

# Optimal intravenös behandlingstid vid okomplicerad Staphylococcus aureus-bakteremi



Hanna Arnell, ST-läkare  
Infektionskliniken, NU-sjukvården

Rapport 2017:09

FoUU-centrum Fyrbodal

**Rapport 2017:09**

FoU i VGR: <https://www.researchweb.org/is/vgr/project/224091>

Utförd i kurs Vetenskapligt Förhållningssätt

Närhälsan FoU primärvård

FoUU-centrum Fyrbodal

**Handledare:**

Mogens Bove, Docent, Överläkare

FoU Västra Götalandsregionen, ÖNH-kliniken NU-sjukvården

# Sammanfattning

Staphylococcus aureus-bakteremi (SAB) är en allvarlig infektion som i många fall leder till septiska nedslag och endokardit, och då kräver lång intravenös behandling. De senaste decennierna har förloppet ändrats och fler har numer en okomplicerad infektion orsakad av bl.a. venös katetersättning. Behandlingstiden för 50 år sedan var 4-6 veckor med intravenös antibiotika, men under 70- och 80-talen prövade man att korta ner behandlingstiden vid okomplicerat förlopp. Internationella rekommendationer är minst 14 dagars behandling, men ännu har ingen studie kunnat fastslå behandlingstiden, och ingen stor randomiserad kontrollerad studie finns. Denna litteraturstudie syftar till att undersöka vad som publicerats kring behandlingstid vid okomplicerad SAB på senare år. Tre studier som publicerats efter 2010 och som undersökt behandlingstiden vid okomplicerad SAB har inkluderats. Ingen av studierna har varit randomiserad, och ingen har kunnat försvara kortare behandlingstid än 14 dagar, dock såg man i en isländsk populationsstudie ingen skillnad i recidiv av okomplicerade SAB mellan patienter behandlade i 10-14 dagar och de som fick kortare behandling (<10 dagar). Ämnet är under behandling av bl.a. IDSA (Infectious Diseases Society of America) och Cochrane.

## *Nyckelord*

Staphylococcus aureus bacteraemia, SAB, treatment duration

# Introduktion

Staphylococcus aureus-bakteremi (SAB) innebär växt av Staphylococcus aureus i blodet [1] och är en allvarlig infektionssjukdom, där bakterien snabbt får fäste via olika virulensfaktorer, både på endogena och exogena material [2]. Det kliniska förloppet är ofta fulminant och adekvat sepsisbehandling och snabbt insättande av antibiotika är avgörande för utgången. Bakterien finns i vår hudflora, och kan ta sig in i blodet vid t.ex. katetersättning, eller icke intakt hudbarriär. Det rekommenderas vid SAB att med ultraljud kontrollera hjärtats klaffar för att utesluta endokardit. Även nedslag i muskulatur, skelett, leder och proteser är vanligt [2], upp mot 1/3 har metastatiska infektioner [3].

På 1940–50-talen hade 2/3 av patienter med SAB samtidig endokardit [5]. Dessutom var ekokardiografi ej lika tillgänglig, och då behandlades alla med SAB i minst 4–6 veckor med intravenös antibiotika. Numer är majoriteten av SAB kateterassocierade [4,5] och av alla SAB anses ca 12–13% ge endokardit [2, 6]. Detta har ändrats på grund av världens utveckling: fler sjukdomar kan botas eller lindras med immunomodulerande medel, intensivvården har utvecklats, fler proteser opereras in, fler venkatetrar sätts [7] och vår population blir äldre. Det finns flera negativa aspekter med lång intravenös antimikrobiell terapi, som rubbning av normalflora, långvarig vård på sjukhus. Å andra sidan vill vi inte orsaka recidiv eller svåra infektioner på bekostnad av kortare behandlingstid [2]. På 1970- 80-talen började man korta ner behandlingstiden vid frånvaro av riskfaktorer då den allmänna uppfattningen var att det inte behövdes så lång behandlingstid vid okomplicerad SAB samt att vissa studier gav stöd för kortare behandling [4].

Okomplicerad SAB är ett begrepp som det råder oenighet kring. Vad som enligt olika definitioner kan inkluderas som okomplicerad SAB är: sjukhusförvärvad, känt fokus, borttagande av ev kateter, kateterassocierad, feberfrihet eller sjunkande temperatur inom 72 timmar, negativa uppföljande blododlingar efter 48–96 timmar, normal transesofageal ekokardiografi, frånvaro av inopererade proteser eller kärlgrafter, normala hjärtklaffar, frånvaro av septiska nedslag eller tecken till detta. Alla verkar vara överens att SAB är komplicerad om något av följande föreligger; kvarstående/ej sjunkande feber inom 72 timmar, positiv blododling efter 48–96 timmar, tecken till eller konstaterade septiska nedslag eller vänstersidig endokardit [1, 2, 5, 7, 8, 9, 10].

År 1993 publicerades en meta-analys vars konklusion var att dåvarande studier inte kunde styrka kortare behandlingstid vid kateterrelaterad okomplicerad SAB än 10–14 dagar, och att det behövdes randomiserade kontrollerade studier för att fastlägga behandlingstiden [4]. I en review från 2011, konstaterades att det bara finns en RCT-studie med 11 patienter, och att övriga data på området har ackvirerats via observationsstudier. I denna review har man granskat 20 observationsstudier fram till 2009. Inte heller här kunde man fastställa optimal behandlingstid vid okomplicerad SAB, men man noterade att 10–14 dagar samt borttagande av fokus hade fungerat i de flesta fall [5].

Svensk behandlingsrekommendation vid okomplicerad SAB är 10–14 dagar med intravenös antibiotika samt borttagande av kateter och elimination av ev. fokus. Internationella rekommendationer är minst 14 dagars intravenös behandling. Det rekommenderas också kontakt med infektionsspecialist. Vid komplicerad SAB,

såsom endokardit, ledinfektioner, protesinfektioner, eller abscesser, finns separata riktlinjer. Växt i blododling med S.aureus betraktas sällan som kontamination, främst p.g.a. det allvarliga förloppet infektionen kan få [2].

I nyare studier har man undersökt om kontakt eller ej kontakt med infektionsspecialist påverkar förloppet för patienter med SAB och man har konstaterat att kontakt med infektionsspecialist förbättrar utfallet [11,12]. En förutsättning för att som infektionskonsult kunna ge bästa råd är kunskap om vilken evidens som finns bakom rekommendationerna.

## **Syfte**

Syftet med denna litteraturstudie är att undersöka den optimala intravenösa behandlingstiden för okomplicerad SAB, resulterande i utläkning utan recidiv eller komplikationer. Då tidigare metaanalys (1993) och review (2011) inte klarlagt detta läggs fokus på tiden efter 2010.

## **Metod**

En litteraturstudie har gjorts med PubMed som databas. Sökning 2017-02-23 på MeSH-termer staphylococcus AND aureus AND bacteremia AND treatment AND duration, resulterande i 280 träffar. Träffar publicerade före 2010 sorterades bort varvid återstod 123 träffar. Dessa titlar genomlästes liksom vid behov även abstracts för att sortera bort de artiklar som inte berörde ämnet. Bortvalda artiklar har ej berört behandlingstid, fokuserat på meticillinresistent Staphylococcus aureus (MRSA), rört enbart komplicerade SAB, nyare antibiotika eller ej varit skrivna på engelska. Tre av dessa 123 artiklar jämförde behandlingstiden vid SAB och de artiklarna har studerats.

## Resultat

I en retrospektiv populationsstudie från Island som publicerades 2011, har man undersökt alla SAB under 5 år i hela landet avseende om adekvat behandling givits eller ej, och studerat utfall, man har också delat upp SAB i komplicerad eller okomplicerad. Med ”adekvat behandling” har 10-14 dagars behandlingstid för okomplicerad SAB respektive mer än 24 dagars behandlingstid för komplicerad SAB använts. Okomplicerad har i denna studie definierats som ”negativ blododling inom 3 dygn, borttagande av infektionsfokus eller högersidig endokardit och frånvaro av septiska nedslag”, och som komplicerad ”icke-borttagbar infektionskälla, okänt fokus och tre eller fler dagars bakteremi”. Inkluderade i studien var 325 patienter varav 279 fullföljde behandlingen. Av de som fullföljde behandlingen bedömdes 167 vara komplicerade och 112 okomplicerade. 53 % bedömdes ha fått adekvat behandling, 50 % av de okomplicerade. Denna studie visade att patienter med sena recidiv i högre utsträckning hade fått inadekvat behandling i gruppen med komplicerad SAB ( $p=0,025$ ), men i gruppen okomplicerad SAB var det ingen skillnad i recidiv mellan adekvat eller inadekvat behandlingstid ( $p=0,96$ ). Trots konstant hög andel inadekvat behandlade patienter under de 5 år studien pågick, sjönk mortaliteten under studiens gång, från 25 % år 1 till 6,8 % år 5, och man har inte funnit någon förklaring till detta [8].

I en prospektiv observations-kohort-studie från Korea publicerad 2013, undersöktes patienter med okomplicerad SAB under 2 års tid på ett sjukhus. 111 patienter inkluderades och man skilde mellan å ena sidan mindre än 14 dagars adekvat behandling ( $n=38$ ) och å andra sidan minst 14 dagars adekvat behandling ( $n=73$ ). Okomplicerad SAB innebar ”uteslutande av endokardit, inga proteser, negativa uppföljande blododlingar inom 2-4 dagar, sjunkande feber inom 72 timmar och inga tecken till septiska nedslag” (IDSAs definition). Slutsatserna i denna studie var att det krävdes 14 dagar eller mer med intravenös antibiotika för att undvika recidiv med SAB, då det var signifikant fler återfall i SAB i gruppen med kortare behandlingstid. Knappt 50 % av stammarna var MRSA[9].

En retrospektiv kohortstudie från England 2015 har inkluderat 90 nyfödda barn på neonatalavdelning med SAB, där komplicerad SAB innebar ”positiv uppföljande blododling efter 48-96 timmar, samhällsförvärvad infektion, fortsatt feber efter 72 timmar eller hudförändringar tydande på systeminfektion” och okomplicerad SAB som ”kateterassocierad infektion med borttagande av kateter, negativ uppföljande blododling efter 48-96 timmar, sjunkande feber inom 72 timmar, normalt TEE, inga proteser eller kärlgrafter, och frånvaro av symtom på septiska nedslag”. Behandlingstiderna som jämfördes var <14 dagar, 14-27 dagar, och >27 dagar. Alla i gruppen <14 dagar hade en okomplicerad infektion. Man fann inget signifikant samband mellan behandlingens längden och komplikationer som recidiv av SAB efter avslutad behandling eller mortalitet. SAB drabbade främst prematura barn och hade hög mortalitet och morbiditet, men konklusionen blev att det räckte med 14 dagars behandlingstid vid okomplicerade fall av SAB på neonatalavdelning [10].

## Diskussion

Artiklarna ovan har granskats i syfte att undersöka optimal intravenös behandlingstid vid okomplicerad SAB. Ingen av de tre undersökande studierna har varit randomiserad. Alla är observationsstudier, två är gjorda retrospektivt och en prospektivt. Ingen av studierna har kunnat fastslå att mindre än 14 dagar med intravenös antibiotika skulle räcka vid okomplicerad SAB.

Studien som gjordes på neonatalavdelning är svår att överföra till en vuxen population. I den koreanska studien utgjordes nära 50 % av alla isolat av MRSA, vilket kan påverka behandlingstiden. Populationsstudien gjord på Island är den studie som är mest överförbar till svenska förhållanden avseende liknande vård, låg andel MRSA och liknande befolkningsgrupper. För gruppen okomplicerad SAB såg man ingen skillnad i recidiv mellan adekvat eller icke adekvat behandlingstid, vilket skulle kunna tala för att t.o.m kortare behandlingstid än 10 dagar kan vara adekvat.

Svårigheter finns att jämföra studier och komma fram till konsensus angående behandlingstid så länge ingen standardiserad definition av komplicerad respektive okomplicerad SAB finns, och så länge man inte jämför samma behandlingstider. Med aktuella studiedesigner kan man förvänta sig att den längre behandlingstiden ger minst recidiv. Om man är intresserad av om 7 eller 10 dagars behandling räcker, borde man dela upp de jämförande grupperna i kortare intervall (t.ex. <8 dagar, 8-10 dagar, 11-14 dagar och >14 dagar). Man har heller inte i någon av studierna använt sig av någon annat utfall än återfall i SAB, så som t.ex. antibiotika-associerade biverkningar.

De befintliga publicerade studierna kan inte besvara frågan om optimal behandlingstid vid okomplicerad SAB. Då man ändå tenderar att behandla kortare tid än rekommendationerna, bör det inte finnas svårigheter att planera för en prospektiv randomiserad studie och få detta godkänt i en etisk prövning. Givetvis måste man enas internationellt om vad en okomplicerad SAB innebär, och jämföra samma behandlingstider. Dessutom bör hänsyn också tas till andra outcomes än recidiv i SAB, för som enda utfall, kommer aldrig en kortare behandlingstid att kunna bevisas vara bättre än en längre. Okomplicerad SAB är en mycket vanlig infektionssjukdom, som inom sjukvården utöver lidande, mortalitet och risk för komplicerade infektioner, också resulterar i antibiotika-associerade biverkningar, många vårddyg och många konsultremisser.

Ämnet kring optimal behandlingstid av SAB är under utredning internationellt. Vid sökning i Cochrane Library finns ingen sammanfattning, men ett protokoll som visar att ämnet kommer att utredas [1]. På IDSAs hemsida, finns inga uppdaterade rekommendationer för SAB, men de är projekterade och beräknas presenteras hösten 2018. Australiensiska riktlinjer från 2014 rekommenderar minst 14 dagars iv behandling, men nya rekommendationer skulle ha kommit hösten 2016.

Inom ramen för denna litteratursökning har man också observerat studieprotokoll för studier som pågår, rörande möjligheten till tidigt byte till peroral antibiotika

[13] eller tillägg av rifampicin initialt för att minska mortaliteten [14].

## **Konklusion/slutsats**

Ännu finns ingen studie som visar att mindre än 14 dagar med intravenös behandling vid okomplicerad SAB är tillräcklig. Ändå förekommer kortare behandlingstider i klinisk praxis. Det finns ett behov för en prospektiv randomiserad kontrollerad studie som jämför olika behandlingstider vid okomplicerad SAB, för att försöka fastslå behandlingstid. Tills vidare får man behålla grundprincipen att behandla i minst 14 dagar med undantag av fall där särskilda omständigheter kräver individualisering.



## Referenser

1. Karanth VKL, Karanth SK, Karanth L. Antibiotics for bacteraemia due to *Staphylococcus aureus*. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 1
2. Corey GR, Stryjewski ME, Everts RJ. Short-course therapy for bloodstream infections in immunocompetent adults. *Int J Antimicrob Agents*. 2009;34 Suppl 4:S47-51
3. Mitchell DH, Howden BP. Diagnosis and management of *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Intern Med J*. 2005 Dec;35 Suppl 2:S17-24. Review.
4. Jernigan JA, Farr BM. Short-course therapy of catheter-related *Staphylococcus aureus* bacteremia: a meta-analysis. *Ann Intern Med*. 1993 Aug 15;119(4):304-11.
5. Thwaites GE, Edgeworth JD, Gkrania-Klotsas E, et al. Clinical management of *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Lancet Infect Dis*. 2011 Mar;11(3):208-22.
6. Saginur R, Suh KN. *Staphylococcus aureus* bacteraemia of unknown primary source: where do we stand? *Int J Antimicrob Agents*. 2008 Nov;32 Suppl 1:S21-5.
7. Gosbell IB. Diagnosis and management of catheter-related bloodstream infections due to *Staphylococcus aureus*. *Intern Med J*. 2005 Dec;35 Suppl 2:S45-62. Review.
8. Asgeirsson H, Kristjansson M, Kristinsson KG, et al. *Staphylococcus aureus* bacteraemia--Nationwide assessment of treatment adequacy and outcome. *J Infect*. 2011 May;62(5):339-46.
9. Chong YP, Moon SM, Bang KM, et al. Treatment duration for uncomplicated *Staphylococcus aureus* bacteremia to prevent relapse: analysis of a prospective observational cohort study. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013 Mar;57(3):1150-6.
10. Kempley S, Kapellou O, McWilliams A, et al. Antibiotic treatment duration and prevention of complications in neonatal *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *J Hosp Infect*. 2015 Oct;91(2):129-35.
11. Vogel M, Schmitz RP, Hagel S, et al. Infectious disease consultation for *Staphylococcus aureus* bacteremia - A systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2016 Jan;72(1):19-28
12. Bai AD, Showler A, Burry L, et al. Impact of Infectious Disease Consultation on Quality of Care, Mortality, and Length of Stay in *Staphylococcus aureus* Bacteremia: Results From a Large Multicenter Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2015 May 15;60(10):1451-61.
13. Kaasch AJ, Fätkenheuer G, Prinz-Langenohl R, et al; Early oral switch therapy in low-risk *Staphylococcus aureus* bloodstream infection (SABATO): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2015 Oct 9;16:450.
14. Thwaites G, Auckland C, Barlow G, et al. Adjunctive rifampicin to reduce early mortality from *Staphylococcus aureus* bacteraemia (ARREST): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2012 Dec 18;13:241.





# Närhälsan

Närhälsan FoU primärvård, FoUU-centrum Fyrbodal,  
Vänerparken 15, 462 35 Vänersborg  
Hemsida: [www.narhalsan.se/fou-fyrbodal](http://www.narhalsan.se/fou-fyrbodal)