

Beteckning \_\_\_\_\_



**Institutionen för vårdvetenskap och sociologi  
Enheten för Medicinsk vetenskap**

Fynd av bakterier och svampar i blododlingar hos vuxna  
under år 2005 i Gävleborgs län

*En epidemiologisk studie*

*Britt-Mari Wågström  
2009*

Magisteruppsats 30 hp  
Medicinsk vetenskap

**Medicinsk vetenskap  
Handledare: Lars Wesslén  
Bihandledare: Jenny Larsson  
Examinator: Erik Ingelsson**

## Abstrakt

### Introduktion

Fynd av bakterier, bakteriemi, och svampar, fungemi, i blodbanan är ett allvarligt tillstånd med hög mortalitet och incidensen ökar i världen. Syftet med denna studie var att kartlägga vilka bakterier och svampar som förekom i alla blododlingar tagna under ett år från vuxna patienter i Gävleborgs län, samt att analysera incidens och mortalitet för bakteriemi och fungemi i länet.

### Metod

Det är en deskriptiv epidemiologisk studie som utgår från analyserade blododlingar under år 2005 vid Enheten för Klinisk Mikrobiologi Laboratoriemedicin vid Gävle sjukhus. Till studien inkluderades personer från 20 års ålder som var mantalsskrivna i Gävleborgs län det datum som blododlingen utfördes. Exklusionskriterierna var negativa odlingssvar och svar som bedömdes som kontamination.

### Resultat

Totalt analyserades 4 564 blododlingar, av vilka 524 (11 %) var positiva och bearbetades i denna studie. Det blev 442 patienter (48 % kvinnor) med 499 episoder av säkerställd bakteriemi eller fungemi. De grampositiva bakterierna stod för 52 %, gramnegativa bakterier 45 % och svampar 3 %. De enskilt vanligaste bakterierna var *Escherichia coli* och *Staphylococcus aureus*. För kvinnorna var *Escherichia coli* vanligast och det fanns en signifikant skillnad mellan könen ( $p= 0,004$ ), för männen var *Staphylococcus aureus* vanligast ( $p= 0,027$ ). *Streptococcus pneumoniae* visade högre förekomst bland kvinnorna än männen ( $p= 0,005$ ). Incidensen för bakteriemi och fungemi i Gävleborgs län var 235/100 000 invånare äldre än 20 år (kvinnor, 223/100 000 och män, 247/100 000). Incidensen ökade med åldern och medelåldern var 70,2 år.

Mortaliteten inom 30 dagar efter utförd blododling var 22 % (97 patienter). *Escherichia coli* var vanligast hos de avlidna. För patienter med fungemi var mortaliteten 66 %. Det påvisades ingen signifikant skillnad beträffande incidens eller mortalitet mellan länets båda landskap Gästrikland och Hälsingland. Patienter med bakteriemi och fungemi vårdades initialt på samtliga vårdenheter på länets tre sjukhus.

## **Konklusion**

Incidensen för bakteriemi/fungemi i Gävleborgs län var 235/100 000 invånare. De vanligaste fynden vid säkerställd bakteriemi var *Escherichia coli* och *Staphylococcus aureus*. Ökande ålder var en riskfaktor. Patienter med fungemi hade avsevärt högre mortalitet än de med bakteriemi. Ingen skillnad påvisades mellan de två landskapen beträffande mortalitet.

## **Nyckelord**

Bakteriemi, blododling, epidemiologi, fungemi, Gävleborgs län, incidens, kön, Sverige, vuxna.

## **Abstract**

### **Introduction**

Occurrence of bacteraemia and fungemia is a serious condition with high mortality and the incidence is increasing worldwide. The aim of this study was to survey the occurrence of bacteria and fungi in blood cultures from adult patients domiciled in the county of Gävleborg during one year and also to calculate the incidence and mortality in the same geographical area.

### **Method**

This is a descriptive epidemiologic study, based on all episodes of blood cultures analyzed at the Microbiology laboratory, Gävle hospital during 2005. Patients from 20 years of age, domiciled in the county of Gävleborg at the date of drawing the blood culture, were included in the study. Criteria of exclusion were negative blood cultures and cultures which were classified as contaminants.

### **Results**

Altogether there were 4 564 blood cultures analyzed, resulting in 524 (11 %) positive cultures for further study. There were 442 patients (48 % women) involved in 499 episodes with confirmed bacteraemia or fungemia. Gram positive bacteria represented 52 %, gram negative 45 % and fungi 3 %. The most frequently isolated bacterium was *Escherichia coli* followed by *Staphylococcus aureus*. In women, *Escherichia coli* was the most common bacterium, and there was a significant difference between the genders ( $p= 0.004$ ). In men, *Staphylococcus aureus* was the dominant species ( $p= 0.027$ ). *Streptococcus pneumoniae* was more common in women ( $p= 0.005$ ). The incidence of bacteraemia and fungemia in the county of Gävleborg was 235/100 000 inhabitants above the age of 20 (women, 223/100 000 men, 247/100 000). The incidence increased with age and the mean age was 70.2 years.

The mortality within 30 days after the last positive blood culture was 22 % (97 patients). *Escherichia coli* was the most common bacteria diagnosed among those who died. The mortality in fungemia was 66 %. There was no significant difference in incidence or mortality between the two provinces Gästrikland and Hälsingland. Patients with bacteraemia and fungemia were initially cared for at all medical care units at the three hospitals in the county.

**Conclusion**

The incidence of bacteraemia/fungemia in the county of Gävleborg was 235/100 000 inhabitants. The most common bacteria in patients with confirmed bacteraemia were *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*. Increasing age was a contributing risk factor. Patients with fungemia had considerably higher mortality compared to patients with bacteraemia. There were no significant differences in mortality between the two provinces.

**Key words**

Adult, bacteraemia, blood culture, epidemiology, fungemia, gender, Gävleborgs län, incidence, Sweden.

## Innehållsförteckning

<b>Förkortningar</b> .....	8
<b>Introduktion</b> .....	9
Historisk bakgrund.....	9
<b><i>Inledning</i></b> .....	10
Det inflammatoriska svaret .....	10
<b>Symtom</b> .....	11
Påverkan på cirkulationen .....	11
Påverkan på koagulationen .....	12
Påverkan på respirationen .....	12
Påverkan på centrala nervsystemet .....	12
Påverkan på kroppstemperaturen .....	12
Sepsis, svår sepsis och septisk chock .....	13
<b>Påvisande av bakterier och svampar i blodet</b> .....	14
Blododling .....	14
Bakterier och svampar som indikerar växt i blododlingar .....	15
Grampositiva bakterier .....	15
Gramnegativa bakterier .....	17
Svampar.....	18
<b>Epidemiologi</b> .....	18
Mikrobiologi .....	19
Könsskillnader .....	20
Ålder .....	20
Sverige .....	21
<b><i>Syfte</i></b> .....	22
<b><i>Frågeställningar</i></b> .....	22
<b><i>Metod</i></b> .....	23
Design .....	23
Urval .....	23
Inklusionskriterierna .....	24
Exklusionskriterierna.....	24
Genomförande .....	25
<b><i>Forskningsetiska övervägande</i></b> .....	27
<b><i>Statistisk metod</i></b> .....	27

<b>Resultat</b> .....	28
Fördelning av utförda blododlingar .....	28
Förekomst av positiva blododlingar .....	28
Den fortsatta studiens storlek.....	29
Incidens .....	29
Fördelning och förekomst av bakterier och svampar .....	30
Skillnader mellan Gästrikland och Hälsingland .....	30
Skillnader mellan kvinnor och män .....	31
Åldersfördelning .....	32
Mortalitet .....	34
<b>Diskussion</b> .....	35
Utförda blododlingar och förekomst av positiva blododlingar .....	35
Incidens .....	36
Fördelning och förekomst av bakterier och svampar .....	36
Skillnader mellan kvinnor och män .....	37
Åldersfördelning .....	38
Mortalitet .....	39
Studiens begränsningar .....	40
Studiens betydelse .....	40
Förslag till ytterligare forskning .....	40
Slutsatser .....	41
<b>Tack</b> .....	42
<b>Referenser</b> .....	43

## **Förkortningar**

DRG - Diagnosrelaterade grupper, Diagnosregister

ESBL - Extended Spectrum Betalaktamase, utvidgad resistensförmåga mot antibiotika hos framförallt gramnegativa tarmbakterier

E.coli - *Escherichia coli*

GAS – *Streptococcus*, Grupp A Streptokocker

KML - Enheten för Klinisk Mikrobiologi Laboratoriemedicin

KNS – *Staphylococcus epidermidis*, Koagulasnegativa Stafylokocker

LPS - Lipopolysackarider, toxiner från gramnegativa bakterier

MRSA - Meticillinresistent Stafylokoccus aureus

NAVA - Näraakutvårdsavdelning

S.aureus - *Staphylococcus aureus*, Stafylokoccus aureus

SCB - Statistiska Centralbyrån

SIRS - Systemic Inflammatory Respons Syndrome

SOAP - Sepsis Occurrence in Acutely ill Patients



## **Introduktion**

Incidensen för bakteriemi (bakterier i blodbanan), fungemi (svampar i blodbanan) och sepsis med olika svårighetsgrader ökar i världen. Martin och medarbetare visar i en epidemiologisk studie från USA under år 1979-2000 på en ökning av sepsis från 83/100 000 invånare till 240/100 000 invånare [1]. Sjuhundrafemtio tusen fall av svår sepsis och septisk chock diagnostiserades under 1995 i USA och orsakade ungefär 215 000 dödsfall. Storleksmässigt har detta jämförts med insjuknande och mortaliteten i akut hjärtinfarkt [1, 2]. Socialstyrelsen redovisar i sitt diagnosregister, Diagnosrelaterade grupper, (DRG) från 1997-2006 en ökning av sepsis i Sverige från 4,8/100 000 invånare till 6,3/100 000 invånare [3]. Enligt Socialstyrelsens dödsorsaksregister från 2005 avlider minst 600 personer varje år i sepsis [4]. Dessa siffror kan dölja ett mörkertal eftersom patienten kan ha bakteriemi, fungemi eller sepsis utan att det anges i den direkta dödsorsaken men kan vara en stark bidragande orsak. Internationella [1] och nationella [5] studier visar att under senare delen av 1980-talet skedde förändringar i vilka olika bakteriegrupper som orsakar sepsis. Ökningen av sepsis antas sammanhänga med stigande antal av äldre personer i befolkningen, ökning av antalet immunosupprimerade personer, utveckling av nya invasiva undersöknings- och behandlingsmetoder samt en tilltagande ökning av resistenta mikroorganismer [1, 2, 5-9]. Patienter med bakteriemi, fungemi och sepsis påträffas överallt där vård bedrivs.

## **Historisk bakgrund**

Redan på 1600-talet framfördes teorier om att olika avfallsprodukter samlades i blodet som orsak till att bland annat feber uppstod. Det antogs då främst vara matsmältningsproblem som var grundorsaken. Under 1800-talet utvecklades kunskap om fysiologi, patologi och mikrobiologi varvid man fick ett mer vetenskapligt synsätt på det medicinska området. Då uppstod hypoteser om att mikroorganismer samlades i blodbanan, en infektion vilket i sin tur påverkade immunförsvaret och gav personen olika tecken på sjukdom [10].

## **Inledning**

Människans blod är normalt en steril kroppsvätska, utan förekomst av bakterier, svampar eller andra mikroorganismer. Vid skada på hud - och slemhinnebarriären kan mikroorganismer från den yttre miljön invadera blodbanan genom kolonisation i sår, eller ta sig in direkt från personens egen normalflora. Bakterierna kan härstamma från lokaliserade infektioner i lungor, buk, urinvägar eller insatta främmande material. Svampinfektion i blodet drabbar främst personer med nedsatt infektionssvar och utgår ofta från den egna tarmfloran [11-14].

Bakteriemi, fungemi eller positiva blododlingar är en laboratoriediagnos och indikerar förekomst av bakterier, svampar eller andra mikroorganismer i blodbanan [11, 15].

Bakterier har olika virulensfaktorer som underlättar för dem att passera hud- och slemhinnebarriären och därefter invadera blodbanan. Många av bakterierna har på sin cellvägg gripkloliknande pili som vidhäftar till receptorer på epitelcellerna i hud och slemhinnor. Finns det inte tillräckligt med väl fungerande makrofager som fagocyterar smittämnet, kan bakterierna skada epitelcellerna och därefter passera epitelcellsmembranet och endotelet. Bakterierna är nu inne i blodbanan. Tillståndet i personens immunförsvar är en viktig faktor i utvecklingen till en invasiv infektion [12, 16].

Bakteriemi och fungemi kan vara persisterande eller intermittent. Vid persisterande tillstånd förekommer en jämn halt av bakterier eller svampar i blodet och infektionshärden finns då framförallt i anslutning till blodbanan som vid endokardit eller som intravaskulär kateterinfektion. Intermittent bakteriemi och fungemi innebär att en härd av bakterier eller svampar finns utanför blodbanan och emellanåt invaderar blodet [13, 16].

### **Det inflammatoriska svaret**

Ämnen som uppfattas som främmande för kroppen, som bakterier, svampar och toxiner, retar immunförsvaret att agera. Målet är att fagocytera och därmed bryta ned det främmande ämnet.

Bakterierna delas in i grampositiva och gramnegativa bakterier, en klassificering som utgår från cellväggens uppbyggnad. Cellväggen kan utsöndra olika toxiner: Exotoxiner, bildas av både grampositiva och gramnegativa bakterier och kan påverka muskel - och vävnadsceller i de flesta organ. Endotoxiner, lipopolysackarider (LPS), kommer från de gramnegativa bakteriernas cellvägg och påverkar kärldilatation samt förstärker immunförsvarets reaktion [11, 12, 16]. Även svampar har på sin cellvägg strukturer som retar och aktiverar immunförsvaret [12, 17].

Immunförsvarets fagocyter: makrofager, monocyter och neutrofila granulocyter, sänder ut olika cytokiner som startar en kaskadreaktion, det inflammatoriska svaret, vid kontakt med främmande ämnen. Proinflammatoriska cytokiner aktiveras på ett tidigt stadium genom att rekrytera vita blodkroppar och underlätta genomsläpplighet av olika ämnen via endotelcellerna i blodkärlen [17, 18]. Det sker även stimulering av koagulations- och fibrinolyssystemet och höjning av kroppstemperaturen [11]. Samtidigt frisätts andra cytokiner som är antiinflammatoriska. Det sker normalt ett samarbete mellan uppreglerande, proinflammatoriska och nedreglerande, antiinflammatoriska regulatorer av immunförsvarets komponenter för att hålla en viss balans och undvika vävnadsskador [11, 17, 19, 20]. När denna balans rubbas, riskerar personen att få en okontrollerad hyperinflammation där främst de proinflammatoriska funktionerna accelererar [11, 17, 19]. Hos immunosupprimerade personer kan reaktionen bli fördröjd. Vid nedsatt immunförsvär är det vanligtvis de neutrofila granulocyterna som har sämre funktion och med långsammare reaktion på främmande ämnen [11, 13, 16]. Neutrofila granulocyter har tillsammans med makrofagerna en viktig uppgift att fagocytera svampar som kommer i blodbanan [12, 16].

## **Symtom**

Immunförsvarets kraftiga proinflammatoriska och antiinflammatoriska svar på infektionen gör att personen kan få olika symtom och påverkan på många vitala organ och kroppsfunktioner. Det är främst cirkulation, koagulation, respiration, medvetande och kroppstemperatur som påverkas med olika svårighetsgrader [20, 21].

### **Påverkan på cirkulationen**

Toxiner och cytokiner har en direkt påverkan på endotelet genom kärldilatation med ökad genomsläpplighet och utträde av vätska och proteiner från blodbanan. Kväveoxid (NO), som finns naturligt i endotelcellerna, har en avslappnande effekt på den glatta muskulaturen runt blodkärlen och förmodas ha en nyckelposition i immunförsvarets antiinflammatoriska aktivitet. Det motverkar därmed kärskontraktion som är en viktig funktion för att bibehålla blodtrycket [17, 22]. Även mitokondriernas energiutvinning på cellnivå påverkas och medför på sikt en minskning av myokardiets kontraktionskraft med reducerad hjärtminutvolym [18, 19, 22]. Mikrocirkulationen, som består av de minsta blodkärlen, får en försämrad funktion att upprätthålla artärtonus, hålla blodflödet öppet i kapillärerna, tillgodose vävnaderna med syre

samt reglering av metabolisk funktion. Detta medför en ojämn fördelning av syre till vävnaderna, med vävnadshypoxi som följd [23].

### **Påverkan på koagulationen**

Den inflammatoriska processen har en förmåga att starta blodets koagulationsaktivitet som utgår från endotelcellerna. Här kommer det nu att utvecklas till en obalans mellan koagulation och antikoagulation. Detta riskerar att orsaka både mikrotromber och blödningar som leder till försämrad mikrocirkulation [17, 21, 24].

### **Påverkan på respirationen**

Ökad andningsfrekvens kan vara ett av de första tecknen på organpåverkan. Den försämrade mikrocirkulationen med minskad syresättning och förhöjd koldioxidhalt i vävnaderna och i blodet ger ett sjunkande pH. Detta initierar impulser från kemoreceptorer i hjärnstammen till ökat andningsarbete. Även i lungkapillärernas och alveolernas endotel sker en immunologisk aktivitet med kärl dilatation och vätskeutträde, vilket ger ödem i alveolerna [25].

### **Påverkan på centrala nervsystemet**

Medvetandepåverkan kan vara ett tidigt tecken på allmän cirkulatorisk svikt. Vanligtvis är det förändringar i den kognitiva förmågan som visar sig, främst hos äldre. Blod-hjärn-barriären har som uppgift att skydda hjärnan mot potentiellt farliga ämnen. Dilatation av endotelet kan ske även här, och det kan bli ett utflöde av bland annat bakterier, toxiner samt cytokiner till hjärnvävnaden vilket kan leda till försämrad mikrocirkulation och ischemi [26, 27].

### **Påverkan på kroppstemperaturen**

Kroppens temperaturhöjning är en reaktion i det inflammatoriska svaret för att underlätta immunförsvarets aktivitet mot främmande ämnen. Toxiner, framförallt LPS, och cytokiner medverkar till att påverka temperaturcentrum och höja termostaten i hypothalamus [28, 29]. En patologisk temperaturhöjning,  $> 38,3^{\circ}\text{C}$ , benämns som feber, dock med individuella skillnader [10, 28, 29]. Vid intermittent bakteriemi och fungemi kan febern stiga och sjunka flera gånger under dygnet, med återkommande frossa. Frossbrytningarna beror på ofrivilliga kontraktioner av skelettmuskulaturen, vilket är kroppens sätt att snabbt höja temperaturen genom att producera värme med ökad muskelaktivitet [10]. Feber kan helt utebli hos patienter med nedsatt funktion i det immunologiska svaret beroende på låg eller hög ålder, kroniska sjukdomar eller på grund av olika läkemedelsbehandlingar [10, 19, 29].

## Sepsis, svår sepsis och septisk chock

När patienten har en infektion och även får symtom av olika svårighetsgrader med organpåverkan benämns detta som sepsis, svår sepsis eller septisk chock (tabell 1). För att bringa ordning i definitionerna av de olika nivåerna och samtidigt visa på en progression av symtomen och tillståndet, antogs 1991 i USA ett konsensus vid en konferens med specialister inom lungmedicin och intensivvård, American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine (ACCP/SCCM) [30]. Dokumentet reviderades 2001 tillsammans med andra specialister, The European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), The American Thoracic Society (ATS) och The Surgical Infection Society (SIS) för att specificera kriterierna ytterligare. Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) blev ett tillstånd hos patienten som uppmärksammades i den nya versionen och som även kan uppstå vid andra tillstånd som till exempel trauma och brännskador [31].

**Tabell 1.** Definitioner av infektion, bakteriemi, fungemi, SIRS, sepsis, svår sepsis och septisk chock enl SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS, International Sepsis Definitions Conference (modifierad av författaren).

<b>Infektion</b>	Mikroorganismer i normalt steril vävnad.
<b>Bakteriemi</b> <b>Fungemi</b>	Bakterier i blodbanan. Svampar i blodbanan.
<b>SIRS</b> Systemic Inflammatory Response Syndrome	Kroppens svar på ett tillstånd som orsakas av vida begrepp av fysiologisk stress. Minst två av dessa kliniska tecken krävs: - Feber > 38,3°C eller < 36°C. - Hjärtfrekvens > 90/min (hänsyn tas till ålder). - Andningsfrekvens > 30/min eller aB-PCO <sub>2</sub> < 4 kPa. - B-Lpk < 4x10 <sup>9</sup> /L eller > 12x10 <sup>9</sup> /L, eller > 10 % omogna former.
<b>Sepsis</b>	SIRS (se ovan) <i>samt</i> fastställd eller kliniskt misstänkt infektion. Andra orsaker till kardiella och lungsymtom skall ha uteslutits.
<b>Svår sepsis</b>	Sepsis <i>samt</i> tecken på: - Hypoperfusion: Metabolisk acidosis med förhöjda plasmalaktatvärden. - Hypotension: Blodtrycket visar systoliskt < 90 mmHg, artärtryck < 40 mmHg eller reduktion av systoliska blodtrycket med 40 mmHg från basnivån. - Organdysfunktion: Patologiska förändringar av bilirubin, kreatinin, trombocyter och PaO <sub>2</sub> . - Förändring av mentalt status.
<b>Septisk chock</b>	Septisk chock föreligger om patienten har ovan nämnda kriterier <i>samt</i> att hypotensionen <i>ej</i> kan hävas <i>trots</i> adekvat vätsketerapi och samtidigt tecken på hypoperfusion eller organdysfunktion av lungor, koagulation, njurar, lever och tarm.

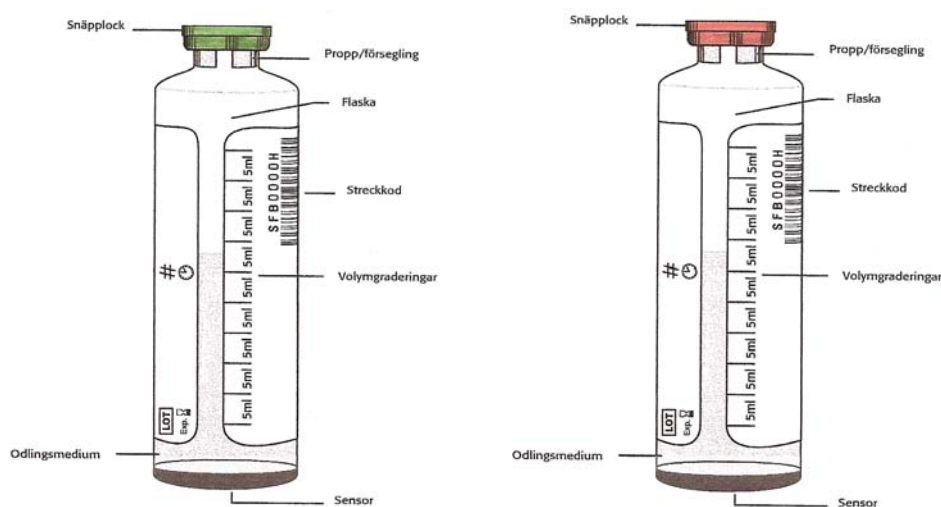
## Påvisande av bakterier och svampar i blodet

Vid bakteriemi, fungemi och sepsis kan det ibland vara livsavgörande att snabbt diagnostisera de mikroorganismer som orsakar tillståndet för att erbjuda rätt medicinsk behandling och påvisa känslighet hos bakterierna för läkemedlet [13, 18, 32, 33].

### Blododling

För att kunna påvisa bakterier och svampar i blodbanan krävs vanligtvis blododling. Feber och frossa är den vanligaste indikationen till blododling, vilken skall tas så snabbt som möjligt och helst innan antibiotikabehandling inleds [32]. Bakterierna är som flest i antal i blodbanan inom 30-90 minuter efter frossan och temperaturhöjningen [13]. Blod från patienten samlas genom venpunktion i speciella odlingsflaskor, aeroba och anaeroba, (figur 1) som innehåller näringssubstrat [16, 34].

Innan punktion av huden och flaskornas gummimembran skall dessa desinficeras noggrant med alkoholbaserat desinfektionsmedel för att minimera risken för kontamination av hudbakterier vilket kan försvåra bedömning av odlingsresultatet [13, 32, 35, 36]. Via venpunktionen aspireras blod i blododlingsflaskorna för att upprepas ytterligare en gång med punktion av annan ven så att totalt fyra flaskor finns för analys. Det optimala för blododlingsanalys är två aeroba flaskor och två anaeroba flaskor som räknas som ett provtagningstillfälle [33, 37, 38]. En viktig aspekt för att säkerställa växt i blodet är blodvolymen som erhålls från patienten. Lämplig mängd är ca 10 ml blod i varje blododlingsflaska, alltså tillsammans 40 ml för varje provtagningstillfälle [13, 32, 35, 37, 39].



**Figur 1.** Blododlingsflaskor BacT/ALERT för aerob, grön markerad, och anaerob, orange markerad, blododling. Produktinformation BacT/ALERT FA® och BacT/ALERT FN®

## Bakterier och svampar som indikerar växt i blododlingar

Hos de flesta patienter med sepsis förekommer växt av grampositiva eller gramnegativa bakterier i blodet medan svampar står för en mindre andel som diagnostiseras i blododlingar [1, 13, 40]. De vanligaste bakterierna och svamparna redovisas i tabell 2.

**Tabell 2.** Indelning av grampositiva och gramnegativa bakterier samt svampar som kan orsaka bakteriemi, fungemi och sepsis

<b>Grampositiva bakterier</b>	<b>Gramnegativa bakterier</b>	<b>Svampar</b>
<i>Staphylococcus epidermidis</i> Koagulasnegativa Stafylokocker - KNS	<i>Escherichia coli</i> - E.coli	<i>Candida albicans</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> Stafylokokkus aureus - S. aureus	<i>Klebsiella</i>	
<i>Streptococcus</i> - Streptokocker Grupp A-D	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	
<i>Streptococcus pneumoniae</i> - Pneumokocker	<i>Enterobacteriaceae</i> Andra enterobakter	
Andra mindre förekommande grampositiva bakterier	Andra mindre förekommande gramnegativa bakterier	

### Grampositiva bakterier

*Staphylococcus epidermidis* - Koagulasnegativa Stafylokocker (KNS), tillhör kroppens normalflora och förekommer hos de flesta människor på huden och ibland på slemhinnor. Hos immunosupprimerade personer kan bakterien lättare bli patogen, invadera blodbanan och orsaka sepsis [12, 36]. KNS är en vanlig bakterie som koloniserar intravasala katetrar och andra inopererade föremål. Denna typ av infektion ökar i takt med att fler patienter får inopererade proteser och andra främmande föremål [12, 36, 38, 41]. Bakterien kan förekomma som kontamination vilket kan göra ett blododlingssvar med växt av KNS svårbedömt [38, 41].

*Staphylococcus aureus* - Stafylokokkus aureus (S. aureus), förekommer främst på huden, i näsöppningen och utgör den vanligaste orsaken till sårinfektioner [42]. Hudinfektion orsakad av S. aureus med lymfkörtelangrepp kan snabbt spridas till blodbanan [12, 16]. En vanlig riskfaktor för sepsis är när patienten har en intravasal infart. Eftersom katetern passerar huden till blodbanan finns här risk, både vid insättandet och under tiden patienten har katetern, att tillföra bakterier till blodbanan [16].

*Streptococcus* – Streptokocker, grupperas vanligtvis enligt följande:

Grupp A (GAS) - är den mest patogena av streptokockerna. Den trivs på slemhinnor, under huden och i sår och växer bra på medier som består av blod. GAS har pili som lätt kan fästa till slemhinnan och via kapillärerna komma in i blodbanan [12]. Den har på cellväggen proteiner som kan utvecklas till superantigen och starta en kraftig cytokinfrisättning. Det sker ett snabbt förlopp med vävnadsnedbrytning samt allvarlig organpåverkan [11, 16, 43].

Grupp B är mest känd för att orsaka sepsis hos nyfödda barn och kan förekomma som normalflora i underlivet hos kvinnor. Hos vuxna kan bakterierna orsaka sepsis som då utgår från tarm eller urinvägar [12, 16].

Grupp C förekommer i luftvägarna och kan ses i blododlingar främst hos patienter med olika kroniska sjukdomar [12].

Grupp D går under beteckningen Enterokocker. De förekommer rikligt i tarmen och kan därifrån komma in i blodbanan [16]. Två arter har visat sig vanligare i blododlingar, nämligen *Enterococcus faecalis* och *Enterococcus faecium* [12].

*Streptococcus pneumoniae* – Pneumokocker, tillhör streptokockerna och är vanligt förekommande på slemhinnan i luftvägarna. Pneumokocken har pili som underlättar att fästa på celler i lungvävnad, vilket bidrar till att bakteriehärdar i de nedre luftvägarna kan komma in i blodbanan via de små kapillärerna. Sepsis orsakad av pneumokocker har ofta ett allvarligt förlopp med en hög mortalitet [12, 16].

### **Andra mindre förekommande grampositiva bakterier**

*Streptococcus viridans* tillhör svalgets och munhålan normalflora. Vid infektion i tändernas rotkanaler eller efter tandingrepp kan de ta sig via munnens slemhinna in till blodbanan och ibland orsaka endokardit [12].

*Corynebacterium* och *Propionibacterium* ingår i normalfloran på hud och i tarmen. Det är främst hos immunosupprimerade patienter och patienter med inopererade proteser som dessa bakterier kan visa växt i blododlingar [12, 16, 41]. Bakterierna förekommer rikligt på huden och fynd i 1-2 blododlingsflaskor beror vanligen på kontamination [36, 38, 41].

De tidigare nämnda bakterierna är vanligtvis fakultativt aeroba och anaeroba. En annan grupp är de strikt anaeroba och består av ett stort antal bakteriearter, där olika arter av *Clostridium* är vanligt förekommande. Tarmen och yttre miljön är rikligt koloniserade och förekomst av dessa bakterier i blodet utgår främst från tarmen eller hudinfektion [12].



## **Gramnegativa bakterier**

*Escherichia coli* - E.coli, är den vanligaste gramnegativa bakterien som orsakar sepsis [16, 44]. Den ingår i tarmens normalflora och är en vanlig orsak till urinvägsinfektion. Bakterierna kan lätt hålla sig kvar i urinblåsan genom sina högspecialiserade piliar med stark vidhäftning till slemhinnan och därifrån ta sig in i blodbanan, där den har en snabb tillväxthastighet. Den frisläpper LPS från cellväggen och medför stor risk att redan under det första dygnet utveckla svår sepsis och septisk chock [12, 16].

*Klebsiella* ingår i tarmfloran och är en vanlig orsak till urinvägsinfektion [12, 16]. Sepsis orsakad av *Klebsiella* ses främst hos immunosupprimerade personer och den kan även orsaka pneumoni med nekrobildning i alveolerna och då komma in i blodbanan [16].

*Pseudomonas aeruginosa* är en bakterie som finns dels i vår omgivande fuktiga miljö samt i tarmen [12, 16]. Bakteriemi orsakad av denna bakterie förekommer vanligtvis hos personer med nedsatt immunförsvar [16].

*Enterobacteriaceae* – Enterobakter, innefattar en stor grupp av bakterier som ingår i tarmens normalflora [12].

## **Andra mindre förekommande gramnegativa bakterier**

*Proteus mirabilis* är också en vanligt förekommande bakterie i tarmen som orsakar urinvägsinfektion [12].

*Haemophilus influenzae* kan ingå i svalgets normalflora. Haemophilus betyder att den är blodälskande och behöver tillväxtfaktorer som finns i blodet, där de trivs och har en bra miljö. Bakterien kan penetrera direkt från svalget in till blodbanan [16].

De tidigare nämnda bakterierna är oftast fakultativt aeroba och anaeroba. Strikt anaeroba gramnegativa bakterier består av ett stort antal arter, där *Bacteroides* är den mest patogena för människan. Munhåla, tarm och urogenitala området är rikligt koloniserade och förekomst av bakterier i blodet utgår främst från infektioner i tarmen och buken [12].

Gramnegativa bakterier orsakar oftast inte kontamination i blododlingar eftersom de vanligtvis inte tillhör hudens normalflora [38].

## **Svampar**

*Candida albicans* – Candida, är den vanligaste jästsvampen som orsakar fungemi [7, 14, 45]. Den tillhör normalfloran på slemhinnor och i tarmen. Svampen blir patogen och invaderar blodet främst hos immunosupprimerade personer och kan sprida sig via blodet till andra organ med allvarlig påverkan [16]. Växt av candida i blodet ses ibland i anslutning till olika läkemedelsbehandlingar vars effekt påverkar immunförsvaret och vid behandling med bredspektrumantibiotika som förändrar den beskyddande normalfloran. Även vid intravasala katetrar finns en ökad risk [7, 12, 14, 16, 45].

## **Epidemiologi**

Incidensen för sepsis, svår sepsis och septisk chock ökar i världen. Det är en av de ledande orsakerna till dödsfall på intensivvårdsavdelningar och har även jämförts med insjuknandet och mortaliteten i akut hjärtinfarkt [1, 2]. Mortalitet vid sepsis orsakad av svamp kan uppgå till 44 %, vid grampositiva bakterier 24 % och gramnegativa bakterier 22 % [6]. Detta är beroende av patientens grundläggande riskfaktorer som hög ålder, immunförsvarets tillstånd, underliggande sjukdomar, mikroorganismens virulensfaktorer och tidsaspekten för inledande behandling [6, 18].

Man arbetar nu för att denna negativa trend skall motverkas. År 2004 inleddes en internationell kampanj, *Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock*, där evidensbaserade riktlinjer utarbetades för att på säkraste sätt uppmärksamma och behandla den septiske patienten [46]. Målet för kampanjen är att minska mortaliteten med 25 %. Riktlinjerna presenterades av ett femtiotal experter från Europa, USA, Kanada och Japan. Dessa riktlinjer uppdaterades år 2008 [33].

För att uppmärksamma incidenssiffror för bakteriemi, fungemi och sepsis har olika studier utförts. Martin och medarbetare visar i en 22-årig epidemiologisk studie från USA, 1979-2000, på en ökning av diagnostiserad sepsis från 83 till 240/100 000 invånare [1]. Vid ett norskt universitetssjukhus genomfördes studier under 1974 -79 och 1988 - 89, som visade på en dubbling av sepsis från 4 till 9/1000 inskrivna patienter under de olika perioderna [47]. Flaatten presenterade en annan studie av sepsis i Norge 1999, och fann att incidensen var 149/100 000 invånare [48]. Under en fyramånadersperiod 2004-2005 genomfördes en finsk

studie där 24 intensivvårdsavdelningar var representerade. Här var incidensen för svår sepsis i Finland 38/100 000 invånare [49]. En annan studie av samtliga analyserade blododlingar under åtta år som utfördes 1995-2002 i Finland av Skogberg och kollegor visade incidenssiffror för sepsis till 125/100 000 invånare i genomsnitt under studietiden [9].

De olika incidenssiffrorna beror på varierande inklusionskriterier, antingen från ett stort diagnosregister, en samling svårt sjuka patienter på intensivvårdsavdelningar, alla åldersgrupper inkluderade, endast vuxna befolkningen inkluderad eller utifrån diagnostiserade blododlingar vid mikrobiologiskt laboratorium. Men trenden är att incidensen för sepsis ökar.

### **Mikrobiologi**

Fram till slutet av 1980-talet var det främst gramnegativa bakterier som dominerade i blododlingssvaren hos patienterna i USA. Därefter skedde en förändring och strax före 2000-talet visade det sig att de grampositiva bakterierna stod för mer än hälften av de positiva blododlingarna [1, 6]. Bouza och medarbetare studerade samtliga analyserade blododlingar under år 1997 som togs vid 122 sjukhus från 28 europeiska länder. Dessa resultat jämfördes ett år senare i en prevalensstudie. Båda studierna visade att även här var grampositiva bakterier i majoritet med *S.aureus* som den vanligast förekommande bakterien [8]. Samma resultat visade en annan stor prospektiv studie, SOAP studien (Sepsis Occurrence in Acutely ill Patients), som utfördes i två veckor under 2002 på intensivvårdsavdelningar i 24 europeiska länder. Av de gramnegativa bakterierna var *E.coli* den dominerande. Svamparna utgjorde 17 % [15]. I Norge presenterade Haug och kollegor en jämförande studie mellan 1974-1979 och 1988-1989 där de gramnegativa bakterierna som var vanligast i den första studien var i minoritet i den senare studien [47]. Flaatten däremot fann i sin studie från Norge 1999, en viss dominans, 57 %, av de gramnegativa bakterierna [48]. Även Ortigas studie från Spanien 2003-2006 visade att gramnegativa bakterier var i majoritet, 64 %, [50]. Jacobson och medarbetare studerade patienter med kriterier för sepsis, svår sepsis och septisk chock på en svensk intensivvårdsavdelning under 2000-2002. Här framkom en viss dominans, 55 %, för grampositiva bakterier [51].

Olika studier visar att även växt av svampar i blododlingar stadigt ökar [1, 7, 14, 15, 45].

## **Könsskillnader**

Incidensen för män att insjukna i bakteriemi, fungemi och sepsis är högre än hos kvinnor. Olika studier visar att männen utgör i genomsnitt 58 % av patienterna [2, 6, 42, 44, 45, 47, 48, 50, 52, 53]. Insjuknandet sker senare i livet hos kvinnor än bland män. Kvinnor har i allmänhet bättre prognos vid infektioner och sepsis, och får vanligtvis mindre allvarliga symtom [2, 54-56]. Enligt olika författare har kvinnor oftast mindre invasiva behandlingar som kan vara en riskfaktor till utveckling av sepsis [47, 54]. Studier har gjorts av mänskligt blod för att se könsskillnader i utvecklingen av det immunologiska svaret efter tillsats av olika bakterier eller under ett septiskt tillstånd. Hos kvinnor producerades mindre mängd bakterietoxiner och proinflammatoriska cytokiner än hos män [56]. Östrogen ansågs ha en skyddande effekt genom bland annat medhjälp till antikroppsproduktion [54-56].

## **Ålder**

Incidensen ökar med stigande ålder för vuxna och det är framför allt från 65 års ålder som den största ökningen sker [1, 2, 9, 47, 49, 53, 57]. Medelåldern för kvinnor som insjuknade i sepsis var 62,1 år och bland män 56,9 år enligt studier i USA [1]. Jacobsson och medarbetare visar på epidemiologiska studier i Sverige att invasiv *S.aureus* ökar med åldern och från 60 år sker en dramatisk ökning [42]. Liknande resultat redovisade Uslan och kollegor i en treårsstudie från USA [53]. I en annan amerikansk studie från 1999 fann författarna att GAS som orsak till sepsis var vanligast i åldern 45-64 år. Det förekom oftare hos patienter som levde i ett hushåll med barn. Förmodligen bär barnen på mindre virulenta bakterier som hos de vuxna kan ändra sig dramatiskt [43].

Äldre personer har högre risk än yngre att insjukna i sepsis orsakad av gramnegativa tarmbakterier [1, 57]. Uslan och medarbetare fann att från 70 års ålder sker en betydande ökning [53]. Orsaken för kvinnan kan vara närheten till tarmen och torra slemhinnor i underlivet efter klimakteriet, och för mannen kan prostataförstoring orsaka residualurin, som bidrar till bakterietillväxt via urinblåsan in till blodbanan [11]. I en svensk studie, 1998-1999, av svampar i blododlingar fann författarna att hos vuxna var det vid 70 års ålder som den största ökningen skedde [45].

## Sverige

I jämförelse med internationella studier om bakteriemi, fungemi och sepsis har det gjorts få epidemiologiska studier i Sverige. Socialstyrelsen redovisar i sitt diagnosregister (DRG) en ökning av incidens för sepsis i Sverige från 4,8 till 6,3/100 000 invånare från 1997-2006 [3]. DRG säger inget om incidensen för bakteriemi, fungemi eller positiva blododlingar.

Under en sextonårsperiod, 1965-1980, utfördes en studie på patienter med misstänkt endokardit och sepsis vid ett universitetssjukhus i Sverige. Sextiotvå procent av blododlingarna som analyserades visade på växt av grampositiva bakterier med dominans av *S.aureus*. Här dominerade männen procentuellt medan kvinnorna insjuknade i högre ålder. Under studieperioden ökade incidensen från 6 till 21/1000 inskrivna patienter [58]. I Örebro län kartlades samtliga analyserade blododlingar under 1980-1986 beträffande förekomst av mikroorganismer. Där fann Sjöberg och Fredlund att det under studietiden blev förändring från att i början vara gramnegativa bakterier som dominerade till att de grampositiva bakterierna utgjorde de vanligaste förekommande [5]. Ljungman och medarbetare presenterade en jämförande studie i Sverige mellan 1975-76 och 1981, och även dessa visade på liknande förändringar av mikroorganismer [52].

Incidenssiffror för fungemi presenterades i en tvåårig prospektiv studie från sex olika mellansvenska sjukhus av Klingspor och medarbetare. Där var incidensen 32/100 000 analyserade odlingar [45].

Många studier som publicerats har utförts på universitetssjukhus, intensivvårdsavdelningar eller bland specifika patienter vid speciella avdelningar. Andra studier har genomförts med ett stort antal data från många sjukhus under en längre tid och där alla åldersgrupper varit representerade. Ännu har ingen, enligt författarens vetskap, epidemiologisk studie gjorts där man utgått från alla blododlingar under ett år vid ett mikrobiologiskt laboratorium som servar en väldefinierad befolkning i ett län med tre sjukhus i Sverige och där man kartlägger samtliga analyserade blododlingar, oavsett verksamhet, utifrån incidens, mikroorganismer, könsskillnader, ålder och mortalitet.

## Syfte

Syftet med studien är att visa vid vilka enheter på sjukhusen i Gävleborgs län som blododlingar utförs och var patienterna med bakteriemi och fungemi vårdas initialt. Syftet är även att ge incidenssiffror för positiva blododlingar och mortalitet samt att beskriva blododlingsfynd hos vuxna som är mantalsskrivna i Gävleborgs län.

## Frågeställningar

1. Hur är fördelningen av det totala antalet utförda blododlingar år 2005 på de tre sjukhusen i Gävle, Hudiksvall och Bollnäs i Gävleborgs län, och som är analyserade vid enheten för Klinisk Mikrobiologi Laboratoriemedicin (KML) vid Gävle Sjukhus?
2. Hur stor andel av de utförda blododlingarna är positiva?
3. På vilka enheter på de tre sjukhusen finns patienterna på vilka blododling tas och hur stor andel av blododlingarna är positiv på respektive enhet?
4. Vilka incidenssiffror för positiva blododlingar bland vuxna kvinnor och män samt i olika åldersgrupper kan ses i Gästrikland och Hälsingland i Gävleborgs län?
5. Hur är fördelningen av grampositiva och gramnegativa bakterier samt svampar hos vuxna i blododlingar för Gästrikland och Hälsingland?
6. Vilka bakterier och svampar förekommer hos vuxna i de analyserade blododlingarna, och är det skillnad mellan Gästrikland och Hälsingland?
7. Är det skillnad i fördelningen mellan kvinnor och män med positiva blododlingar och finns det skillnader hos kvinnor och män beträffande olika bakterier och svampar i blododlingsvar?
8. Vad är medelåldern hos kvinnor respektive män med positiva blododlingar och är det skillnad på ålder vid förekomst av bakterier och svampar?
9. Hur är mortaliteten 30 dagar efter datum för utförd blododling bland vuxna med positiva blododlingar och vilka mikroorganismer är vanligast bland de avlidna?

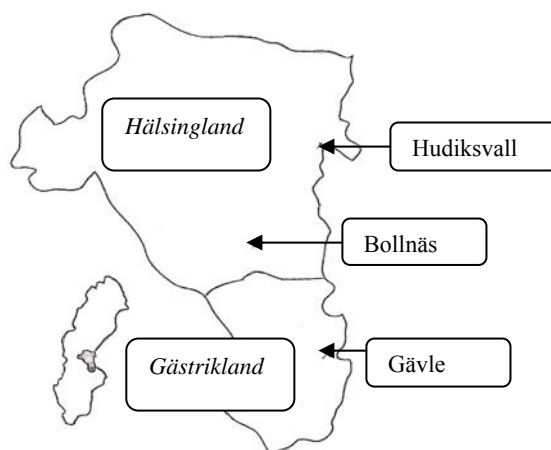
## Metod

### Design

Studien är en deskriptiv epidemiologisk observationsstudie. Den kan även beskrivas som en empirisk kvantitativ studie.

### Urval

Kartläggningen utfördes av analyserade blododlingar på KML vid Gävle sjukhus under år 2005. Upptagningsområdet för patienterna omfattar Gävleborgs län med 275 994 invånare och består av Gästrikland med 145 143 invånare och Hälsingland med 130 851 invånare. Befolkningen äldre än 20 år var totalt i länet 212 722, med 107 686 kvinnor och 105 036 män enligt 2005 års befolkningsstatistik från Statistiska Centralbyrån, SCB. Gästrikland har ett sjukhus, Gävle sjukhus, med ca 300 vårdplatser, vars primära upptagningsområde är patienter från Gästrikland och norra Uppland. Hälsingland har två sjukhus, Hudiksvalls sjukhus, med ca 150 vårdplatser och Bollnäs sjukhus som har ca 70 vårdplatser, för patienter boende i Hälsingland (figur 2). Gävle sjukhus tar även emot patienter från Hälsingland på remiss till olika specialistenheter.



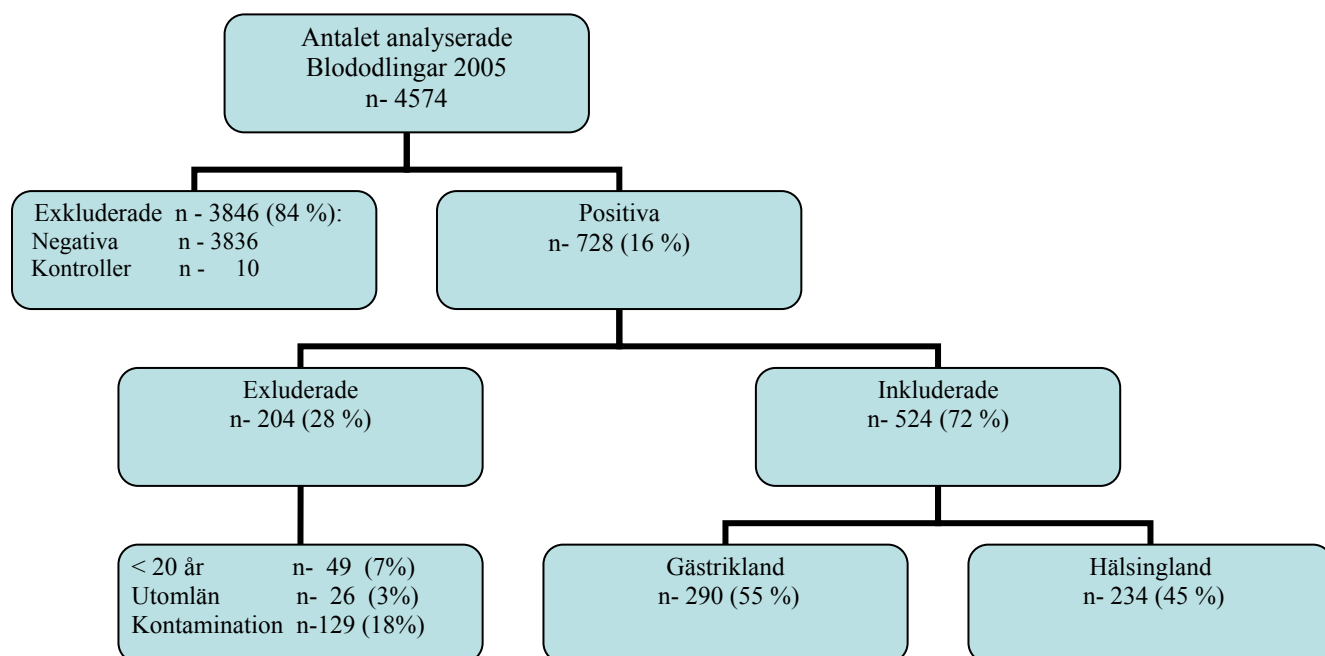
**Figur 2.** Karta över Gävleborgs län med Gästrikland och Hälsingland. De tre sjukhusen finns i Gävle, Hudiksvall och Bollnäs. Karta från Region Gävleborg med erhållet tillstånd (till del modifierad av författaren).

Laboratoriet, KML, som analyserar blododlingarna är ackrediterat enligt den internationella standarden ISO 15189:2003 som innebär att laboratoriet har teknisk kompetens och tillämpar ett kvalitetssystem som uppfyller ställda krav. Blododlingsflaskorna, BacT/ALERT FA® och BacT/ALERT FN® (figur 1), förs in i ett blododlingsskåp, BacT/ALERT 3D Select® Automated Microbial Detection System, med termostatfunktion. Skåpet är kopplat till en

dataskärm som indikerar växt när sensorn i flaskans botten aktiveras av metabol aktivitet från mikroorganismer. Flaskorna är kvar i skåpet för tillväxt under 5 dygn och vid frågeställning om svamp är flaskorna kvar i 13 dygn.

**Inklusionskriterierna** innefattar alla blododlings svar som visar växt av mikroorganismer i blododlingar analyserade på KML utförda i Gävleborgs län under år 2005.

**Exklusionskriterierna** utgörs av årliga kvalitetskontroller som utförs av KML, samt negativa blododlingar, 3 846 (figur 3). Därefter exkluderades 49 patienter yngre än tjugo år, och 26 patienter som inte var mantalsskrivna i Gävleborgs län det datum blododlingen togs. Blododlings svar som bedömts som kontamination av vanligt förekommande hudbakterier, 129, exkluderades likaså. Kriterier för kontamination är växt i 1 av 2 flaskor, 1 av 4 flaskor eller 2 av 4 flaskor av någon av följande bakterier: *Bacillus species*, *Peptostreptococcus*, *Propionibacterium*, *Micrococcus species*, KNS samt blododlingar vilka besvarades som difterioda stavar vid ett enstaka tillfälle där det inte finns någon ytterligare bakterieodling med samma bakterie inom 30 dagar av den analyserade blododlingen. All annan växt ansågs som säkerställd växt av bakterier eller svampar i blododling.

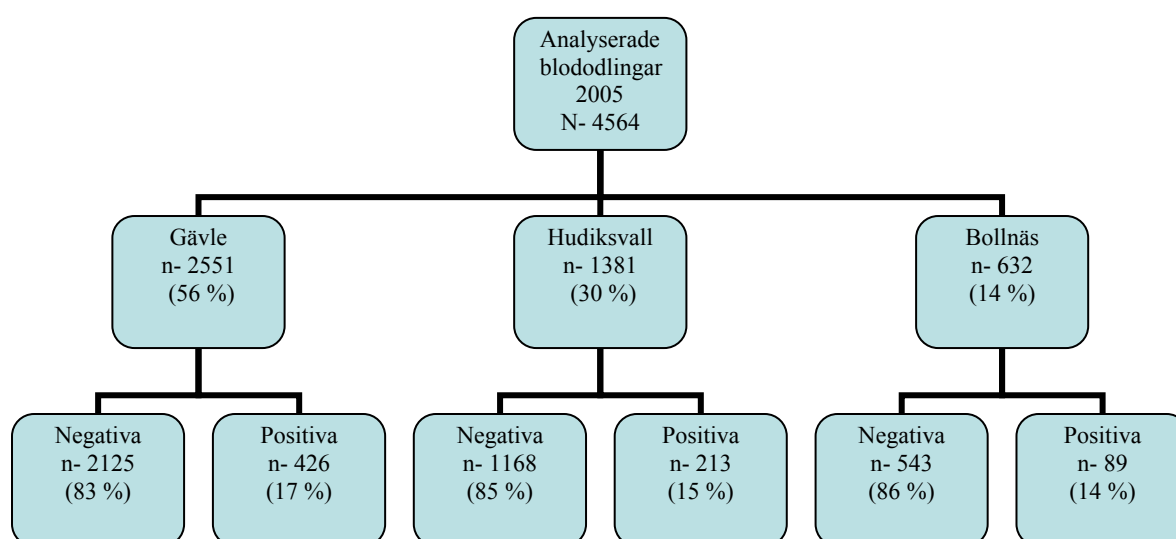


**Figur 3.** Flödesschema för inklusions- och exklusionskriterier. Kvalitets kontroller, negativa odlingsvar, personer yngre än 20 år eller som ej var mantalsskrivna i länet samt kontaminerade odlingsvar exkluderades. De inkluderade odlingsvaren fördelade för Gästrikland och Hälsingland.



## Genomförande

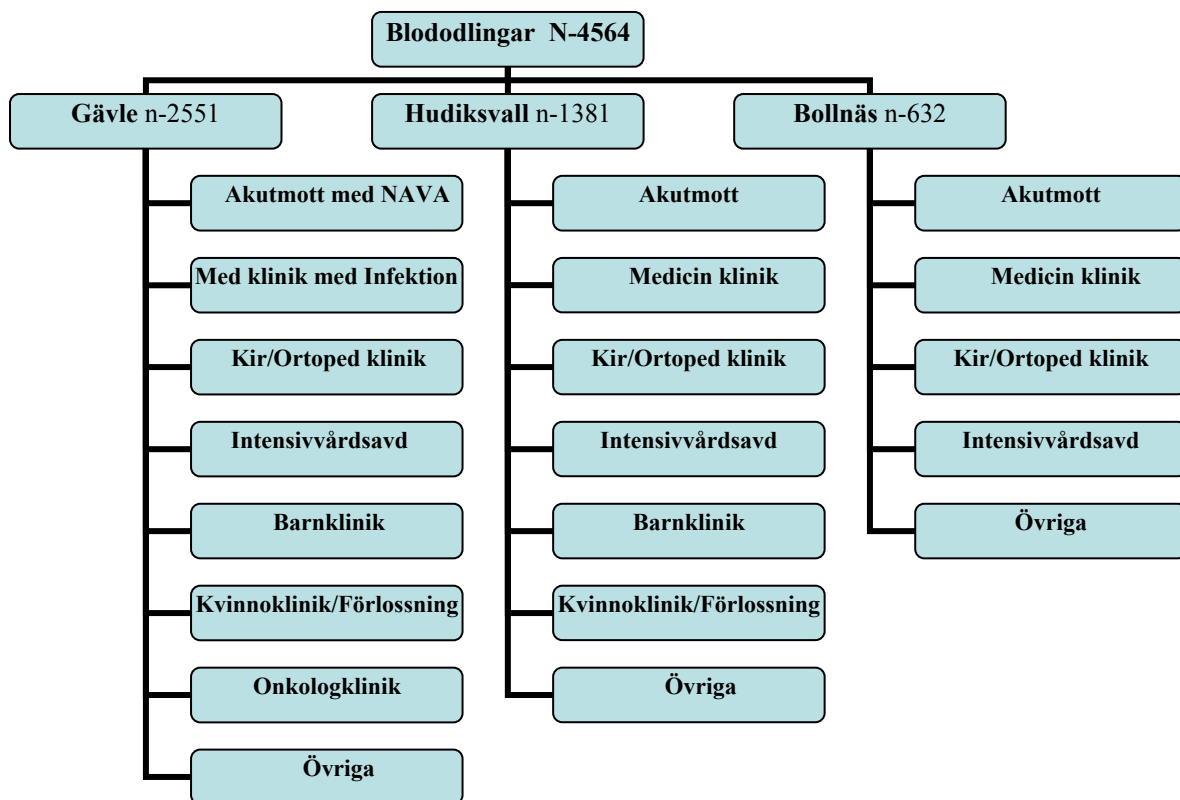
Uppgifter om alla analyserade blododlingar från år 2005 erhöles från KML. Här fanns uppgifter som patientdata med personnummer, provtagningsdatum, antalet odlingsflaskor, provsvarskoder med provsvar samt kodade uppgifter om beställare av odlingen. Det totala antalet var 4 564 analyser. Efter att ha identifierat beställande kliniker och hälsocentralers kodnummer kunde de kartläggas som visade fördelningar av de utförda blododlingarna på sjukhusen i Gävle, Hudiksvall och Bollnäs (figur 4).



**Figur 4.** Analyserade blododlingar, n- 4564 fördelade på de tre sjukhusen i Gävle, Hudiksvall och Bollnäs.

För att få en gemensam struktur delades klinikerna in i liknande enheter på de tre sjukhusen (figur 5). Akutmottagning, medicinklinik, kirurgisk/ortopedisk klinik samt intensivvårdsavdelning var likvärdiga enheter. Kirurgiska och ortopediska kliniker med mottagningar jämfördes som opererande enheter.

Gävle och Hudiksvall hade dessutom barnklinik, kvinno- och förlossningsklinik och Gävle hade onkologisk klinik. I Gävle fanns även NAVA, närakutvårdsavdelning, med anknnytning till akutmottagningen och infektionsklinik som ingår i medicinkliniken (Medicinskt centrum) och fick en egen profil. Samtliga tre sjukhus hade även en enhet som benämndes "Övriga" där bland annat hälsocentraler ingick.



**Figur 5.** Indelning av likvärdiga enheter på Gävle, Hudiksvalls och Bollnäs sjukhus för att kartlägga var blododlingarna utfördes.

De analyserade mikroorganismerna grupperades till grampositiva och gramnegativa bakterier samt svampar. Patientens ålder beräknades på provtagningsdatum minus födelsedatum och gav då åldern för tillfället när blododlingen utfördes. Uppgifter om patienternas mantalsskrivningsort hämtades från sjukhusets datasystem för patientjournaler, Melior. Där fanns befolkningsregistret som gav information om mantalsskrivningsort det datum som blododlingen utfördes och datum för avregistrering som avliden.

För att få utförligare och mer detaljerade slutsvar genomfördes en granskning av samtliga positiva blododlings svar för att få vetskap om hur många flaskor som indikerade växt och om det fanns ytterligare växt av andra mikroorganismer. Samtliga uppgifter registrerades i ett protokoll. Sammanställning av materialet infördes i en egenutvecklad databas i dataprogrammet FileMaker Pro 8.0 v1.

Då återstod totalt 524 positiva blododlingar att analysera: Gästrikland 290 (55 %) och Hälsingland 234 (45 %) (figur 3). Dessa blododlingstillfällen omvandlades därefter till episoder. Om samma mikroorganism påträffats vid upprepade blododlingar på samma patient inom 30 dagar räknas det som en episod.

Tio olika grupperingar utformades, bakterierna stod för nio och svamparna stod för en egen grupp (figur 6).

För incidensberäkning delades patienterna in i åldersgrupper: 20-29 år, 30-39 år, 40-49 år, 50-59 år, 60-69 år, 70-79 år, 80-89 år och > 90 år. Kontakt togs med statistiker på Länsstyrelsen i Gävleborgs län som förmedlade uppgifter från Statistiska Centralbyrån (SCB) om folkmängd under 2005 i förhållande till de indelade åldersgrupperna, kön och landskapen i länet [59].

## **Forskningsetiska överväganden**

Tillstånd från verksamhetschefer från berörda enheter lämnades innan studien påbörjades. I den statistiska bearbetningen och resultatbeskrivningen kan inga patienter identifieras.

## **Statistisk metod**

För statistiska beräkningar användes SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) version 15.0 for Windows. Konfidensintervall (CI) är beräknad på 95 %. Vid uträkning av medelåldern valdes Mann-Whitney Test. Korstabeller med  $\chi^2$ , där  $p < 0,05$  som signifikant värde användes för att påvisa skillnader inom och mellan grupper. Incidens är beräknad på antalet episoder per 100 000 invånare i olika åldersgrupper från 20 år under år 2005. Vid beräkning av mortalitet beräknades antal avlidna patienter per 100 000 invånare i de beskrivna åldersgrupperna.

## Resultat

### Fördelning av utförda blododlingar

Kartläggningen av genomförda blododlingar på respektive sjukhus visade att på samtliga enheter togs blododlingar på patienter (tabell 3: kolumn 1). På Gävle sjukhus utfördes totalt 2551, varav 426 (17 %) blododlingar var positiva. Hudiksvalls sjukhus utförde 1381, där 213 (15 %) visade växt. På Bollnäs sjukhus togs 632 blododlingar med växt i 89 (14 %). Akutmottagningen utförde de flesta blododlingar på Gävle sjukhus, därefter var det medicinkliniken. På Hudiksvalls och Bollnäs sjukhus var det medicinklinikerna som stod för de flesta blododlingarna.

### Förekomst av positiva blododlingar

Förekomst av positiva blododlingar på de tre sjukhusen (tabell 3: kolumn 2), visar att samtliga enheter, utom kirurg/ortopedkliniken i Bollnäs och ”Övriga” hade patienter med positiva blododlingar. Den procentuella förekomsten varierade mellan 12-23 %, där akutmottagningarna, medicinklinikerna, kirurg - och ortopedklinikerna samt intensivvårdsavdelningarna stod för den högsta andelen.

**Tabell 3.** Fördelning av de utförda blododlingarna samt förekomst av positiva blododlingar på de olika enheterna på sjukhusen i Gävle, Hudiksvall och Bollnäs.

	Gävle n- 2551		Hudiksvall n-1381		Bollnäs n-632	
	1) Totalt (%)	2) Positiva (%)	1) Totalt (%)	2) Positiva (%)	1) Totalt (%)	2) Positiva (%)
Akutmott NAVA	836 (33) 108 (4)	131 (16) 24 (22)	145 (10)	18 (12)	107 (17)	13 (12)
Med klinik Infektion	549 (22) 361 (14)	88 (16) 48 (13)	712 (52)	101 (14)	442 (70)	62 (14)
Kir /ortoped klinik	236 (9)	54 (23)	286 (21)	56 (20)	6 (1)	0
Intensivvårds avdelning	115 (5)	24 (21)	110 (8)	21 (19)	73 (12)	14 (19)
Barnklinik	185 (7)	32 (17)	111 (8)	14 (13)		
Kvinnoklin / förlossning	25 (1)	5 (20)	14 (1)	3 (21)		
Onkolog klinik	135 (5)	20 (15)				
Övriga	1 (<1)	0	3 (<1)	0	4 (<1)	0
<b>Totalt</b>	<b>2551 (100%)</b>	<b>426</b>	<b>1381 (100%)</b>	<b>213</b>	<b>632 (100%)</b>	<b>89</b>

Kolumn 1) visar totala antalet utförda blododlingar på respektive enhet.

Kolumn 2) anger förekomst av positiva blododlingar som är utförda på respektive enhet.

### Den fortsatta studiens storlek

Efter de exkluderade kriterierna (figur 3) blev det 524 blododlingsvar att analysera. Detta resulterade i 499 episoder av säkerställda positiva blododlingar med bakterier och svampar, varav 259 episoder (52 %) för män och 240 episoder (48 %) för kvinnor. Det totala patientantalet blev 442 eftersom olika antal upprepade blododlingar hade utförts på 53 patienter. I det fortsatta arbetet kommer säkerställd växt av bakterier eller svampar i blododling att benämnas positiva blododlingar.

### Incidens

Incidensen för vuxna med episoder av positiva blododlingar var för Gävleborgs län 235/100 000 invånare under år 2005 (tabell 4), för Gästrikland 216/100 000 och Hälsingland 255/100 000 invånare. För länets kvinnor var incidensen 223/100 000, för männen 247/100 000 invånare. Incidensen ökade med åldern för båda könen med närapå dubblering vart tionde levnadsår.

**Tabell 4.** Incidens för episoder av positiva blododlingar i Gävleborgs län år 2005, mellan Gästrikland och Hälsingland samt i olika åldersgrupper.

Åldersgrupper	Incidens per 100 000 invånare/år		
	Gävleborgs län 235	Gästrikland 216	Hälsingland 255
20-29 år	22	12	35
30-39 år	38	42	33
40-49 år	71	31	116
50-59 år	165	170	160
60-69 år	290	284	296
70-79 år	536	595	480
80-89 år	966	865	1062
> 90 år	1003	1112	889

## Fördelning och förekomst av bakterier och svampar

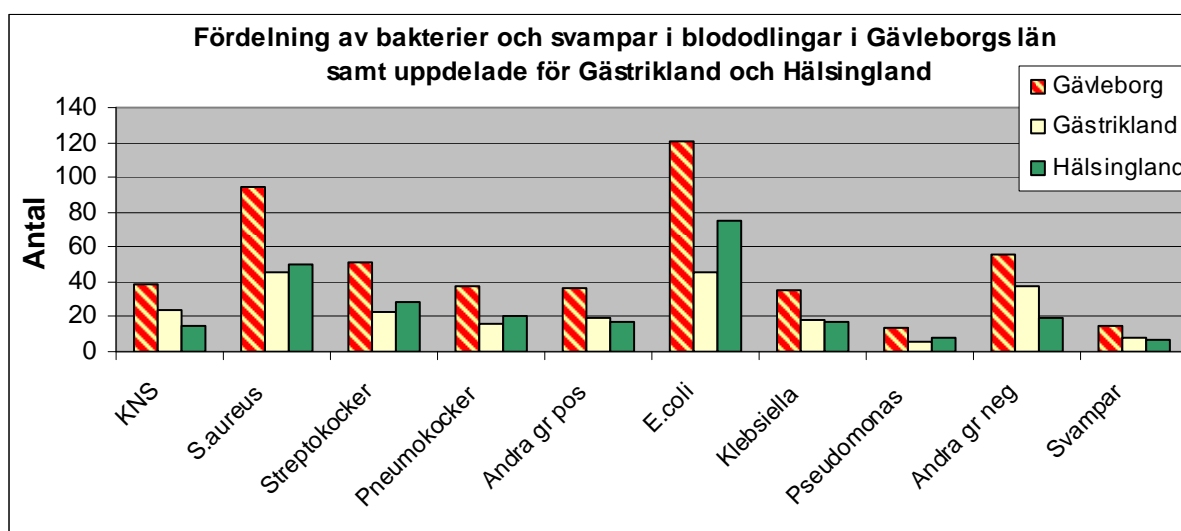
Grampositiva bakterier svarade för 258 episoder (52 %), gramnegativa bakterier 226 (45 %) och svampar 15 (3 %).

De vanligaste bakterierna var *E.coli* och *S.aureus* (figur 6). Bland *S.aureus* fanns 2 episoder (2 %) med meticillinresistenta stafylokocker (MRSA) vilket aldrig hittats i blododlingar i länet tidigare.

Streptokockerna klassades i olika grupper a) ”Streptokocker” där *Streptococcus viridans* dominerade, b) ”Pneumokocker” och c) ”Andra grampositiva” där man återfinner *Enterococcus faecalis* och *Enterococcus faecium* som vanligaste fynd. Andra bakterier som förekom där var olika arter av *Clostridium* och *Listeria monocytogenes*.

Gruppen ”Andra gramnegativa” innefattade många olika bakterier, främst *Enterobacteriaceae*. Dessutom fanns *Bacteroides*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella* och *Haemophilus influenzae*.

Av svampar var *Candida albicans* vanligast, men det fanns även svampar som ej var typade.



Figur 6. Förekomst av bakterier och svampar i blododlingar, uppdelade för Gästrikland och Hälsingland.

## Skillnader mellan Gästrikland och Hälsingland

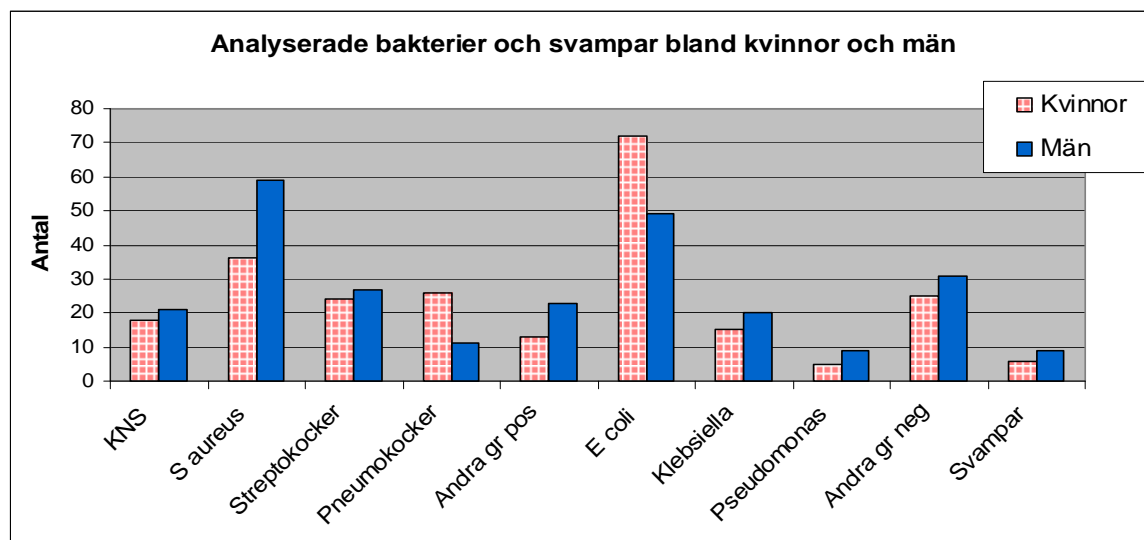
I Hälsingland förekom signifikant fler episoder med *E.coli* ( $p = 0,008$ ) än i Gästrikland (tabell 5). I Gästrikland var episoder med andra gramnegativa vanligare ( $p = 0,005$ ). För det totala antalet episoder sågs ingen skillnad mellan de båda landskapen.

**Tabell 5.** *Fynd av bakterier och svampar i blododlingar i Gävleborgs län, för Gästrikland och Hälsingland*

Bakterier och svampar	Totalt n- 499 (100 %)	Gästrikland n- 242 (48 %)	Hälsingland n- 257 (52 %)	p-värde för $\chi^2$ test * signifikant $p < 0,05$	
Gram pos bakt	KNS	39	24	15	0,090 (Pearson $\chi^2$ )
	S.aureus	95	45	50	0,807 (Pearson $\chi^2$ )
	Streptokocker	51	23	28	0,608 (Pearson $\chi^2$ )
	Pneumokocker	37	16	21	0,506 (Pearson $\chi^2$ )
	Andra gr positiva	36	19	17	0,594 (Pearson $\chi^2$ )
	n-258	n-127	n-131		
Gram neg bakt	E.coli	121	46	75	*0,008 (Pearson $\chi^2$ )
	Klebsiella	35	18	17	0,719 (Pearson $\chi^2$ )
	Pseudomonas	14	6	8	0,668 (Pearson $\chi^2$ )
	Andra gr negativa	56	37	19	*0,005 (Pearson $\chi^2$ )
	n-226	n-107	n-119		
Svampar	15	8	7	0,704 (Pearson $\chi^2$ )	
	<b>499</b>	<b>242</b>	<b>257</b>	$p = 0,530$	

### Skillnader mellan kvinnor och män

Det var totalt 259 episoder (52 %) bland männen och 240 (48 %) bland kvinnorna av positiva blododlingar. Hos båda dominerade S.aureus och E.coli (figur 7). Bland männen var S.aureus vanligast, inklusive de två MRSA fallen. För kvinnorna var E.coli vanligast.



**Figur 7.** *Fördelning av bakterier och svampar i positiva blododlingar hos kvinnor och män.*

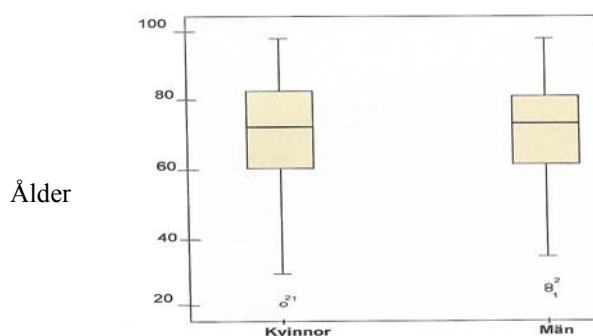
S.aureus var signifikant vanligare hos män ( $p = 0,027$ ). E.coli var signifikant vanligare hos kvinnor ( $p = 0,004$ ) liksom även pneumokocker ( $p = 0,005$ ) (tabell 6). Den totala förekomsten av bakterier och svampar i blododlingar visade ingen skillnad mellan könen ( $p = 0,723$ ).

**Tabell 6.** Skillnader för kvinnor och män med växt av olika bakterier och svampar i blododlingar.

Bakterier och svampar		Totalt n- 499	Kvinnor n- 240 (48 %)	Män n- 259 (52 %)	p-värde för $\chi^2$ test *signifikant $p < 0,05$
	KNS	39	18 (8)	21 (8)	0,800 (Pearson $\chi^2$ )
Gram pos bakt	S.aureus	95	36 (15)	59 (23)	*0,027 (Pearson $\chi^2$ )
	Streptokocker	51	24 (10)	27 (10)	0,876 (Pearson $\chi^2$ )
	Pneumokocker	37	26 (11)	11 (4)	*0,005 (Pearson $\chi^2$ )
	Andra gr positiva	36	13 (5)	23 (9)	0,135 (Pearson $\chi^2$ )
Totalt alla grampositiva			n- 117	n- 141	
	E.coli	121	72 (30)	49 (19)	*0,004 (Pearson $\chi^2$ )
Gram neg bakt	Klebsiella	35	15 (6)	20 (8)	0,520 (Pearson $\chi^2$ )
	Pseudomonas	14	5 (2)	9 (4)	0,347 (Pearson $\chi^2$ )
	Andra gr negativa	56	25 (10)	31 (12)	0,583 (Pearson $\chi^2$ )
Totalt alla gramnegativa			n- 117	n- 109	
Svamp		15	6 (3)	9 (3)	0,524 (Pearson $\chi^2$ )
		<b>499</b>	<b>240</b>	<b>259</b>	$P = 0,723$

### Åldersfördelning

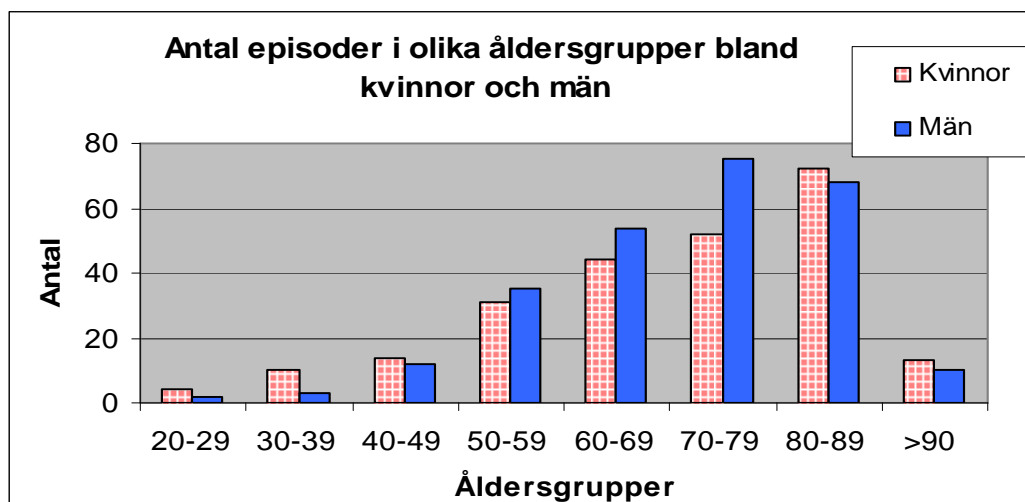
Patienterna med positiva blododlingar var från 20 år till 98 år gamla. Totalt bland kvinnor och män var medelåldern 70,2 år (SD±14,6 år, median 73 år). Kvinnorna var från 20 till 98 år och männen från 24 till 98 år gamla (figur 8). Medelåldern för kvinnor var 69,5 år (SD±16 år, median 72 år). För män var medelåldern 70,8 år (SD±13 år, median 73 år). Det var ingen skillnad mellan kvinnors och mäns medelålder ( $p = 0,745$ ).



**Figur 8.** Boxplot som visar åldersfördelning bland kvinnor och män med positiva blododlingar. Båda könen hade som max 98 år och som outliers 20 år för kvinnor och 24 år för män.



Fördelningen av positiva blododlingar i olika åldersgrupper (figur 9) visade att kvinnorna hade fler episoder i de yngre och äldre åldersgrupperna än männen. Från 50 års ålder dominerade männen med största antalet i åldersgruppen 70-79 år.



Figur 9. Antal episoder av positiva blododlingar bland kvinnor och män som är fördelade i olika åldersgrupper.

Medelåldern hos patienterna, visade att de med grampositiva bakterier hade en lägre medelålder än de med gramnegativa bakterier ( $p = 0,004$ ) (tabell 7). Bland de med växt av svamp i blodet var medelåldern 69,5 år. Av enskilda bakterier att uppmärksamma var de med KNS och pneumokocker som hade lägre medelålder, 65 år, CI 59-71 år, än de övriga.

Tabell 7. Medelåldern hos patienter med grampositiva och gramnegativa bakterier samt svamp.

Bakterier och svampar	Medelålder	SD ±	95 % konfidensintervall kring medelåldern
Totalt alla grampositiva	68,6 år	15,8 år	66,7 - 70,5 år
Totalt alla gramnegativa	72 år	13,1 år	70,3 - 73,7 år
Svampar	69,5 år	12,6 år	62,5 - 76,5 år

## Mortalitet

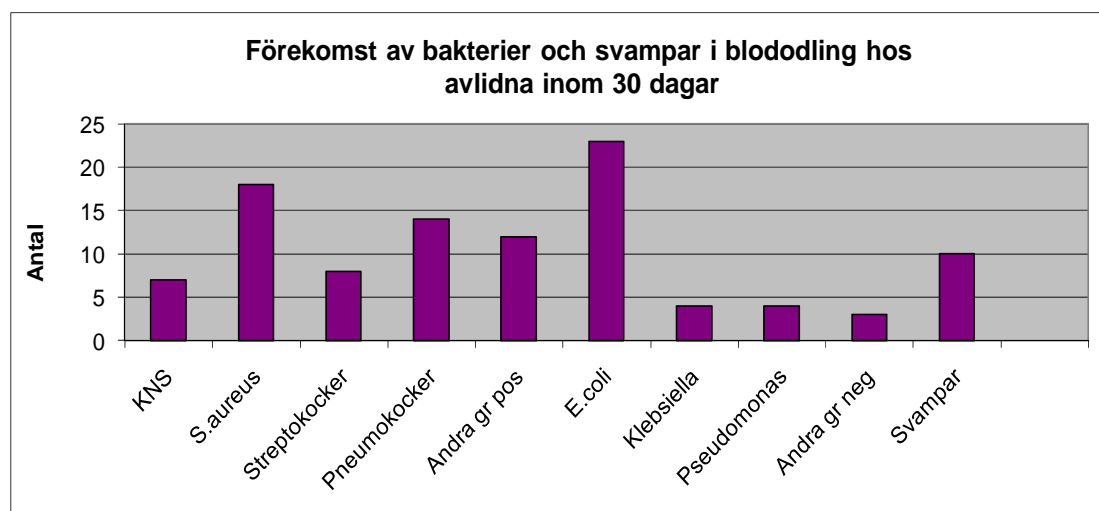
Av det totala patientantalet, 442, avled 97 patienter (22 %), 48 kvinnor och 49 män inom 30 dagar efter utförd positiv blododling. Medelåldern för de avlidna var 74,3 år (SD± 13,3 år med CI 71,6-77,0 år och medianen 77 år). Det var ingen skillnad i medelålder mellan könen. Fyrtiotre patienter (44 %) var från Gästrikland och det var ingen skillnad mellan landskapen ( $p = 0,264$ ).

Mortaliteten inom 30 dagar var 46/100 000 vuxna invånare i Gävleborgs län. Gästrikland hade en mortalitet på 39/100 000 invånare och för Hälsingland var det 58/100 000 invånare. Mortaliteten ökade med stigande ålder och från åldersgruppen 70-79 år ses en tydlig skillnad jämfört med de yngre åldersgrupperna (tabell 8).

**Tabell 8.** Mortalitet per 100 000 invånare inom 30 dagar efter positiv blododling bland olika åldersgrupper.

20-29 år	30-39 år	40-49 år	50-59 år	60-69 år	70-79 år	80-89 år	> 90 år	Totalt per 100 000 inv
0	6	11	18	35	122	241	349	46

E.coli var den vanligast förekommande enskilda bakterien bland de avlidna, därefter S.aureus, pneumokocker och svampar (figur 10). Bland kvinnorna var E.coli vanligast och bland männen var det lika fördelning av E.coli och S.aureus. Pneumokockerna hade samma dödlighet bland kvinnorna och männen trots att förekomsten var vanligare hos kvinnorna (tabell 6). I denna studie hade 22 % av de med grampositiva bakterier i blodbanan och 15 % med gramnegativa bakterier samt 66 % av patienter med svampar i blodet avlidit inom 30 dagar.



**Figur 10.** Fördelning av bakterier och svampar i positiva blododlingar hos patienter som avled inom 30 dagar.

## Diskussion

### Utförda blododlingar och förekomst av positiva blododlingar

Under arbetets gång med eftersökningar av vetenskapliga artiklar till denna uppsats framkom det att ett stort antal studier som utförs på patienter med positiva blododlingar är på intensivvårdsavdelningar. Här har forskarna utgått från olika symtom och riskfaktorer som orsakar tillståndet [15, 49, 51]. I denna kartläggning av utförda blododlingar framgår att de flesta patienter med positiva blododlingar initialt vårdades på allmänna vårdenheter. Det medför att det är viktigt att personalen där dels har kunskap och utbildning om det allvarliga septiska tillståndet som snabbt kan förvärras [1, 48] samt en god handläggningsberedskap enligt Surviving Sepsis Campaign [1, 33, 48]. Av vikt är då också kunskap hos personalen om korrekt utförd blododling och rätt omhändertagande av odlingsflaskorna för att ge ett tillförlitligt svar på odlingarna [35-39].

Skillnaderna mellan länets tre akutmottagningar beträffande procentuellt utförda blododlingar kan spegla olika riktlinjer för inskrivning av patienter. Gävle sjukhus har som rutin att alla patienter skall undersökas, bedömas och skrivas in på akutmottagningen innan de planeras vidare för inläggning på annan enhet, vilket kan förklara att en större andel av blododlingar utförs på akutmottagningen i Gävle än på akutmottagningarna i Hudiksvall och Bollnäs. De tre intensivvårdsavdelningarna i länet hade liknande procentuell fördelning av positiva blododlingssvar (ca 20 %). Dessa siffror kan i verkligheten vara högre eftersom många multisjuka patienter som vårdas på intensivvårdsavdelningar behandlas med bredspektrumantibiotika vilket kan påverka bakteriernas tillväxt i blododlingsflaskorna och ge falskt negativa svar. Enligt den europeiska SOAP studien som innefattar patienter på intensivvårdsavdelningar var det endast 60 % som visade sig ha positiva blododlingar trots tydliga symtom på sepsis [15]. Karlsson och kollegor fann i sin finska studie av svår sepsis från intensivvårdsavdelningar att endast 40 % av de utförda blododlingarna utföll positivt för växt av mikroorganismer [49]. Troligtvis har fler patienter bakteriemi, fungemi och sepsis än vad som kan påvisas med blododlingar.

En anledning till det låga antalet utförda blododlingar på intensivvårdsavdelningar kan vara att patienten utvecklar symtom som vid sepsis (tabell 1) på den allmänna vårdavdelningen och att blododlingen utförs där innan patienten transporteras till intensivvårdsavdelningen. Även onkologkliniken som vårdar svårt sjuka patienter kan ha högre förekomst av patienter

med växt av bakterier och svampar i blodet. Här beslutas ibland av humanitära skäl i livets slutskede att inte blododla patienten trots symtom som feber och frossa.

### **Incidens**

Incidensen för positiva blododlingar i Gävleborgs län var 235/100 000 invånare. Detta kan jämföras med den stora amerikanska studien från 2000 [1] som visade en incidens på 240/100 000, och en annan amerikansk studie mellan 2003-2005 med incidens på 190/100 000 [53]. I Finland var incidensen 125/100 000 under en 8-årsperiod [9]. Dessa tre utländska studier innefattade även patienter yngre än tjugo år. Om patienter yngre än tjugo år inkluderats i denna presenterade studie hade incidensen blivit lägre (194/100 000). Incidensen ökar påtagligt med åldern för båda könen, med den högsta incidensen från 80 års ålder. Hälsingland hade högre incidens och har fler invånare äldre än 80 år jämfört med Gästrikland, och åldern i sig är en riskfaktor för att drabbas av sepsis [1]. Liknande resultat kan ses i Uslans studie där den största ökningen för incidens kan ses från 80 års ålder [53].

### **Fördelningen och förekomst av bakterier och svamp**

Totalt var det övervägande förekomst av grampositiva bakterier (52 %). Detta stämmer överens med andra studier utförda de senaste tio åren, både internationellt [6, 9, 15, 44] och nationellt [51]. Flaatten däremot visade i sin studie från Norge att gramnegativa bakterier dominerade i blododlingssvaren [48]. Liknande resultat framkom i Ortegas spanska studie från 2006 [50]. Detta kan initiera en tanke om att det i framtiden ännu en gång kan bli förändringar med dominans av den gramnegativa bakteriegruppen. Sedan år 2005 har det internationellt och nationellt uppmärksamats en ökad resistensutveckling bland de gramnegativa bakterierna. ESBL (Extended Spectrum Betalaktamase) har utvecklats främst hos *Klebsiella* och *E.coli* och förväntas bli ett stort vårdhygieniskt problem, vilket kan komma att visa sig som ökad förekomst av gramnegativa bakterier i blododlingar. De vanligast förekommande bakterierna i blododlingarna var *E.coli* och *S.aureus*. Jämförbara resultat redovisades i andra studier liknande denna [5, 6, 9, 44, 53]. Streptokockerna representerades främst av *Streptococcus viridans* och skilde sig från Uslans studie där det var något större andel av GAS. Detta kan till viss del förklaras av ett större

material och att även patienter yngre än tjugo år var inkluderade [53]. KNS kan ha presenterats lägre än i andra studier då en del av fynden exkluderats som troliga kontamineringar. Det verkliga antalet kan möjligen ha varit något högre eftersom ingen journalgranskning gjorts och bedömningen av kontamination kunde ha varit annorlunda om patientens situation med riskfaktorer och grundsjukdom hade beaktats. Svårt sjuka patienter med invasiva infarter och immunosupprimerade patienter samt det nya begreppet reservdelsmänniskan med implantat av varierande slag, kan ha en ökad risk för växt av KNS i blodbanan. De flesta blododlingarna som visar KNS i denna studie har varit växt i två av fyra eller fyra av fyra flaskor, det vill säga att två venpunktioner har utförts. Christensson och kollegor anser att för att värdera fynd av KNS i blododlingar skall minst tre venpunktioner ha utförts vid samma tillfälle så att det finns totalt sex flaskor för bedömning [41].

Förekomsten av svamp (3 %) i blododlingar i Gävleborgs län visar liknande siffror som internationella studier (3 - 4,6 %) [1, 6, 44]. Detta kan öka i framtiden eftersom växt av svamp i blodet har stark koppling till immunosupprimerade tillstånd och bland patienter där intravasala behandlingar ingår [7, 14, 45]. Som jämförelse kan den europeiska SOAP studiens resultat med 17 % och Jacobson och kollegors svenska studie från en intensivvårdsavdelning där 12 % var svampar i blododlingarna, ge indikationer på detta [15, 51].

### **Skillnader mellan kvinnor och män**

Männen representerade 52 % av de totala episoderna av positiva blododlingar, och det var något mindre än i andra studier där männen stod för i genomsnitt 58 % [2, 6, 44, 47, 48, 50, 52, 53]. Avseende förekomst av E.coli, hade kvinnorna 72 episoder (60 %) mot männens 49 (40 %). En förklaring till detta kan vara hos kvinnorna närheten mellan tarm och urinblåsan som underlättar utveckling till urinvägsinfektion och därmed också mer svårartade sådana [11]. Bland S.aureus var det däremot männen som dominerade med 59 episoder (62 %) i jämförelse med kvinnorna, 36 (38 %). Detta kan jämföras med Jacobssons tvåårsstudie av enbart S.aureus, där männen stod för 58 % [42] och Uslans studie om samband mellan kön och mikroorganismer med liknande resultat. Männens dominans av S.aureus kan förklaras av att de även har högre förekomst av endokardit som i ca hälften av fallen orsakas av S.aureus samt att de är utsatta för trauma med hudinfektioner i större utsträckning än kvinnorna [53].

För pneumokocker fanns en signifikant skillnad där kvinnorna hade fler episoder. Detta kan kanske till del förklaras av att kvinnorna i många fall har en tätare fysisk närhet till barn, som kan vara symtomlösa bärare av pneumokocker i övre luftvägarna [16].

Svamp i blodet visade sig bland kvinnorna i yngre ålder, 40-70 år, än hos männen, 60-80 år. Det var ingen skillnad i medelålder mellan kvinnor och män. Kvinnorna dominerade i de yngre och äldre åldersgrupperna, som kan förklaras till viss del av att det finns fler gamla kvinnor än män i Gävleborgs län. Det gäller i totala vuxna befolkningen och framförallt allt från 80 års ålder där antalet kvinnor var 10 669 och män 6 114 [59]. Männen dör tidigare av andra orsaker vilket lämnar kvinnorna kvar med utsatthet för svårare infektioner i takt med ett åldrande infektionsförsvar.

### **Åldersfördelning**

Episoder av positiva blododlingar var vanligare i de äldre åldersgrupperna än hos de yngre. Martin och kollegor visar i sin amerikanska studie från 1979-2000 att risken för sepsis dubblas för varje åldersgrupp [1]. Patienter med gramnegativa bakterier hade högre medelålder än de med grampositiva bakterier och svampar i blodet. Detta stämmer med andra studier som visar att olika bakteriers vanlighet varierar med åldern och att E.coli och andra tarmbakterier var vanligare från 60 års ålder [1, 57]. I denna studie var patienterna med E.coli från 60 års ålder och äldre med medelålder 72,3 år. I 80- 89 årsgruppen förekom de allra flesta episoderna.

Patienter med S.aureus däremot hade något lägre medelålder 70,2 år, med de flesta episoder i 70 -79 årsgruppen. Jacobssons studie av enbart S.aureus visade på ökning från 60 års ålder med en medelålder på 75 år [42]. Bland patienterna med KNS var medelåldern 65 år. KNS är en vanlig orsak till infektioner i inopererade inplantat. Här är patientklientelet något yngre som får inopererade inplantat och proteser. Bland de äldre patienterna väljer man ibland att i stället behandla med enklare symptomlindrande ingrepp [41]. Medelåldern hos de patienter som hade streptokocker i blodbanan var 68 år. Factors studie från USA och Kanada med förekomst enbart av GAS visade att ca 70 % av patienterna var yngre än 65 år [43]. Även de med växt av pneumokocker i blodbanan visade på lägre medelålder, 65 år, än andra patienter i denna presenterade studie. En av förklaringarna till detta kan vara att de har mer kontakt med barn som i många fall kan vara bärare av streptokocker och pneumokocker i övre luftvägarna [16, 43]. Forskningsstudier där även barn var inkluderade hade högre förekomst av

pneumokocker i blododlingssvaren än vad som redovisas i detta arbete [9, 44, 47]. Raymond och kollegor visade på statistisk skillnad mellan barn och vuxna ( $p = < 0,0001$ ) där barnen hade högre förekomst av pneumokocker i blododlingar [44].

Svampar i blodet förekom i åldersgrupperna från 40 till 80-89 år med det högsta antalet episoder bland de äldre. Klingspors studieresultat visade att de allra flesta patienter var mellan 20 - 69 år. Det resultatet bygger på ett större antal observationer, 191, där även barn var inkluderade [45].

### **Mortalitet**

Tjugotvå procent av patienterna med positiva blododlingar avled inom 30 dagar efter utförd blododling. Här framkom ingen förklaring till underliggande faktorer som orsak till att patienten avled eftersom ingen journalgranskning utförts. Mortaliteten påverkades av åldern och den högsta incidensen var från 70 års ålder. I studier där yngre åldersgrupper är inkluderade är mortaliteten lägre. Det visar Raymonds studie där även barn var inkluderade och då var mortaliteten 12 % inom en månad [44]. I Diekema och kollegors studie av positiva blododlingar med patienter från 16 år var mortaliteten 24 % inom 30 dagar [6].

Den höga andelen avlidna med svampar, 66 %, kan till viss del förklaras av att det är oftast redan svårt sjuka immunosupprimerade patienter som drabbas av fungemi. Diekema och kollegor redovisade ett lägre procenttal för avlidna med svampar i blodet, 44 %, och något högre procenttal för patienter med grampositiva bakterier, 24 %, samt de med gramnegativa bakterier, 22 % [6]. Klingspors svenska studie om svampar i blododlingar, med ett större material än denna redovisade studie, samt med alla åldersgrupper, visade på 31 % mortalitet inom 30 dagar [45]. Anledningen till de lägre procenttalen för mortalitet i de två senare studierna kan vara att även patienter yngre än 20 år var inkluderade och ökad ålder är en risk faktor för mortalitet.

Beräkning av mortalitet för alla med negativa blododlingar som jämförelse har inte utförts i denna studie.

### **Studiens begränsningar**

Denna studie med kartläggning av analyserade blododlingar tagna på patienter mantalsskrivna i Gävleborgs län har vissa begränsningar. Patienter skrivna i Gävleborgs län har också vårdats på andra sjukhus utanför länet och kan där ha blododlats, odlingar som sedan analyserats på andra laboratorium och inte finns inkluderade här. År 2005 uppgick utomlänsvården för invånare i Gävleborgs län till 11 % enligt Socialstyrelsen [60]. Ingen journalgranskning har utförts där mer detaljerade uppgifter framgår som kan förändra inklusions- och exklusionskriterierna för blododlingsfynd, vilket kan påverka studiens resultat.

### **Studiens betydelse**

Epidemiologiska studier visar på förekomst av olika hälsoförhållanden i populationer eller befolkningen och kan i vissa fall förutse framtida hälsorisker och sjukdomar. Resultaten av studien kan sammankopplas till ett framtida hälsoläge för Gävleborgs län. Med en ökad äldre befolkning, ökning av andelen immunosupprimerade patienter samt resistensutveckling bland mikroorganismer och därmed fler svårbehandlade infektioner kan detta resultera i ökning av positiva blododlingar. En viktig förutsättning för patientens säkerhet och överlevnad är kunskap hos personalen om sepsis och handläggning av den septiske patienten. Studien visar att patienter med positiva blododlingar finns och vårdas på i stort sett alla vårdenheter på de tre sjukhusen i Gävleborgs län.

### **Förslag till ytterligare forskning**

Eftersom denna studie avser läget under året 2005, vore det naturligt att följa utvecklingen och eventuella förändringar i förekomsten av olika bakterier och svampar i en jämförande studie vid en senare tidsperiod. Det kan även vara av värde att belysa olika riskfaktorer som kan ha samband och vara avgörande för utvecklingen till bakteriemi, fungemi och sepsis. Även en inventering om vårdpersonalens kunskap om sepsis och behov av utbildning skulle vara ett intressant område, särskilt som det parallellt med denna datainsamling företagits omfattande utbildningsinsatser i länet avseende hur sepsispatienten identifieras och det primära omhändertagandet vid sepsis.



## **Slutsatser**

Patienter med positiva blododlingar, det vill säga med förekomst av bakterier och svampar i blodet, vårdades initialt på i stort sett alla vårdenheter på de tre sjukhusen i Gävleborgs län under år 2005. Den totala incidensen för positiva blododlingar bland vuxna i Gävleborgs län var 235/100 000 invånare, där incidensen var åldersberoende med dubbling vart tionde levnadsår. Totalt var E.coli den vanligaste förekommande bakterien (24 %). Vanligast hos männen var dock S.aureus och bland kvinnorna E.coli. Totala mortaliteten inom 30 dagar efter utförd blododling var 22 % och den vanligaste bakterien var E.coli bland de avlidna. Av de patienter som hade växt av svampar i blodet avled 66 % inom 30 dagar. Det fanns ingen skillnad mellan de båda landskapen beträffande förekomst av patienter med episoder av positiva blododlingar eller mortalitet.

## Tack till...

Min handledare *Lars Wesslén*, överläkare på Infektionskliniken Gävle sjukhus, som gav mig inspiration till detta arbete samt gjorde det möjligt för mig att genomföra.

Min bihandledare *Jenny Larsson*, lektor på Högskolan i Gävle, som hela tiden pushat mig framåt i alla lägen och hjälpt mig att få orden på rätt plats.

På enheten för Klinisk Mikrobiologi Laboratoriemedicin, Gävle sjukhus, vill jag tacka:  
*Birgitta Andersson*, dataansvarig, som från början ordnade fram alla uppgifter jag behövde.  
*Karin Wallgren*, mikrobiolog och överläkare, som besvarade mina frågor och funderingar när jag ibland inte förstod de olika provsvaren.  
*Irene Flodin*, sekreterare, som hjälpte mig när vissa uppgifter behövde kompletteras.

På Infektionsmottagningen, Gävle sjukhus skall dessa personer särskilt uppmärksammas:  
*Ann Ekberg-Jern*, *Gun Olsson* och *Gunnel Theodoridoy*, sekreterare, som försåg mig med en arbetsplats och ”kopplade upp mig rätt”.

*Monica Halldén*, sjuksköterska på Smittskyddsenheten Gävleborg, som hjälpte mig med detektivarbete.

*Per-Erik Mårtensson*, statistiker på Länsstyrelsen i Gävleborg, som vänligt tog fram uppgifter för att göra det möjligt för mig att redovisa incidens.

*Hans Högberg*, statistiker på FOU Gävleborg, som tålmodigt försökte få mig att förstå de olika siffrorna.

*Alla mina arbetskamrater* inom Medicinsk vetenskap på Högskolan i Gävle som kommit med värdefulla synpunkter och framförallt uppmuntran under arbetets gång.  
Ett speciellt Tack till *Kerstin Hedborg* som visade hur bakterier och statistik kan gå ihop.

Sist men inte minst min familj *Tomas*, *Johanna* och *Jonathan* som på alla tänkbara sätt stöttat mig under denna tid.

## Referenser

1. Martin, G.S., et al., *The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000*. N Engl J Med, 2003. **348**(16): p. 1546-54.
2. Angus, D.C., et al., *Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care*. Crit Care Med, 2001. **29**(7): p. 1303-10.
3. Socialstyrelsen, *Socialstyrelsens statistikdatabaser, diagnosregister DRG*. 2005.
4. Socialstyrelsen, *Socialstyrelsens dödsorsaksregister*. 2005.
5. Sjöberg, L. and H. Fredlund, *Survey of blood culture isolates in an area of Sweden from 1980 to 1986*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 1988. **7**(4): p. 501-4.
6. Diekema, D.J., et al., *Epidemiology and outcome of nosocomial and community-onset bloodstream infection*. J Clin Microbiol, 2003. **41**(8): p. 3655-60.
7. Richardson, M.D., *Changing patterns and trends in systemic fungal infections*. J Antimicrob Chemother, 2005. **56 Suppl 1**: p. 5-11.
8. Bouza, E.P.-M.J., Munoz, P., *Bloodstream infections in Europe. Report of ESGNI-001 and ESGNI-002 study*. Clinical Microbiology and Infection, 1999. **5**: p. 2801-2812.
9. Skogberg, K., et al., *Increase in bloodstream infections in Finland, 1995-2002*. Epidemiol Infect, 2008. **136**(1): p. 108-14.
10. Sund-Levander, M., *Feber*. 1999, Lund: Studentlitteratur. 150.
11. Sjölin J, I.S., *Sepsis och den inflammatoriska reaktionen*. 1997: Säve förlag. 197.
12. Danielsson, D., *Medicinsk mikrobiologi. Infektionsimmunitet*. Vol. Sjätte. 2002, Falkenberg: Liber. 415.
13. Reimer, L.G., M.L. Wilson, and M.P. Weinstein, *Update on detection of bacteremia and fungemia*. Clin Microbiol Rev, 1997. **10**(3): p. 444-65.
14. Warnock, D.W., *Trends in the epidemiology of invasive fungal infections*. Nippon Ishinkin Gakkai Zasshi, 2007. **48**(1): p. 1-12.
15. Vincent, J.L., et al., *Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study*. Crit Care Med, 2006. **34**(2): p. 344-53.
16. Murray Patrick, R.K., Kobayashi George, Pfaller Michael, *Medical Microbiology*. Third ed. 1998, St.Louis: Mosby-Year Book, Inc. 719.
17. Russell, J.A., *Management of sepsis*. N Engl J Med, 2006. **355**(16): p. 1699-713.
18. Rangel-Frausto, M.S., *Sepsis: still going strong*. Arch Med Res, 2005. **36**(6): p. 672-81.
19. Hotchkiss, R.S. and I.E. Karl, *The pathophysiology and treatment of sepsis*. N Engl J Med, 2003. **348**(2): p. 138-50.
20. Bone, R.C., C.J. Grodzin, and R.A. Balk, *Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process*. Chest, 1997. **112**(1): p. 235-43.
21. Gullo, A., et al., *Sepsis and organ dysfunction: an ongoing challenge*. Minerva Anestesiol, 2005. **71**(11): p. 671-99.

22. Court, O., et al., *Clinical review: Myocardial depression in sepsis and septic shock*. Crit Care, 2002. **6**(6): p. 500-8.
23. Ince, C., *The microcirculation is the motor of sepsis*. Crit Care, 2005. **9** Suppl 4: p. S13-9.
24. Amaral, A., S.M. Opal, and J.L. Vincent, *Coagulation in sepsis*. Intensive Care Med, 2004. **30**(6): p. 1032-40.
25. Martin, G.S. and G.R. Bernard, *Airway and lung in sepsis*. Intensive Care Med, 2001. **27** Suppl 1: p. S63-79.
26. Ebersoldt, M., T. Sharshar, and D. Annane, *Sepsis-associated delirium*. Intensive Care Med, 2007. **33**(6): p. 941-50.
27. Sharshar, T., et al., *Science review: The brain in sepsis-culprit and victim*. Crit Care, 2005. **9**(1): p. 37-44.
28. Dalal, S. and D.S. Zhukovsky, *Pathophysiology and management of fever*. J Support Oncol, 2006. **4**(1): p. 9-16.
29. O'Grady, N.P., et al., *Guidelines for evaluation of new fever in critically ill adult patients: 2008 update from the American College of Critical Care Medicine and the Infectious Diseases Society of America*. Crit Care Med, 2008. **36**(4): p. 1330-49.
30. Bone, R.C., et al., *Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine*. Chest, 1992. **101**(6): p. 1644-55.
31. Levy, M.M., et al., *2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference*. Intensive Care Med, 2003. **29**(4): p. 530-8.
32. Llewelyn, M. and J. Cohen, *Diagnosis of infection in sepsis*. Intensive Care Med, 2001. **27** Suppl 1: p. S10-32.
33. Dellinger, R.P., et al., *Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008*. Crit Care Med, 2008. **36**(1): p. 296-327.
34. BacT/ALERT, *BacT /ALERT® 3D Produktinformation. Användarmanual 43001-40SV1. Bio Mériux. Industry. USA in Instruction book*. 2005.
35. Lamy, B., et al., *What is the relevance of obtaining multiple blood samples for culture? A comprehensive model to optimize the strategy for diagnosing bacteremia*. Clin Infect Dis, 2002. **35**(7): p. 842-50.
36. Bekeris, L.G., et al., *Trends in blood culture contamination: a College of American Pathologists Q-Tracks study of 356 institutions*. Arch Pathol Lab Med, 2005. **129**(10): p. 1222-5.
37. Lee, A., et al., *Detection of bloodstream infections in adults: how many blood cultures are needed?* J Clin Microbiol, 2007. **45**(11): p. 3546-8.
38. Lee, C.C., et al., *Clinical significance of potential contaminants in blood cultures among patients in a medical center*. J Microbiol Immunol Infect, 2007. **40**(5): p. 438-44.
39. Cockerill, F.R., 3rd, et al., *Optimal testing parameters for blood cultures*. Clin Infect Dis, 2004. **38**(12): p. 1724-30.
40. Cohen, J., et al., *Diagnosis of infection in sepsis: an evidence-based review*. Crit Care Med, 2004. **32**(11 Suppl): p. S466-94.

41. Christensson, B., et al., *Infektioner hos reservdelsmänniskan - en epidemiologisk och klinisk översikt*. Läkartidningen, 2004. **101**(11): p. 982-4, 987-8.
42. Jacobsson, G., et al., *The epidemiology of and risk factors for invasive Staphylococcus aureus infections in western Sweden*. Scand J Infect Dis, 2007. **39**(1): p. 6-13.
43. Factor, S.H., et al., *Invasive group A streptococcal disease: risk factors for adults*. Emerg Infect Dis, 2003. **9**(8): p. 970-7.
44. Raymond, N.J., et al., *Bloodstream infections in a secondary and tertiary care hospital setting*. Intern Med J, 2006. **36**(12): p. 765-72.
45. Klingspor, L., et al., *A prospective epidemiological survey of candidaemia in Sweden*. Scand J Infect Dis, 2004. **36**(1): p. 52-5.
46. Dellinger, R.P., et al., *Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock*. Crit Care Med, 2004. **32**(3): p. 858-73.
47. Haug, J.B., et al., *Bloodstream infections at a Norwegian university hospital, 1974-1979 and 1988-1989: changing etiology, clinical features, and outcome*. Clin Infect Dis, 1994. **19**(2): p. 246-56.
48. Flaatten, H., *Epidemiology of sepsis in Norway in 1999*. Crit Care, 2004. **8**(4): p. R180-4.
49. Karlsson, S., et al., *Incidence, treatment, and outcome of severe sepsis in ICU-treated adults in Finland: the Finnsepsis study*. Intensive Care Med, 2007. **33**(3): p. 435-43.
50. Ortega, M., et al., *Epidemiology and outcome of primary community-acquired bacteremia in adult patients*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2007. **26**(7): p. 453-7.
51. Jacobson, S., G. Johansson, and O. Winso, *Primary sepsis in a university hospital in northern Sweden: a retrospective study*. Acta Anaesthesiol Scand, 2004. **48**(8): p. 960-7.
52. Ljungman, P., et al., *Bacteremia in a Swedish university hospital: a one-year prospective study in 1981 and a comparison with 1975-76*. Infection, 1984. **12**(4): p. 243-7.
53. Uslan, D.Z., et al., *Age- and sex-associated trends in bloodstream infection: a population-based study in Olmsted County, Minnesota*. Arch Intern Med, 2007. **167**(8): p. 834-9.
54. Adrie, C., et al., *Influence of gender on the outcome of severe sepsis: a reappraisal*. Chest, 2007. **132**(6): p. 1786-93.
55. Beery, T.A., *Sex differences in infection and sepsis*. Crit Care Nurs Clin North Am, 2003. **15**(1): p. 55-62.
56. Schroder, J., et al., *Gender differences in human sepsis*. Arch Surg, 1998. **133**(11): p. 1200-5.
57. Girard, T.D. and E.W. Ely, *Bacteremia and sepsis in older adults*. Clin Geriatr Med, 2007. **23**(3): p. 633-47, viii.
58. Julander, I., *Septicemia and endocarditis, 1965-1980, in a Swedish university hospital for infectious diseases*. Infection, 1987. **15**(3): p. 177-83.
59. SCB, *Statistiska centralbyrån. Statistisk databas. Folkmängd efter kommun, ålder och kön 2005*.
60. Socialstyrelsen, *Var vårdas patienten? En analys av patientströmmar mellan landstingen 2001-2005, in Artikelnummer: 2007-125-6*

