)
Andre gramnegative ³	15	(4)	10	(4)	(4)
<i>Anaerobe bakterier</i>	10	(3)	5	(2)	(2)
Clostridium spp.	3	(1)	3	(1)	(2)
Fusobacterium spp.	3	(1)	1	(0)	(0)
Andre anaerobe ⁴	4	(1)	1	(0)	(0)
Sopp	4	(1)	4	(2)	(2)
Candida albicans	2	(1)	2	(1)	(2)
Candida krusei	2	(1)	2	(1)	(0)
Totalt	373	(100)	245	(100)	(100)

¹ P < 0,05 sammenliknet med insidens ved akutt leukemi 1990–95

² Micrococcus spp., Stomatococcus mucilaginosus, Streptococcus, ikke-hemolytiske. Antall isolater for hver spesies var ≤ 2

³ Acinetobacter baumannii, Aeromonas sobria, Brevundimonas vesicularis, Capnocytophaga spp., Citrobacter freundii, Gramnegative staver, H. influenzae (type b), Pantoea spp., Morganella morganii ssp. morganii, Rahnella aquatilis. Antall isolater for hver spesies var ≤ 2

⁴ Bacteroides fragilis, Leptotrichia spp., Prevotella spp. Antall isolater for hver spesies var ≤ 2

perioden gjort med en kombinasjon av konvensjonelle og kommersielt tilgjengelige teknikker, hovedsakelig API/ATB-systemer (bioMérieux, Lyon, Frankrike).

Antibiotikaresistens

Antibiotikaresistens ble bestemt ved agardifusjonsmetode med Neo-Sensitabs (Rosco Diagnostica, Taastrup, Danmark). Tolkning av antibiotikafølsomhet fulgte retningslinjene fra den svenske referansegruppen for antibiotika (10) i første del av studieperioden, mens retningslinjer fra Arbeidsgruppen for antibiotikas spørsmål (11) ble fulgt fra år 2000.

Utvalg

Alle mikrobiologiske isolater i perioden 1995–2005 fra Hematologisk seksjon, St. Olavs Hospital ble lagt inn i WHONET 5, et kombinert database og analyseprogram for mikrobiologiske data. Utvalget besto av 373 isolater fra 322 bakteriemiepisoder hos 225 pasienter.

Vi valgte å sammenlikne insidenstillene for de to periodene 1995–2005 og 1990–95 (7) for gruppen med akutt leukemi, fordi denne pasientgruppen er mest homogen med henblikk på alder, sykdom, behandling og forekomst og varighet av alvorlig granulocytopeni i de to periodene.

Analysene ble gjort i WHONET 5 og STATA. Endring i antall isolater/år ble analysert med poissonregresjon. Khikvadrattest for homogenitet ble brukt for å analysere antall isolater per år for koagulasenegative stafylokokker. Pearsons khikvadrattest ble brukt for å analysere endringer i forekomst mellom periodene. Dødelighet ble registrert som død innen 30 dager etter oppvekst i blodkultur, uansett dødsårsak. Dødsårsak ble vurdert retrospektivt fra journalopplysninger av kliniker (JH).

Etikk

Undersøkelsen er godkjent av Regional etisk komité, Datatilsynet og Helsedirektoratet.

Resultater

Fordelingen av diagnoser fremgår av tabell 1. Den største gruppen av pasienter hadde akutt leukemi og ca. 2/3 av isolatene kom fra denne pasientgruppen. Den nest største gruppen var myelomatosepasientene (tab 1). Vi fant 373 isolater i blodkultur fra 322 bakteriemiepisoder fordelt på 225 pasienter. I 85 % av disse ble det isolert en mikrobe, 12 % (n = 40) var polymikrobielle infeksjoner og 1 % (n = 4) var sekundærinfeksjoner. Det var betydelig variasjon i antall isolater/år, 21–48. Det ble funnet en signifikant stigning i antall isolater per år utover i perioden 1995–2005 (p = 0,001).

Gramnegative bakterier ble funnet like hyppig som grampositive bakterier (tab 2). Anaerobe bakterier og sopp var sjeldne funn. Escherichia coli var hyppigste årsak til bakteriemi. Koagulasenegative stafylokokker var den hyppigst isolerte grampositive

mikrobegruppen. Alfahemolytiske streptokokker var den tredje hyppigst isolerte mikrobegruppen totalt sett. Pneumokokkbakteriemi forekom vesentlig hos myelomatosepasienter. Fungemi forekom bare ved akutt leukemi. Mikrobepespekteret hos pasientene med akutt leukemi i de to tidsperiodene var nokså likt, men med noen forskjeller (tab 2). Forekomsten av alfahemolytiske streptokokker og kanskje gule stafylokokker, enterokokker og *Enterobacter cloacae* var høyere i den siste perioden, mens hvite stafylokokker hadde lavere forekomst.

Det var store variasjoner i antall isolater per år for koagulasenegative stafylokokker; 0–11 isolater. I 2000 og 2003 var det en signifikant opphopning av isolater ($n = 11$) ($p < 0,001$).

Ved 33 av de polymikrobielle episodene ble to forskjellige mikrober isolert, og ved sju av episodene ble tre forskjellige mikrober isolert. Grampositive mikrober utgjorde 46 % ($n = 40$) av isolatene fra polymikrobielle infeksjoner, gramnegative mikrober 47 % ($n = 41$), anaerobe 6 % ($n = 5$) og sopp 1 % ($n = 1$). Totalt fire av bakteriemiepisodene var sekundærinfeksjoner, og ved alle disse var den sekundært isolerte mikroben gramnegativ. Av totalt 31 pseudomonasisolater var sju (23 %) fra polymikrobielle infeksjoner og to (6 %) var fra sekundærinfeksjoner. Totalt ni av 23 (39 %) enterobacterisolater var fra polymikrobielle infeksjoner.

Antibiotikaresistens

Resistensforhold for noen mikrober og antibiotika fremgår av tabell 3. Som forventet

var en stor andel av de koagulasenegative stafylokokkene resistente for penicillin G. Omtrent halvparten av de testede isolatene med koagulasenegative stafylokokker var resistente for oksacillin/meticillin. Ingen testede koagulasenegative stafylokokker var resistente for trimetoprim-sulfametoksazol eller vankomycin. Også isolatene med *Staphylococcus aureus* og *Enterococcus* spp. var for det meste penicillinresistente. Ingen alfahemolytiske og betahemolytiske streptokokker, og ingen pneumokokker var resistente for penicillin G. Totalt var 47 % av de testede grampositive og anaerobe isolatene resistente for penicillin G.

Sensitiviteten for aminoglykosider var høy. Ingen pseudomonasisolater var resistente for tobramycin. De fleste enterobacterisolater var følsomme for ciprofloksacin og trimetoprim-sulfametoksazol. Vi oppdaget ingen tilfeller hvor samme mikrobe endret resistensforhold hos samme pasient under behandling. Vi fant ingen grampositive isolater med vankomycinresistens, og kun ett gramnegativt isolat med bredspektrert betalaktamase (ESBL)-produksjon.

Enterokokkinfeksjoner

Av totalt 16 enterokokkisolater var tre av de tidligste isolatene ikke videre typebestemt, seks isolater var *Enterococcus faecalis* og sju isolater var *Enterococcus faecium*. I de fem første årene i perioden ble det funnet til sammen bare fire enterokokkisolater. I de seks siste årene i perioden ble det funnet til sammen 12 enterokokkisolater.

Ingen *E. faecalis*-, men seks av sju *E. faecium*-isolater var resistente for ampicillin. Ingen av enterokokkisolatene var resistente for vankomycin. De fleste (88 %) enterokokkisolater var fra pasienter med akutt leukemi, og 44 % var fra polymikrobielle infeksjoner. Fire av 14 pasienter (29 %) døde innen 30 dager etter isolering, alle med aktiv eller terminal leukemisykdom.

Dødelighet

Dødelighet av alle årsaker innen 30 dager etter oppvekst i blodkultur fremgår av tabell 4. I gruppen med akutt leukemi var dødelighet av alle årsaker ikke sikkert endret fra forrige periode. Bakteriemi med enterokokker, *Pseudomonas*, gule stafylokokker og *E. coli* var assosiert med høy dødelighet. Det var ingen 30-dagersdødelighet etter bakteriemi med hvite stafylokokker, alfahemolytiske streptokokker og pneumokokker. Dødsårsaken kunne evalueres nærmere hos 32 pasienter (76 %). Alle som døde hadde aktiv kreftsykdom, svært mange i langt kommet stadium. 17 pasienter (53 %) hadde infeksjonen som hovedårsak eller medvirkende årsak til død. Hos 47 % var terminal malign sykdom dødsårsak, og infeksjonen ble vurdert som av liten eller ingen betydning som dødsårsak hos disse.

Diskusjon

Mikrobepespekteret i vårt materiale er stadig «gammeldags», med høy hyppighet av gramnegative mikrober og lav antibiotikaresistens, i likhet med forutgående femårs-

Tabell 3 In vitro-antibiotikaresistens av blodkulturisolater ved malign blodsykdom 1995–2005. Antall isolater testet = n. Antall ikke-sensitive isolater (intermediær eller resistent) = nis

Mikrobe	Penicillin G			Ampicillin			Netilmicin			Gentamicin			Tobramycin			Ceftazidim			Imipenem			Ciprofloxacin			Trimetoprim-sulfametoksazol					
	n	nis	(%)	n	nis	(%)	n	nis	(%)	n	nis	(%)	n	nis	(%)	n	nis	(%)	n	nis	(%)	n	nis	(%)	n	nis	(%)			
Koagulasenegative stafylokokker	41	31	(76)	–	–	–	8	0	(0)	31	14	(45)	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	13	2	(15)
<i>Streptococcus</i> , alfahemolytiske	37	3	(8)	30	1	(3)	16	12	(75)	15	10	(67)	16	16	(100)	–	–	–	–	–	–	18	15	(83)	–	–	–	–	–	–
<i>Staphylococcus aureus</i>	33	26	(79)	–	–	–	17	0	(0)	16	0	(0)	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	21	0	(0)	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
<i>Enterococcus faecium</i>	7	7	(100)	7	6	(86)	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
<i>Enterococcus faecalis</i>	6	6	(100)	6	1	(17)	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
<i>Streptococcus</i> , betahemolytiske	7	0	(0)	6	0	(0)	5	4	(80)	2	2	(100)	5	5	(100)	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	5	2	(40)	
<i>Escherichia coli</i>	–	–	–	74	57	(77)	53	4	(8)	21	1	(5)	45	2	(4)	74	4 ¹	(5)	73	0	(0)	74	5	(7)	74	16	(22)	–	–	–
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	–	–	–	31	31	(100)	22	8	(36)	1	0	(0)	31	0	(0)	31	6	(19)	31	5	(16)	31	1	(3)	–	–	–	–	–	–
<i>Enterobacter</i> spp.	–	–	–	23	23	(100)	16	0	(0)	7	1	(14)	15	0	(0)	–	–	–	23	2	(9)	23	1	(4)	23	0	(0)	–	–	–
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	–	–	–	19	19	(100)	14	0	(0)	5	0	(0)	6	0	(0)	19	2	(11)	19	0	(0)	19	1	(5)	19	0	(0)	–	–	–
<i>Klebsiella oxytoca</i>	–	–	–	8	8	(100)	3	0	(0)	5	0	(0)	3	0	(0)	8	0	(0)	8	1	(13)	8	0	(0)	8	1	(13)	–	–	–

¹ I isolat påvist bredspektrert betalaktamase (ESBL)-produksjon

Tabell 4 Dødelighet innen 30 dager etter bakteriemi ved malign blodsykdom 1995–2005

Mikrobe	Antall pasienter	Antall døde	Dødelighet (%)
Enterococcus spp.	14	4	[28,6]
Staphylococcus aureus	31	8	[25,8]
Pseudomonas aeruginosa	28	6	[21,4]
Escherichia coli	67	13	[19,4]
Alle mikrober, alle pasienter	225	42	[18,6]
Alle mikrober, akutt leukemi ¹	126	13	[10,3]

¹ Dødelighet innen 30 dager etter bakteriemi i forrige periode, 1990–95, ved akutt leukemi var 8 % (7)

periode (7), og tidligere undersøkelser fra norske sykehus (8, 9). Det er noen endringer blant de grampositive mikrobenes. Koagulasenegative stafylokokker har betydelig lavere insidens i siste tidsperiode. Mindre «epidemier» forårsaket av nosokomial spredning i avdelingen kunne være en mulig forklaring på variasjonen i insidens, med signifikant opphopning i noen år i perioden. Vi ser også en mulig økning av gule stafylokokker i siste periode. Også her kan variasjoner i nosokomial spredning, og hygienetiltak relatert til innleggelse og stell av sentrale venøse katetre være en mulig forklaring (12).

Insidensen av bakteriemi med alfa-hemolytiske streptokokker øker, i overensstemmelse med funn internasjonalt (13, 14). Årsaken kan være økt cytostatikainduert mukositt, spesielt etter høydose cytosin arabinosid (14). Enterokokkbakteriemier, særlig med E faecium synes å øke hos oss og også internasjonalt (15, 16). Økende bruk av kefalosporinbehandling med manglende enterokokkaktivitet er assosiert med kolonisering og invasive infeksjoner med enterokokker (17).

Enterokokkinfeksjonene hadde høy dødelighet. De forekom særlig som ledd i polymikrobielle infeksjoner hos tidligere antibiotikabehandlede pasienter med aktiv akutt leukemi.

Forekomsten av Pseudomonas aeruginosa har holdt seg stabil både for totalmaterialet og for gruppen med akutt leukemi (7). Andelen av både pseudomonas- og enterobakteriemier er høy sammenliknet med en totaloversikt over bakteriemi hos alle pasientgrupper innlagt i norske sykehus (18). Disse infeksjonene, og Stenotrophomonas maltophilia-bakteriemi, er assosiert med bruk av bredspektret antibiotikabehandling. De forekom i forrige periode ofte som gjennombruddsinfeksjoner med dødelig utgang (7). I aktuelle periode var de også assosiert med høy 30-dagersdødelighet, og forekom ofte som polymikrobielle infeksjoner. Det er derfor tilfredsstillende at insidensen av disse mikrobenes ikke har økt.

De fleste invasive gjæringsinfeksjonene i perioden hadde negative blodkulturer og er ikke inkludert i materialet.

Antibiotikaresistens og behandlingsvalg

Forekomsten av resistente bakterier i dette materialet er lav og ser ut til å ha holdt seg

forholdsvis stabil siden forrige undersøkelse (7). Resistensmønsteret i vår undersøkelse skiller seg heller ikke fra andre norske undersøkelser som omhandler bakteriemi hos pasienter med maligne blodsykdommer (8, 9).

Vi er bekymret for det økende innslaget av enterokokker, spesielt E faecium, som viste høy grad av ampicillinresistens. Multiresistente enterokokker er et økende problem i USA (19), og også i Europa (4, 20). Forekomsten i Norge er foreløpig meget lav (21).

Vanlig praksis i Norge har vært å starte behandling med penicillin G og aminoglykosid ved feber hos nøytropen pasienter. Penicillin G er ikke et rasjonelt valg ved gramnegative infeksjoner, som halvparten av pasientene hadde. Halvparten av de resterende grampositive og anaerobe mikrobenes var penicillinresistente. Bare 1/4 av pasientene vil derfor ha en penicillinfølsom infeksjon.

Siden penicillinaseproduserende stafylokokker utgjør en stor andel av de grampositive mikrobenes, kan et penicillinaseresistent penicillin kombinert med et aminoglykosid være et alternativ, spesielt ved kliniske tegn til kateterrelatert infeksjon. Alle gule stafylokokkisolater og de fleste koagulasenegative var følsomme for aminoglykosid.

Et argument for å beholde penicillin G som en del av det initiale, empiriske behandlingsregimet er den gode aktiviteten mot de farlige infeksjonene med alfa-hemolytiske streptokokker og pneumokokker. Det var ingen dødelighet etter slike infeksjoner i vårt materiale.

Den høye dødeligheten av pseudomonasinfeksjoner kan være et argument for økt bruk av piperacillin-tazobactam, som også har en viss enterokokkaktivitet, som alternativ til penicillin.

Aminoglykosidresistensen blant de gramnegative mikrobenes var stabil og lav, og aminoglykosider forsvaret etter vår mening sin plass i førstelinjeregimet ved nøytropen feber.

Enterokokkbakteriemi, spesielt med E faecium, var assosiert med høy dødelighet, som i andre materialer (15). Økt insidens av bakteriemi med enterokokker og penicillinresistente stafylokokker reiser spørsmål om det initiale behandlingsregimet burde inneholde vankomycin. Infeksjon med hvite

stafylokokker var ikke livstruende i vårt materiale, slik andre har vist (22). Risiko for utvikling av vankomycinresistente enterokokker øker med bruk av vankomycin (20, 21). Dette er et tungtveiende argument mot å innføre vankomycin i det initiale behandlingsregimet. Selv om enterokokkbakteriemier øker i antall, er det fortsatt ingen hypig infeksjon. Enterokokkinfeksjoner rammer kanskje særlig pasienter med terminal leukemi, som vanskelig kan reddes uansett infeksjonsbehandling. Vi støtter derfor internasjonale retningslinjer (1, 22) som ikke inkluderer vankomycin som en del av det initiale behandlingsregimet. Vi mener derimot at enterokokkdekning bør vurderes grundig hvis førstelinjeregimet svikter. Den gunstige resistenssituasjonen i Norge kan ha sammenheng med at vi bedre begrenser antibiotikabruk av resistensdrivende bredspektrede midler som kefalosporiner, karbapenemer og kinoloner (5). Penicillin G og aminoglykosider er mindre resistensdrivende enn bredspektrede betalaktamer i korttidsstudier (6). Våre resultater, og resultater av nasjonal overvåking (18) sammenliknet med internasjonale trender (23) er forenlige med dette. Dette har vært, og er fremdeles en viktig grunn til å beholde penicillin G og aminoglykosider som førstelinjebehandling.

Det viktigste målet med behandlingen er allikevel kliniske resultater. De bør evalueres med lite biasfølsomme endepunkter, som dødelighet. Dødeligheten ved nøytropen infeksjoner i Norge er ikke høyere enn i andre land (2, 11, 15, 19). Dødeligheten var ikke sikkert endret i 1995–2005 i forhold til forrige periode (7). Vi mener derfor at empirisk førstelinjebehandling med penicillin G og aminoglykosid har vært og fortsatt er forsvarlig.

Konklusjon

Denne undersøkelsen viser få forandringer i mikrobepespekter, resistensmønster og dødelighet siden forrige gjennomgang ved samme avdeling i perioden 1990–95. Resistensforholdene er fortsatt fordelaktige sammenliknet med andre europeiske land.

Dette gjør at penicillin G og aminoglykosid fortsatt kan anses som et rasjonelt valg som førstelinjebehandling ved mistenkt bakteriemi hos pasienter med nøytropeni. Dette forutsetter at behandlingen endres ved utilfredsstillende klinisk respons. Det er grunn til å merke seg at 3/4 av pasientene har infeksjon med penicillinresistente mikrober. Dekning mot enterokokker, penicillinresistente stafylokokker og Pseudomonas bør være viktige hensyn å vektlegge ved valg av andre linjes antibiotikabehandling. Det er grunn til å overvåke situasjonen kontinuerlig, både nasjonalt og lokalt, for til enhver tid å kunne påvise endringer i mikrobielt spekter og antibiotikaresistens.

>>>

Vi takker Stian Lydersen, Enhet for anvendt klinisk forskning ved Institutt for kreftforskning og molekylærmedisin, Det medisinske fakultet, Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet, for hjelp med statistiske analyser og Trond Jacobsen og Raisa Hannula, Avdeling for mikrobiologi, St. Olavs Hospital, for hjelp, opplysninger og innspill.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Litteratur

- Link H, Böhme A, Cornely OA et al. Antimicrobial therapy of unexplained fever in neutropenic patients-guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO), Study Group Interventional Therapy of Unexplained Fever, Arbeitsgemeinschaft Supportivmassnahmen in der Onkologie (ASO) of the Deutsche Krebsgesellschaft (DKG-German Cancer Society). *Ann Hematol* 2003; 82: 105–7.
- Paul M. Systematic reviews and meta-analysis of febrile neutropenia. *Mayo Clin Proc* 2005; 80: 1122–5.
- Dornbusch K, King A, Legakis N et al. Incidence of antibiotic resistance in blood and urine isolates from hospitalized patients. Report from a European collaborative study. European Study Group on Antibiotic Resistance (ESGAR). *Scand J Infect Dis* 1998; 30: 281–8.
- Vander Stichele RH, Elseviers MM et al. Hospital consumption of antibiotics in 15 European countries: results of the ESAC Retrospective Data Collection (1997–2002). *J Antimicrob Chemother* 2006; 58: 159–67.
- Torfoss D, Høiby A, Tangen JM et al. Tobramycin once versus three times daily, given with penicillin G, to febrile neutropenic cancer patients in Norway: a prospective, randomized, multicentre trial. *J Antimicrob Chemother* 2007; 59: 711–7.
- de Man P, Verhoeven BAN, Verbrugh HA et al. An antibiotic policy to prevent emergence of resistant bacilli. *Lancet* 2000; 355: 973–8.
- Hammerstrøm J, Jacobsen T. Bakteriemi ved granulocytopeni-mikrobiologi og empirisk antibiotikabehandling. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1998; 118: 4370–5.
- Tangen JM, Berentsen S, Dahl IM et al. Empirisk antibiotikabehandling hos pasienter med akutt myelogen leukemi. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1999; 119: 35–8.
- Sigurdardottir K, Digranes A, Harthug S et al. A multi-centre prospective study of febrile neutropenia in Norway: microbiological findings and antimicrobial susceptibility. *Scand J Infect Dis* 2005; 37: 455–64.
- The Swedish Reference Group for Antibiotics (SRGA) and its subcommittee on methodology (SRGA-M): www.srga.org/ (17.12.2007).
- AFA's brytningspunkter for bakteriers antibiotikafølsomhet – versjon 1.9. Tromsø: Arbeidsgruppen for antibiotikaspørsmål, Universitetssykehuset Nord-Norge, 2006. www.unn.no/getfile.php/UNN%20-%20Internett/Antibiotikaresistens.no/AFA/Brytningspunkter/AFAs%20brytningspunkter%202006%20versjon%201.9.pdf (20.5.2008).
- Pagano L, Tacconelli E, Tumbarello M et al. Bacteremia in patients with hematological malignancies. Analysis of risk factors, etiological agents and prognostic indicators. *Haematologica* 1997; 82: 415–9.
- Persson L, Vikerfors T, Sjöberg L et al. Increased incidence of bacteraemia due to viridans streptococci in an unselected population of patients with acute myeloid leukaemia. *Scand J Infect Dis* 2000; 32: 615–21.
- Kern W, Kurrle E, Schmeiser T. Streptococcal bacteremia in adult patients with leukemia undergoing aggressive chemotherapy. A review of 55 cases. *Infection* 1990; 18: 138–45.
- Cherif H, Kronvall G, Björkholm M et al. Bacteremia in hospitalised patients with malignant blood disorders: a retrospective study of causative agents and their resistance profiles during a 14-year period without antibacterial prophylaxis. *Hematol J* 2003; 4: 420–6.
- Oppenheim BA. The changing pattern of infection in neutropenic patients. *J Antimicrob Chemother* 1998; 41: 7–11.
- Pallares R, Pujol M, Peña C et al. Cephalosporins as risk factor for nosocomial *Enterococcus faecalis* bacteremia. A matched case-control study. *Arch Intern Med* 1993; 153: 1581–6.
- Leegaard TM, Bevanger L, Jureen R et al. Antibiotic sensitivity still prevails in Norwegian blood culture isolates. *Int J Antimicrob Agents* 2001; 18: 99–106.
- Wisplinghoff H, Seifert H, Wenzel RP et al. Current trends in the epidemiology of nosocomial bloodstream infections in patients with hematological malignancies and solid neoplasms in hospitals in the United States. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 1103–10.
- Goossens H, Jabes D, Rossi R et al. European survey of vankomycin-resistant enterococci in at-risk hospital wards and in vitro susceptibility testing of ramoplanin against these isolates. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51 (suppl 3): iii5–12.
- Harthug S, Digranes A, Hope O et al. Vankomycin resistance emerging in a clonal outbreak caused by ampicillin-resistant *Enterococcus faecium*. *Clin Microbiol Infect* 2000; 6: 19–28.
- Varadakas KZ, Samonis G, Chrysanthopoulou SA et al. Role of glycopeptides as part of initial empirical treatment of febrile neutropenic patients: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Infect Dis* 2005; 5: 431–9.
- Akova M. Emerging problem pathogens: a review of resistance patterns over time. *Int J Infect Dis* 2006; 10 (suppl 2): 3–8.

Manuskriptet ble mottatt 12.7. 2007 og godkjent 22.4. 2008. Medisinsk redaktør Jens Bjørnheim.