

BPABAC-1 23V Bacheloroppgave

Bacheloroppgave

Prehospital antibiotikabehandling ved mistanke om sepsis



Universitetet
i Stavanger

Det helsevitenskapelige fakultet

Bachelor i paramedisin

Stavanger | 25.05.2023

Kandidatnummer 9406

SAMMENDRAG

Bakgrunn

Sepsis er forbundet med høy dødelighet. Tidlig antibiotikabehandling er viktig for overlevelse, men mange sepsispasienter mottar ikke antibiotika tidsnok. Enkelte ambulansetjenester i Norge gir derfor antibiotika prehospitalt. Hvorvidt denne behandlingsmetoden bør utvides til andre helseforetak er usikkert.

Hensikt

Hensikten med denne bacheloroppgaven er å gjennomføre en systematisk litteraturstudie for å vurdere om pasienter med mistenkt sepsis bør motta antibiotikabehandling prehospitalt.

Metode

Jeg benyttet systematisk litteraturstudie som metode, og foretok litteratursøk i PubMed, CENTRAL og CINAHL. Jeg inkluderte fagfellevurderte randomiserte kontrollerte studier og observasjonsstudier publisert fra 2016, som omhandlet prehospital antibiotikabehandling til voksne sepsispasienter. Studier med en kontrollgruppe måtte sammenligne prehospital antibiotikabehandling med standard behandling. Resultatene ble sammenfattet ved narrativ syntese. Forskningsartiklene ble kvalitetsvurdert ved hjelp av Helsebibliotekets sjekklister.

Resultater

Ni studier ble inkludert i litteraturstudien; én randomisert kontrollert studie, fem observasjonsstudier og tre pilotstudier. Mens tre av observasjonsstudiene fant redusert letalitet og kortere intensivopphold, viste ikke den randomiserte kontrollerte studien dette. Det ble imidlertid observert færre reinnleggelser. 72–99 % av pasientene som fikk prehospital antibiotikabehandling hadde sepsis eller infeksjon. Det var god etterlevelse av prosedyren. Forekomsten av kontaminerte blodkulturer varierte fra 2,1–9,8 %. Det ble rapportert få bivirkninger hvorav ingen alvorlige.

Hovedkonklusjoner

Prehospital antibiotikabehandling ser ut til å være trygt og gjennomførbart, men medfører sannsynligvis flere kontaminerte blodkulturer. Denne litteraturstudien gir ikke evidens for noen betydelig reduksjon i letalitet eller morbiditet. Det ser ikke ut til å være grunnlag for å anbefale prehospital antibiotikabehandling på generell basis, men det kan være aktuelt i ambulansetjenester med lange transportavstander, spesielt ved septisk sjokk.

INNHALDSFORTEGNELSE

SAMMENDRAG	1
1 INNLEDNING	4
1.1 Bakgrunn for valg av tema	4
1.2 Hensikt.....	5
1.3 Problemstilling.....	5
1.4 Avgrensning og begrepsavklaring	5
2 TEORI	8
2.1 Sepsis	8
2.2 Behandling av sepsis	9
2.2.1 Behandling av organ dysfunksjon – støttebehandling.....	9
2.2.2 Behandling av infeksjon – antibiotika.....	9
2.3 Prehospital antibiotikabehandling	11
2.3.1 Prehospital antibiotikabehandling i kliniske oppslagsverk og retningslinjer.....	11
2.3.2 Prehospital antibiotikabehandling i den norske ambulansetjenesten	11
2.3.3 Sammenheng mellom avstand til sykehus og prehospital antibiotika.....	13
3 METODE	15
3.1 Valg av metode	15
3.2 Forberedelser til litteratursøk.....	16
3.2.1 PICO-skjema	16
3.2.2 Valg av databaser	17
3.2.3 Valg av søkeord.....	17
3.2.4 Inklusjon- og eksklusjonskriterier	19
3.3 Gjennomføring av litteratursøk	21
3.4 Uthenting og analyse av data.....	22
3.5 Kvalitetsvurdering	23
3.5.1 Verktøy for kvalitetsvurdering	23
3.5.2 Kvalitetsvurdering av inkluderte studier	23
3.6 Forskningsetiske overveielser.....	25
4 RESULTATER	27
4.1 Tid før antibiotikabehandling	29

4.2	Letalitet og morbiditet	29
4.3	Bivirkninger.....	30
4.4	Gjennomførbarhet.....	30
4.4.1	Tidsbruk	30
4.4.2	Korrekt diagnostikk og indikasjon for antibiotika	30
4.4.3	Etterlevelse av prosedyre	31
4.4.4	Kontaminering av blodkulturer	31
4.5	Kostnader.....	32
5	DISKUSJON	33
5.1	Klinisk effekt	33
5.2	Sikkerhet og gjennomførbarhet	36
5.2.1	Bivirkninger	36
5.2.2	Diagnostisk treffsikkerhet og konsekvenser av liberal antibiotikabruk	36
5.2.3	Praktisk gjennomførbarhet	38
5.3	Økonomiske og organisatoriske aspekter	39
5.4	Prehospital antibiotikabehandling for utvalgte pasientgrupper?	40
5.4.1	Septisk sjokk	40
5.4.2	Høy sannsynlighet for sepsis.....	41
5.4.3	Lang transporttid til sykehus	41
5.4.4	Yngre pasienter	42
5.5	Metodediskusjon.....	42
6	KONKLUSJON	44
	REFERANSER	45
	VEDLEGG	
	Vedlegg 1. Søkelogg	
	Vedlegg 2. Litteraturmatriser	
	Vedlegg 3. Sjekklistor for kritisk vurdering av forskningsartikler	
	Vedlegg 4. Kontakt med helseforetak	
	Vedlegg 5. Prosedyrer for prehospital antibiotikabehandling	

Antall ord (8000 ± 10 %): 8790

1 INNLEDNING

1.1 Bakgrunn for valg av tema

Sepsis er en utbredt dødsårsak i Norge og på verdensbasis (Knoop et al., 2017; Rudd et al., 2020). Antibiotika har en sentral rolle i behandlingen av sepsis, og viktigheten av å starte dette tidlig fremholdes i både nasjonale (Helsedirektoratet, 2017, 2022) og internasjonale (Evans et al., 2021) retningslinjer. Gjeldende føringer er å starte antibiotikabehandling innen én time ved septisk sjokk eller høy sannsynlighet for sepsis (Evans et al., 2021; Helsedirektoratet, 2022). Likevel viste et nasjonalt tilsyn fra 2016–2018 at mange sepsispasienter fikk antibiotika for sent (Helsetilsynet, 2018).

De siste årene har tidlig identifikasjon av sepsis og tidlig antibiotikabehandling vært fokusområder, eksempelvis gjennom det nasjonale pasientsikkerhetsprogrammet *I trygge hender 24/7* (Helsedirektoratet, 2017) og gjennom opprettelsen av egne mottaksteam for sepsispasienter (Trydal et al., 2019). Til tross for disse forbedringstiltakene er forsinket antibiotikabehandling fortsatt utbredt i landets akuttmottak (Helsetilsynet, 2019). Vi vet også at en ikke ubetydelig andel av befolkningen har lang reisevei til nærmeste sykehus (Vågnes, 2019), og for disse kan tidsvinduet på én time være vanskelig å oppnå.

Samtidig har ambulansetjenesten vært gjennom en omfattende utvikling de siste tiårene, med stadig utvidede muligheter for tidlig diagnostikk og behandling av ulike tilstander (NOU 2015: 17, s. 138). Den prehospitalt fasen er en av de tidligste mulighetene til å administrere antibiotika til pasienter med mistenkt sepsis. Å flytte antibiotikabehandlingen ut i ambulansetjenesten kan derfor bidra til at flere av disse pasientene får behandling tidnok. Dette har allerede blitt gjort i enkelte helseforetak, men prehospital antibiotikabehandling er fortsatt kun tilgjengelig for et mindretall av landets befolkning. Hvorvidt denne behandlingsmetoden bør utvides til andre helseforetak er fortsatt usikkert.

Min erfaring med sepsispasienter er begrenset til ambulansetjenester i sentrale strøk. Med kort reisevei til sykehus er hovedfokuset ofte rask transport, og det prehospitalt handlingsrommet blir derfor mindre. I områder med større avstander får behandlingen i ambulansen større betydning, særlig for tidskritiske tilstander som sepsis. Jeg mener derfor at potensialet som ligger i den prehospitalt fasen er stort. Samtidig er jeg opptatt av at utviklingen i

ambulansetjenesten skal være kunnskapsbasert, og at behandlingen som gis ute skal være for pasientens beste. Dette er bakgrunnen for at jeg ønsket å fordype meg i dette temaet.

1.2 Hensikt

Hensikten med denne bacheloroppgaven er å gjennomføre en systematisk litteraturstudie for å vurdere om pasienter med mistenkt sepsis bør motta antibiotikabehandling prehospitalt. Dette krever en vurdering av en rekke ulike aspekter av denne behandlingsmetoden, blant annet klinisk effekt, sikkerhet og gjennomførbarhet. For å gjennomføre denne vurderingen vil jeg belyse de samme domeneene som inngår i Folkehelseinstituttet (FHI) sine metodevurderinger, med utgangspunkt i aktuell forskningslitteratur (Folkehelseinstituttet, 2022).

1.3 Problemstilling

På bakgrunn av redegjørelsen over har jeg valgt følgende problemstilling:

Bør pasienter med mistenkt sepsis motta antibiotikabehandling prehospitalt?

1.4 Avgrensning og begrepsavklaring

Pasienter med mistenkt sepsis er en heterogen gruppe. Med «mistenkt sepsis» menes de tilfellene der sepsis vurderes som den mest sannsynlige diagnosen, og der behandlingen foregår deretter. Ettersom behandling ofte må startes før endelig diagnose er stilt, vil denne gruppen inkludere både pasienter med faktisk sepsis og pasienter med andre diagnoser.

Med «prehospitalt» menes den tidsperioden der pasienten er under ambulansetjenestens omsorg, fra første pasientkontakt til ankomst sykehus. Jeg vil avgrense problemstillingen til å kun omhandle bilambulansetjenesten, og vil derfor ekskludere andre aktører i den akuttmedisinske kjeden, som luftambulans og legevakt. Disse vil likevel omtales der det er naturlig for å sette den prehospitale sepsisbehandlingen inn i en større sammenheng.

Videre vil jeg avgrense oppgaven til å kun omhandle voksne pasienter (over 18 år). I tillegg vil jeg kun diskutere og ta stilling til prehospital antibiotikabehandling i Norge. Jeg vil likevel inkludere internasjonal litteratur da jeg anser dette som relevant og overførbart til norske forhold.

Tabell 1 under viser en oversikt over sentrale begreper som benyttes i denne oppgaven, med definisjoner av disse.

Tabell 1: Definisjon av sentrale begreper som benyttes i oppgaven

Blodkultur	En metode for påvise levende bakterier i blodet gjennom å tappe rundt ti milliliter blod i en flaske med et egnet vekstmedium (Otterholt, 2020).
Letalitet	Et mål på dødelighet. Angir andelen syke som dør av en gitt sykdom (her: sepsis) i løpet av en gitt tidsperiode (Madsen, 2021).
Metodevurdering	«En tverrfaglig prosess som bruker eksplisitte metoder for å belyse verdien av en metode ved ulike faser av metodens livssyklus», der metode vil si «alle tiltak som benyttes for å forebygge, utrede, diagnostisere og behandle sykdom, tiltak for rehabilitering av pasienter og organisering av helsetjenester» (Folkehelseinstituttet, 2022).
Morbiditet	En uspesifikk betegnelse på sykkelighet (Braut, 2022). Her brukes morbiditet som en generell betegnelse på sykdommens (sepsis) alvorlighetsgrad.
NEWS (National Early Warning Score)	Scoringsverktøy som benyttes for å fange opp forverring av pasienters kliniske status (Kvale, 2022, s. 63). Består av sju kliniske parametere; temperatur, respirasjonsfrekvens, pulsfrekvens, oksygenmetning, oksygentilskudd, systolisk blodtrykk og mental status (National Association of Emergency Medical Technicians [NAEMT], 2021, s. 504).
qSOFA (Quick Sequential Organ Failure Assessment)	Et verktøy for å identifisere sepsis. Positiv qSOFA innebærer mistenkt/bekreftet infeksjon og minst to av følgende kriterier: <ul style="list-style-type: none"> • Systolisk blodtrykk ≤ 100 mmHg • Respirasjonsfrekvens ≥ 22 per minutt • Endret mental status (Singer et al., 2016)
Sensitivitet	Sannsynligheten for at en syk person får positivt testresultat. Benyttes for å beskrive nøyaktigheten til en diagnostisk test (Lydersen, 2017).
Sepsis	Livstruende organfunksjon forårsaket av en dysregulert vertsrespons på infeksjon (Singer et al., 2016).

Septisk sjokk	En del av sepsis der underliggende sirkulatoriske og cellulære/metabolske avvik er uttalte nok til å øke dødeligheten betydelig. Klinisk identifiseres septisk sjokk ved sepsis, samt behov for vasopressorer for å opprettholde middelarteriestrykk (MAP) \geq 65 mmHg, og serumlaktat $>$ 2 mmol/L til tross for adekvat væskebehandling (Singer et al., 2016).
SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome)	Selvforsterkende inflammasjon som utvikles dyskontrollert til en tilstand hvor selve prosessen skader organer og vev. Tidligere ble sepsis definert som SIRS utløst av infeksjon. Klinisk defineres SIRS som minst to av følgende kriterier: <ul style="list-style-type: none"> • Temperatur $>$ 38° C eller $<$ 36° C • Pulsfrekvens $>$ 90 per minutt • Respirasjonsfrekvens $>$ 20 per minutt eller $pCO_2 <$ 4,3 kPa • Leukocyt-tall $>$ $12 \times 10^9 / L$ eller $<$ $4 \times 10^9 / L$ eller $>$ 10 % umodne leukocytformer (Kvale, 2022, s. 63)
Spesifisitet	Sannsynligheten for at en frisk person får negativt testresultat. Benyttes for å beskrive nøyaktigheten til en diagnostisk test (Lydersen, 2017).

2 TEORI

2.1 Sepsis

Sepsis defineres som livstruende organ dysfunksjon forårsaket av en dysregulert vertsrespons på infeksjon (Singer et al., 2016). I Norge er den årlige insidensen av sykehuskrevende sepsis beregnet til 140 per 100 000 innbyggere, med en letalitet på 19,4 %. Sepsis er årsak til rundt 13 % av dødsfall i norske sykehus (Knoop et al., 2017). Risikoen for sepsis stiger med økende alder (Knoop et al., 2017; Nevriere, 2022b). Andre risikofaktorer er diabetes, kreft, kronisk organsvikt, overvekt, immunsuppresjon og nylige sykehusinnleggelser (NAEMT, 2021, s. 507; Nevriere, 2022b).

Sepsis innebærer at kroppens normale respons på infeksjon kommer ut av kontroll og skader organer og vev også utenfor infeksjonsstedet (Kvale, 2022, s. 62-63; Nevriere, 2022a). Vanlige utgangspunkt er infeksjon i luftveier, urinveier, hud og bløtvev, og abdomen (NAEMT, 2021, s. 505; Nygård et al., 2014). Patofysiologien er kompleks, og involverer både effekter av mikroorganismene selv, overdrevent utslipp av proinflammatoriske mediatorer, samt aktivering av komplement- og koagulasjonssystemet (Nevriere, 2022a). Sepsis kan utvikle seg til septisk sjokk, hvor vasodilatasjon og kapillær væskelekkasje fører til hypoperfusjon og global iskemi (Kvale, 2022, s. 64-65). Septisk sjokk er assosiert med en letalitet på over 40 % (Singer et al., 2016). Til sammen fører sepsis til celledskade og organ dysfunksjon, som kan gi svikt i både nyrer, hjertet, lunger, koagulasjonssystemet, fordøyelsessystemet og sentralnervesystemet (Nevriere, 2022a). Dødeligheten øker med graden av organsvikt (Knoop et al., 2017, s. 4; NAEMT, 2021, s. 181).

Det finnes flere verktøy for å oppdage sepsis. qSOFA er et enkelt verktøy som benyttes prehospitalt (NAEMT, 2021, s. 504). Andre verktøy er NEWS og SIRS-kriteriene (Kvale, 2022, s. 63). qSOFA har lav sensitivitet, men høy spesifisitet for både diagnostikk av sepsis og prediksjon av letalitet ved sepsis (Serafim et al., 2018; Wang et al., 2022). Det betyr at qSOFA ikke vil fange opp alle sepsispasienter, men at positiv qSOFA gir relativt høy sannsynlighet for sepsis. Det frarådes derimot å benytte qSOFA som eneste screeningverktøy (Evans et al., 2021, s. 1064). SIRS-kriteriene har høy sensitivitet, men lav spesifisitet, og vil derfor identifisere mange sepsispasienter på bekostning av flere falskt positive (Serafim et al., 2018; Wang et al., 2022). NEWS har på sin side både moderat sensitivitet og spesifisitet for prediksjon av letalitet ved sepsis (Wang et al., 2022).

Ettersom alle disse screeningverktøyene er mangelfulle, må diagnostikk av sepsis baseres på en helhetlig vurdering av blant annet sykehistorie, risikofaktorer, kliniske funn og bruk av screeningverktøy (Johannessen, 2023; NAEMT, 2021, s. 504-511; Nevriere, 2022b).

2.2 Behandling av sepsis

Behandlingen av sepsis er todelt, og rettes både mot *årsaken* (infeksjon) og *konsekvensene* (organdysfunksjon) av sepsis. *Surviving Sepsis Campaign* har definert en tiltakspakke som de anbefaler å utføre i løpet av den første timen etter at sepsis er anerkjent. Denne tiltakspakken består av måling av laktat, takning av blodkultur, administrering av bredspektret antibiotika, oppstart av væskebehandling og administrering av vasopressorer ved hypotensjon (Surviving Sepsis Campaign, 2019).

2.2.1 Behandling av organdysfunksjon – støttebehandling

For å kunne diskutere innføringen av antibiotikabehandling prehospitalt er det nødvendig å kjenne til hvordan sepsis behandles i den prehospitalt fasen. Her omtales de mest sentrale initiale behandlingstiltakene som rettes mot å motvirke organdysfunksjon. Disse er primært rettet mot å støtte respirasjon og sirkulasjon.

Det anbefales å gi oksygentilskudd ved behov for å oppnå normoksemi. Respirasjonsstøtte og/eller intubasjon kan være nødvendig for å redusere respirasjonsarbeid og sikre luftveier (NAEMT, 2021, s. 511; Schmidt & Mandel, 2022).

Videre bør en sikre intravenøs, eventuelt intraossøs tilgang (Schmidt & Mandel, 2022; "Sepsis," 2021). Infusjon av krystalloide væsker i bolusdoser er indisert for pasienter med hypoperfusjon eller septisk sjokk (NAEMT, 2021, s. 511; Schmidt & Mandel, 2022). Ved vedvarende hypotensjon til tross for væskebehandling bør det startes behandling med vasopressorer (Schmidt & Mandel, 2022), der noradrenalin er førstevalget (Evans et al., 2021, s. 1069). Dette er avansert behandling som normalt ikke administreres i vanlige bilambulanser.

2.2.2 Behandling av infeksjon – antibiotika

Antibiotika har en sentral rolle i behandlingen av sepsis. Antibiotika kan være bredspektret eller smalspektret avhengig av hvilke bakterier de virker mot. Videre kan antibiotika ha enten baktericid (bakteriedrepende) eller bakteriostatisk (bakterieveksthemmende) effekt (Thoresen, 2020, s. 179). Ved sepsis gis som regel bredspektret, baktericid antibiotika initialt. Valg av

antibiotika styres primært av nasjonale retningslinjer, men bør tilpasses den enkelte pasient og kliniske situasjon (Helsedirektoratet, 2022; Schmidt & Mandel, 2022). I sykehus tar en utgangspunkt i mistenkt infeksjonsfokus ved valg av antibiotika (Helsedirektoratet, 2022). Ved ukjent fokus benyttes gentamicin og benzylpenicillin, eventuelt cefotaksim. Ved septisk sjokk gis primært piperacillin-tazobactam. Andre antibiotika som benyttes ved sepsis er blant annet ampicillin, klindamycin og meropenem (Helsedirektoratet, 2021, 2022).

I følge både nasjonale og internasjonale retningslinjer bør antibiotika gis innen én time ved septisk sjokk eller høy sannsynlighet for sepsis. Ved mulig sepsis uten sjokk anbefales en rask diagnostisk utredning og eventuelt antibiotika innen tre timer (Evans et al., 2021; Helsedirektoratet, 2022). Dette fremholdes som sterke anbefalinger, men evidensen består primært av observasjonsstudier og er derfor av henholdsvis lav og svært lav kvalitet (Evans et al., 2021, s. 1078-1079). Effekten av tidlig antibiotikabehandling er sannsynligvis størst ved septisk sjokk (Evans et al., 2021, s. 1079; Weinberger et al., 2020, s. 111). En mye omtalt studie av Kumar et al. (2006) fant 7,6 % reduksjon i overlevelse per time forsinkelse i antibiotikabehandling etter at hypotensjon oppstod. Senere studier har bekreftet sammenhengen mellom tidlig antibiotikabehandling og økt overlevelse (Ferrer et al., 2009; Liu et al., 2017; Seymour et al., 2017), samt redusert risiko for at sepsis utvikler seg til septisk sjokk (Whiles et al., 2017). Andre studier har ikke funnet en tilsvarende effekt av tidlig antibiotikabehandling (Asner et al., 2021).

Flere metaanalyser har undersøkt sammenhengen mellom tidspunkt for antibiotikabehandling og letalitet. To ulike metaanalyser fant ingen reduksjon i letalitet ved antibiotika innen tre timer fra triage, innen én time fra erkjennelse av septisk sjokk (Sterling et al., 2015), eller innen én time sammenlignet med 1–3 timer (Rothrock et al., 2020). En annen metaanalyse fant derimot signifikant lavere letalitet ved antibiotikabehandling innen én time sammenlignet med etter én time (Johnston et al., 2017). Kontrollgruppen inkluderte imidlertid pasienter som fikk antibiotika etter alt fra én time til over seks timer.

Før oppstart av antibiotikabehandling bør det tilstrebes å ta blodkulturer (Helsedirektoratet, 2022; Schmidt & Mandel, 2022). Dette gjøres for å påvise mikroorganismer i blodet, slik at man senere kan velge adekvat antibiotikabehandling (Myrvang, 2022). Ved takning av blodkultur tappes det venøst blod via for eksempel en «butterflykanyle» i to ulike flasker for henholdsvis aerobe og anaerobe bakterier. I prinsippet kan man tappe blod fra venekanyler,

men disse prøvene blir ofte kontaminert, det vil si forurensset med for eksempel hudbakterier (Oslo Universitetssykehus, 2015).

2.3 Prehospital antibiotikabehandling

2.3.1 Prehospital antibiotikabehandling i kliniske oppslagsverk og retningslinjer

Øverst i kunnskapspyramiden finner vi kliniske oppslagsverk og kunnskapsbaserte retningslinjer, og det anbefales å starte litteratursøk her (Nortvedt et al., 2021, s. 50-51). Jeg har derfor søkt etter prehospital antibiotikabehandling ved sepsis i både nasjonale og internasjonale oppslagsverk.

Legevakthåndboken anbefaler å starte antibiotikabehandling før innleggelse ved over 30 minutter transporttid, samt å ta blodkultur så lenge det ikke forsinker transport ("Sepsis," 2021). *Norsk Elektronisk Legehåndbok* refererer til *Nasjonalt faglig retningslinje for bruk av antibiotika i primærhelsetjenesten*, som også anbefaler å vurdere antibiotikabehandling prehospitalt ved over 30 minutter kjøretid til sykehus (Helsedirektoratet, 2021; Johannessen, 2023). Retningslinjen legger til grunn at over 30 minutters transporttid vil medføre at antibiotika administreres etter at én time er passert, dersom man venter til man ankommer sykehus. *Nasjonalt faglig retningslinje for bruk av antibiotika i sykehus* foreslår å starte antibiotikabehandling prehospitalt ved septisk sjokk og lang transporttid (Helsedirektoratet, 2022).

I følge *BMJ Best Practice*, som refererer til britiske retningslinjer, er administrering av antibiotika før sykehusinnleggelse aktuelt for enkelte sepsispasienter. De anbefaler å starte antibiotikabehandling utenfor sykehus til høyrisiko-pasienter ved sterk mistanke om bakteriell sepsis og transporttid over én time, og til alle pasienter med sepsis med utgangspunkt i sentralnervesystemet (Alexiou & Rau, 2023). Verken *UpToDate* eller *Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock* nevner prehospital antibiotikabehandling spesifikt (Evans et al., 2021; Schmidt & Mandel, 2022).

2.3.2 Prehospital antibiotikabehandling i den norske ambulansetjenesten

Enkelte ambulansetjenester i Norge gir i dag antibiotika. Dette gjelder Finnmarkssykehuset, Universitetssykehuset Nord-Norge (UNN), Nordlandssykehuset, Helgelandssykehuset, Sykehuset Telemark og enkelte ambulansestasjoner i Vestre Viken (vedlegg 4). Samtlige prosedyrer inkluderer takning av blodkultur. I tillegg har også luftambulansetjenesten

antibiotika tilgjengelig. Tabell 2 under viser en oversikt over indikasjoner og hvilke antibiotika som benyttes i de ulike helseforetakene. Utdypende prosedyrer for prehospital antibiotikabehandling fra hvert helseforetak er gjengitt i vedlegg 5.

Tabell 2: Indikasjon for antibiotikabehandling og valg av antibiotika i den norske ambulansetjenesten

Helseforetak	Indikasjon	Antibiotika
Vestre Viken*	Sepsis/alvorlige infeksjoner	Cefotaksim 2 g
Sykehuset Telemark*	Mistanke om sepsis (positiv qSOFA) OG transporttid > én time, klinisk dårlig pasient eller legeordinasjon	Cefotaksim 2 g
Helgelands-sykehuset	Mistanke om sepsis (positiv qSOFA, NEWS \geq 5, risikofaktorer, tegn på organsvikt, klinisk vurdering) OG transporttid > 20 minutter	
	<i>Voksne</i>	Gentamicin 5–7 mg/kg Ampicillin 2 g
	<i>Gravide og ammende</i> <i>Alternativ behandling - voksne</i>	Cefotaksim 2 g
Nordlands-sykehuset*	Mistanke om sepsis (mistenkt infeksjon + positiv qSOFA, rød triage eller immunsvikt) OG transporttid > én time	
	<i>Voksne</i>	Gentamicin 320 mg Ampicillin 2 g
	<i>Gravide og ammende</i> <i>Alternativ behandling - voksne</i>	Ceftriakson 2 g
	Spesiell mistanke om meningitt	Benzylpenicillin 3 g
UNN	Mistanke om sepsis (mistenkt infeksjon + positiv qSOFA/SIRS, risikofaktorer, tegn på organsvikt, klinisk vurdering) OG transporttid > 15 minutter	
	<i>Luftveier/ukjent fokus</i>	Gentamicin 5–7 mg/kg Benzylpenicillin 3 g
	<i>Urinveier</i>	Gentamicin 5–7 mg/kg Ampicillin 2 g
	<i>Annen antibiotika kontraindisert</i>	Cefotaksim 2 g
Finnmarks-sykehuset	Mistanke om sepsis (mistenkt infeksjon + positiv qSOFA/SIRS, risikofaktorer, tegn på organsvikt, klinisk vurdering) OG transporttid > 20 minutter	Cefotaksim 2 g

* Ordineres av lege

2.3.3 *Sammenheng mellom avstand til sykehus og prehospital antibiotika*

Grunnlaget for å gi antibiotikabehandling prehospitalt er sterkere jo lengre man befinner seg fra sykehus (se kapittel 2.2.2 og 2.3.1). For å vurdere innføringen av prehospital antibiotikabehandling i Norge er det derfor relevant å undersøke hvordan befolkningen er bosatt i forhold til nærmeste sykehus, og hvordan avstand til sykehus samsvarer med tilgangen på prehospital antibiotikabehandling i dag.

For å undersøke denne sammenhengen benyttet jeg statistikk fra Statistisk sentralbyrå. Først hentet jeg ut befolkningstall fra 2019 for hver kommune (Statistisk sentralbyrå, 2022), og delte inn kommunene etter helseforetak. Deretter hentet jeg ut gjennomsnittlig kjøretid til nærmeste akuttmottak for hver kommune (Statistisk sentralbyrå, 2019). Pasienter med mistenkt sepsis vil som regel transporteres under utrykning. For å finne reell transporttid gikk jeg ut fra en tidsbesparelse på 35 % ved utrykningskjøring (Ho & Casey, 1998; Ho & Lindquist, 2001).

Tabell 3 på neste side viser fordelingen av befolkningen etter transporttid til sykehus innenfor hvert helseforetak. Helseforetak med prehospital antibiotikabehandling er uthevet med grønt. Vi ser at majoriteten av befolkningen bor under 30 minutters transporttid fra sykehus. 13 % av Norges befolkning har tilgang på prehospital antibiotikabehandling gjennom nærmeste bilambulansetjeneste. Denne delen av befolkningen har betydelig lenger gjennomsnittlig transporttid til sykehus (69 minutter) enn resten av befolkningen (32 minutter). Den største andelen av befolkningen bosatt over 30 minutter fra nærmeste akuttmottak er i Helse Nord.

Tabell 3: Fordeling av befolkning etter transporttid til akuttmottak, ordnet etter helseforetak (Statistisk sentralbyrå, 2019, 2022)

Helseforetak	Beregnet transporttid til akuttmottak			
	< 30 min	30–45 min	45–60 min	> 60 min
Sykehuset Østfold	91 %	9 %	0 %	0 %
Oslo Universitetssykehus	98 %	2 %	0 %	0 %
Sykehuset Innlandet	78 %	9 %	4 %	9 %
Vestre Viken	90 %	3 %	2 %	5 %
Sykehuset Vestfold	100 %	0 %	0 %	0 %
Sykehuset Telemark	80 %	10 %	5 %	5 %
Sørlandet sykehus	84 %	14 %	0 %	1 %
Helse Stavanger	91 %	5 %	4 %	1 %
Helse Fonna	80 %	8 %	10 %	2 %
Helse Bergen	92 %	3 %	5 %	0 %
Helse Førde	47 %	39 %	9 %	4 %
Helse Møre og Romsdal	75 %	13 %	8 %	4 %
St. Olavs hospital	79 %	5 %	8 %	8 %
Helse Nord-Trøndelag	90 %	5 %	5 %	0 %
Helgelandssykehuset	72 %	8 %	0 %	20 %
Nordlandssykehuset	60 %	8 %	18 %	14 %
UNN	67 %	2 %	8 %	24 %
Finnmarkssykehuset	29 %	0 %	0 %	71 %

3 METODE

3.1 Valg av metode

Jeg har valgt systematisk litteraturstudie som metode. En litteraturstudie er en metode der man belyser en problemstilling gjennom å benytte eksisterende forskningslitteratur (Aveyard, 2014, s. 2). At litteraturstudien er systematisk betyr at litteratursøk, utvelgelse av artikler, uthenting av data, analyse og vurdering av studiene følger en forhåndsdefinert og rigid fremgangsmåte (Aveyard, 2014, s. 10-11). Dette reduserer risikoen for systematiske skjevheter (Chandler et al., 2022).

Å gjennomføre et selvstendig forskningsprosjekt ville vært for omfattende for denne bacheloroppgaven. En litteraturstudie er derimot mindre ressurskrevende å gjennomføre, og slike kunnskapsoversikter ligger over enkeltstudier på kunnskapspyramiden (Nortvedt et al., 2021, s. 48). Dermed kan vi i utgangspunktet ha større tillit til konklusjonene til en systematisk litteraturstudie enn til en enkeltstudie. Dette er bakgrunnen for valget av denne metoden.

Metoden tar utgangspunkt i pensumlitteratur; *Metode og oppgaveskriving* (Dalland, 2020), *Bacheloroppgaven i sykepleie* (Grønseth & Jerpseth, 2019) og *Jobb kunnskapsbasert!* (Nortvedt et al., 2021), med hovedvekt på de to sistnevnte. Jeg har også latt meg inspirere av FHI's og Cochranes retningslinjer for systematiske oversikter (Folkehelseinstituttet, 2018; Higgins et al., 2022).

Problemstillingen innebærer en vurdering av prehospital antibiotikabehandling som behandlingsmetode. Kjernes spørsmålet er dermed knyttet til effekten av et tiltak (Nortvedt et al., 2021, s. 34). Denne effekten er målbar, og metodene i studiene jeg har inkludert er derfor kvantitativt orientert (Dalland, 2020, s. 54).

3.2 Forberedelser til litteratursøk

3.2.1 PICO-skjema

For å omformulere problemstillingen til en søkestrategi benyttet jeg et PICO-skjema. PICO står for *patient*, *intervention*, *comparison* og *outcome*, og disse skjemaene benyttes for å strukturere forskningsspørsmål (Nortvedt et al., 2021, s. 37).

Populasjonen jeg er interessert i er voksne pasienter med mistenkt eller bekreftet sepsis. Både intervensjonen og sammenligningen består av antibiotikabehandling og takning av blodkultur, men på ulike tidspunkter og steder i behandlingsforløpet. Det anbefales å ta blodkultur før antibiotikabehandling startes, og dette må derfor sees på som en integrert del av intervensjonen. Videre er jeg interessert i en rekke ulike utfallsmål for å kunne gjøre en helhetlig vurdering av prehospital antibiotikabehandling som behandlingsmetode. Listen over utfallsmål er ikke uttømmende.

Tabell 4: PICO-skjema

Patient (Populasjon)	Voksne pasienter (> 18 år) med mistenkt eller bekreftet sepsis
Intervention (Intervensjon)	Prehospital antibiotikabehandling og takning av blodkultur
Comparison (Sammenligning)	Standard prehospital behandling Antibiotikabehandling og takning av blodkultur etter ankomst sykehus
Outcome (Utfall)	Letalitet Morbiditet (f.eks. varighet på sykehusopphold, intensivinnleggelser, grad av organsvikt) Gjennomførbarhet (f.eks. kontaminerte blodkulturer, korrekt diagnostikk, etterlevelse av prosedyre) Bivirkninger og uønskede hendelser Kostnader

3.2.2 Valg av databaser

Jeg valgte å gjennomføre litteratursøk i PubMed, CENTRAL (Cochrane Central Register of Controlled Trials) og CINAHL (Cumulative Index to Nursing and Allied Health), samt siteringssøk i Google Scholar. For å finne aktuelle databaser tok jeg utgangspunkt i oversikten til Nortvedt et al. (2021, s. 62-63), samt hvilke databaser som var tilgjengelig gjennom Universitetsbiblioteket i Stavanger. PubMed er gratisversjonen av MEDLINE, som er en generell medisinsk database med tilgang til svært mange artikler og tidsskrifter (Nortvedt et al., 2021, s. 62). CENTRAL er verdens største register over kontrollerte studier, med hovedvekt på effektstudier (Nortvedt et al., 2021, s. 63). Ettersom problemstillingen innebærer et effektspørsmål anses denne databasen som særlig relevant.

Cochrane oppgir MEDLINE, CENTRAL og Embase som de viktigste databasene for litteratursøk til systematiske oversikter (Lefebvre et al., 2022, avsn. 4.3.1.1). I utgangspunktet ønsket jeg å benytte disse tre databasene, men Embase var ikke tilgjengelig via Universitetsbiblioteket i Stavanger. Jeg valgte i stedet å benytte CINAHL. CINAHL er en database som i hovedsak dekker sykepleie, ergoterapi og fysioterapi. Likevel dekker den også andre helsefagområder, og den har tilgang til et svært stort antall artikler (Nortvedt et al., 2021, s. 62). CINAHL anses derfor som en relevant database å foreta litteratursøk i.

3.2.3 Valg av søkeord

Søkestrategien ble utformet med utgangspunkt i PICO-skjemaet (tabell 4). I følge Nortvedt et al. (2021, s. 42) er det ikke nødvendig å benytte alle PICO-elementene i litteratursøket. I dette tilfellet er sammenligningen standard behandling. Videre er jeg interessert i mange ulike utfallsmål. Derfor valgte jeg å ekskludere sammenligning og utfall fra søkestrengen. Søkestrengen inkluderte dermed kun populasjon (sepsispasienter) og intervensjon (prehospital antibiotikabehandling).

I søket benyttet jeg en kombinasjon av tekst- og emneord. For å finne paramedisinsk forskning benyttet jeg søkeord fra artikkelen til Olaussen et al. (2017). Andre tekstord ble hentet fra relevant litteratur referert i teorikapitlet. PubMed og CENTRAL benytter Medical Subject Headings (MeSH) som emneord, mens CINAHL benytter emneordsystemet Cinahl Subject Headings (Thidemann, 2019, s. 86).

Tabell 5 under viser tekst- og emneordene jeg benyttet i litteratursøket. Innenfor hver kolonne ble søkeordene kombinert med OR, og de tre gruppene av søkeord ble kombinert med AND.

Tabell 5: Søkestrategi og valg av søkeord

	Populasjon		Intervensjon		
Tekstord	Sepsis Septic	AND	Prehospital Pre-hospital Out of hospital Out-of-hospital Paramedic* Emergency medical technician* EMT Ambulance* Emergency medical services EMS	AND	Antibiotic* Antimicrob* Anti-microb* Antibact* Anti-bact* Blood culture*
Emneord (MeSH)	Sepsis		Paramedicine Paramedics Emergency Medical Technicians Ambulances		Anti-Bacterial Agents Blood Culture
Emneord (CINAHL Subject Headings)	Sepsis		Prehospital Care Emergency Medical Technicians Ambulances		Antibiotics Blood Culture

*Trunkeringstegn

3.2.4 Inklusjon- og eksklusjonskriterier

Tabell 6 under viser inklusjon- og eksklusjonskriteriene jeg benyttet i utvelgelsen av artikler.

Tabell 6: Inklusjon- og eksklusjonskriterier

	Inklusjon	Eksklusjon
Populasjon	Voksne (> 18 år) pasienter med mistenkt eller bekreftet sepsis	Barn (< 18 år)
Intervensjon	Prehospital antibiotikabehandling og/eller takning av blodkultur	
Sammenligning	For studier med kontrollgruppe: <ul style="list-style-type: none"> • Standard prehospital behandling • Antibiotikabehandling og/eller takning av blodkultur etter ankomst sykehus 	Ulike typer antibiotika
Studiedesign	Randomiserte kontrollerte studier Observasjonsstudier	Systematiske oversikter/sekundærstudier Kvalitative studier Kasusstudier Studieprotokoller Fagartikler Brev, kommentarer, konferansesammendrag
År	Fra og med 2016	Før 2016
Språk	Engelsk, norsk, svensk og dansk	Andre språk
Land	Europa, USA, Canada, Australia, New Zealand	Ikke-vestlige land
Vurdering	Fagfellevurdert	Ikke fagfellevurdert
Tilgjengelighet	Tilgjengelig i fulltekst	
Etikk	Godkjent av etiske komiteer	Ikke gjennomført i tråd med forskningsetiske retningslinjer/lovgivning Omtaler ikke etiske overveielser

Kriteriene for populasjon, intervensjon og sammenligning springer ut fra PICO-skjemaet (tabell 4). Som nevnt er jeg interessert i flere utfallsmål for å kunne svare på problemstillingen. For å unngå å ekskludere interessante artikler valgte jeg derfor å ikke definere konkrete utfallsmål som seleksjonskriterier, i tråd med Cochranes retningslinjer (McKenzie et al., 2022).

Problemstillingen innebærer et effektspørsmål. Det er i hovedsak to ulike forskningsmetoder for å vurdere effekten av et behandlingstiltak; observasjonsstudier og randomiserte kontrollerte studier. Observasjonsstudier er en samlebetegnelse på ulike studiedesign som kan benyttes for å undersøke hvordan en eksponering påvirker en populasjon. Slike observasjonsstudier kan for eksempel være kohort- eller kasus-kontroll-studier (Gulseth et al., 2019). Disse studiene vil imidlertid være utsatt for systematiske skjevheter, slik som seleksjonsskjevhet og forvekslingsfaktorer (Nortvedt et al., 2021, s. 132-133). Randomiserte kontrollerte studier reduserer risikoen for slike metodiske feil ved at utvalget deles inn i tilfeldige grupper som tildeles ulike intervensjoner. Deretter sammenligner man gruppene etter konkrete utfallsmål. Dette regnes som den beste metoden for å vurdere effekten av behandlingstiltak (Nortvedt et al., 2021, s. 115-117).

Jeg valgte å ekskludere systematiske oversikter, til tross for at systematiske oversikter ligger høyere på kunnskapspyramiden enn enkeltstudier (Nortvedt et al., 2021, s. 53). Denne litteraturstudien innebærer imidlertid en form for systematisk litteraturgjennomgang i seg selv. I tillegg ville eventuelle systematiske oversikter sannsynligvis vært basert på flere av de andre studiene jeg har inkludert. Derfor valgte jeg å begrense meg til primærstudier, på samme måte som Cochranes systematiske oversikter (McKenzie et al., 2022, avsn. 3.3).

Jeg inkluderte kun nyere forskning fra og med 2016 på bakgrunn av endringen av sepsisdefinisjonen dette året (Singer et al., 2016). For å sikre en viss overførbarhet til norske forhold inkluderte jeg kun studier fra vestlige land. Videre ekskluderte jeg artikler på språk jeg ikke behersker selv. Jeg inkluderte kun fagfellevurderte forskningsartikler for å sikre en viss kvalitet på studiene (se kapittel 3.5). I tillegg inkluderte jeg kun studier gjennomført i tråd med forskningsetiske retningslinjer (se kapittel 3.6).

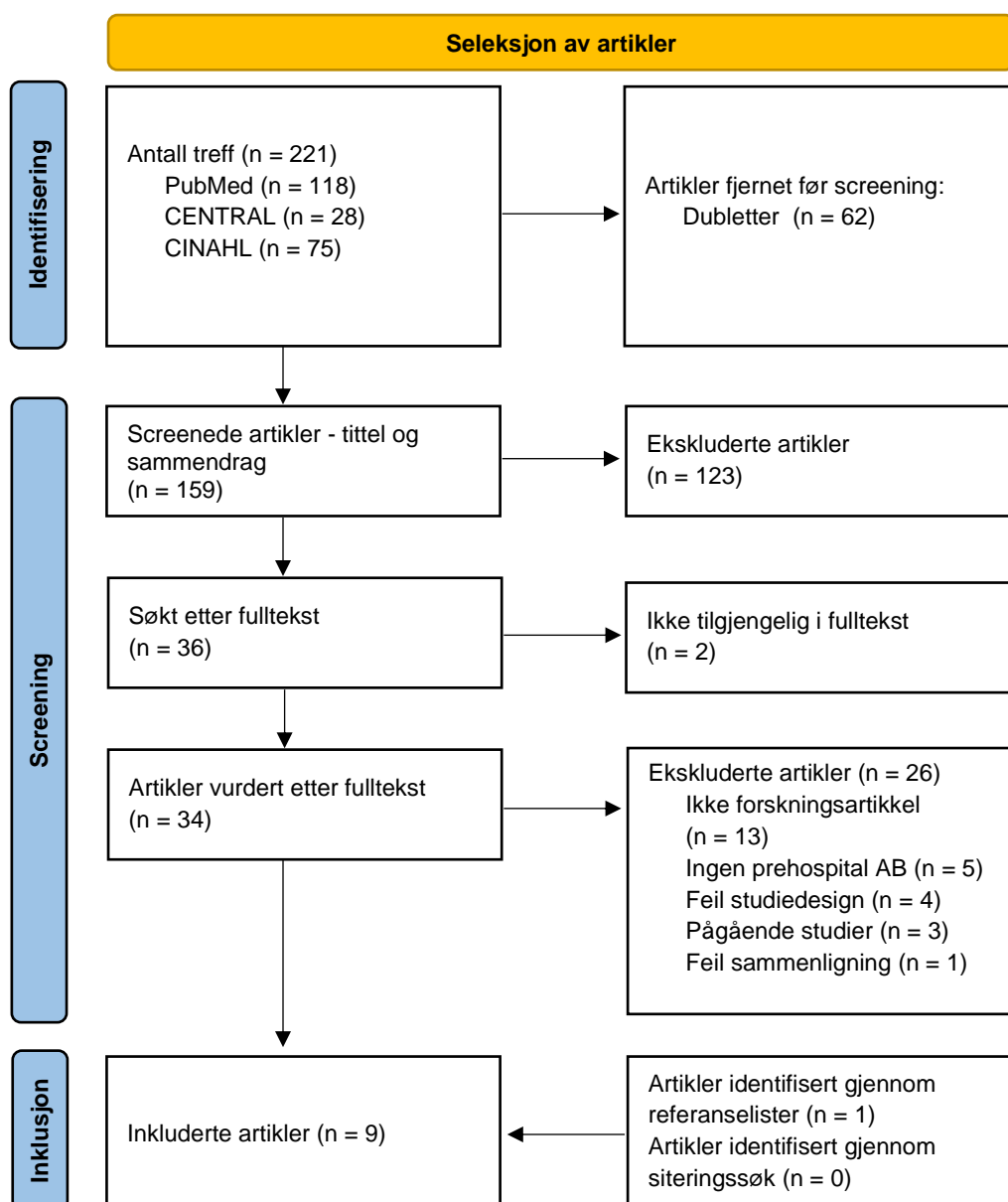
3.3 Gjennomføring av litteratursøk

Litteratursøket ble gjennomført 22. mars 2023. Detaljert søkelogg er oppgitt i vedlegg 1. Artiklene fra litteratursøket ble eksportert til referanseverktøyet *EndNote*, hvor jeg fjernet dubletter manuelt. Deretter overførte jeg artiklene til *Rayyan*, et verktøy for utvelgelse av artikler for systematiske oversikter (Ouzzani et al., 2016). Artiklene ble screenet opp mot inklusjon- og eksklusjonskriteriene (se kapittel 3.2.4), og irrelevante artikler ble fjernet. Først ble artiklene screenet etter tittel og sammendrag, deretter etter fulltekst.

Videre screenet jeg de inkluderte artiklenes referanseliste og gjennomførte siteringssøk i Google Scholar, som innebærer å søke etter artikler som har sitert de inkluderte artiklene (Nortvedt et al., 2021, s. 63). Ettersom forskningsartikler ofte refererer til tilsvarende studier, var det muligheter for å finne relevante forskningsartikler ved å benytte disse søkemetodene i tillegg (Folkehelseinstituttet, 2018, s. 30).

Figur 1 på neste side viser en oversikt over seleksjonsprosessen.

Figur 1: Litteratursøk og seleksjon av artikler



Figuren er hentet fra *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)* (Page et al., 2021)

3.4 Uthenting og analyse av data

Først leste jeg gjennom de inkluderte artiklene for å få oversikt over disse. Data fra studiene ble deretter hentet ut manuelt ved å benytte forhåndslagde litteraturmatiser (Aveyard, 2014, s. 143-144; Grønseth & Jerpseth, 2019, s. 94). Jeg benyttet narrativ syntese for å sammenfatte resultatene. Dette innebærer en beskrivelse av de samlede resultatene på tvers av ulike utfallsmål, uten en kvantitativ metaanalyse (Folkehelseinstituttet, 2018, s. 46). Valget av utfallsmål tok utgangspunkt i PICO-skjemaet (tabell 4), samt hvilke utfallsmål som ble rapportert i de inkluderte studiene. Resultatene på tvers av studiene ble deretter sammenstilt og gruppert etter disse utfallsmålene (Aveyard, 2014, s. 144-153).

3.5 Kvalitetsvurdering

3.5.1 Verktøy for kvalitetsvurdering

En vurdering av kvaliteten på studiene innebærer en vurdering av både intern og ekstern validitet. Den interne validiteten uttrykker i hvilken grad et sett resultater viser det de er ment å vise og er knyttet til studiens metodiske kvalitet, mens den eksterne validiteten omhandler resultatenes generaliserbarhet (Dahlum, 2021; Nortvedt et al., 2021, s. 213).

For å vurdere de inkluderte studienes kvalitet benyttet jeg sjekklister fra Helsebiblioteket (2021). Jeg benyttet sjekklister for randomiserte kontrollerte studier og kohortstudier avhengig av studiedesign. Disse sjekklisene samsvarer med sjekklisene til Critical Appraisal Skills Programme (u. å.), og belyser både studienes metodiske kvalitet (intern validitet) og resultatenes overførbarhet (ekstern validitet). Tre av studiene hadde ingen kontrollgruppe, og for disse var det ingen sjekklister som egnet seg. For å vurdere kvaliteten på disse studiene benyttet jeg de fem overordnede spørsmålene for kritisk vurdering av forskningsartikler (Helsebiblioteket, 2021).

For å sikre en minimumskvalitet på studiene, inkluderte jeg kun forskningsartikler publisert i fagfelleverderte tidsskrifter. Dette innebærer at artikkelen i forkant av publisering er kvalitetssikret av eksperter på det aktuelle fagfeltet eller metoden (Nortvedt et al., 2021, s. 200).

3.5.2 Kvalitetsvurdering av inkluderte studier

Ni forskningsartikler ble inkludert i litteraturstudien; én randomisert kontrollert studie, fem observasjonsstudier og tre pilotstudier. Utfylte sjekklister for hver av studiene er oppgitt i vedlegg 3. I tabell 7 på neste side gis en kort oppsummering av vurderingen av studienes kvalitet. Kvaliteten graderes fra lav–moderat–høy basert på en helhetlig vurdering av både intern og ekstern validitet.

Tabell 7: Kvalitetsvurdering av inkluderte studier

Studie	Studiedesign	Kvalitet	Kommentar
Alam et al. (2018)	Randomisert kontrollert studie	HØY	Godt utført RCT, som er den mest egnede metoden for å vurdere effekten av et behandlingstiltak. Stort utvalg og god overførbarhet til norske forhold. Trekkes noe for mangel på blinding og avvik fra randomisering underveis.
Chippendale et al. (2018)	Prospektiv pilotstudie	MODERAT	Pilotstudie med relevant problemstilling. Metoden er adekvat med tanke på studiens hensikt. Lite antall paramedisinere og pasienter, og paramedisinerne ble rekruttert frivillig som gir risiko for seleksjonsskjevhet. Likevel relativt overførbar til Norge.
Cunningham et al. (2022)	Retrospektiv/prospektiv pilotstudie	LAV	Pilotstudie med lite utvalg og høy risiko for systematiske skjevheter. Begrenset overførbarhet til Norge.
Jones et al. (2021)	Randomisert pilotstudie	MODERAT	Designet som en RCT, men ikke egnet for å si noe om pasientrelaterte utfall grunnet lite utvalg. Bedre egnet til å vurdere gjennomførbarhet. Anses som overførbar til norske forhold, men trekkes for at paramedisinere ble rekruttert frivillig.
Jouffroy et al. (2021)	Retrospektiv observasjonsstudie	MODERAT	Godt utført observasjonsstudie som tar hensyn til forvekslingsfaktorer i analysen. Fortsatt risiko for at ikke-identifiserte forvekslingsfaktorer påvirker resultatet. Begrenset overførbarhet til Norge grunnet legebemannet ambulanse og andre demografiske/organisatoriske forhold.
Jouffroy et al. (2022)	Retrospektiv observasjonsstudie	MODERAT	Godt utført observasjonsstudie som tar hensyn til forvekslingsfaktorer i analysen. Fortsatt risiko for at ikke-identifiserte forvekslingsfaktorer påvirker resultatet. Intervensjonen er sammensatt, som gjør

			det vanskelig å vurdere effekten av antibiotika alene. Begrenset overførbarhet til Norge grunnet legebemannet ambulans og andre demografiske/organisatoriske forhold. Også rapporteringsskjevhet trekker ned.
Martel et al. (2020)	Retrospektiv observasjonsstudie	LAV	Observasjonsstudie med lite utvalg og høy risiko for systematiske skjevheter, både i form av seleksjonsskjevhet og forvekslingsfaktorer som ikke hensyntas i analysen. Studien er utført i USA, og overførbarheten til Norge anses som begrenset.
Mikkelsen et al. (2021)	Retrospektiv registerbasert studie	MODERAT	Relevant og metodisk godt utført studie med tanke på studiens hensikt. Lite utvalg. Studien er utført i Danmark, og populasjonen er sannsynligvis overførbar til Norge. Overførbarheten til den norske bilambulansetjenesten reduseres av at studien kun inkluderer anestesilegebemannede akuttbiler.
Walchok et al. (2017)	Retrospektiv pasientserie	MODERAT	Relevant problemstilling. Metoden er velegnet for studiens hensikt, som er å vurdere gjennomførbarhet. Trekkes for uklar overførbarhet til den norske ambulansetjenesten.

RCT: Randomisert kontrollert studie

3.6 Forskningsetiske overveielser

Medisinsk forskning er underlagt etiske retningslinjer og lovgivning. I Norge gjelder helseforskningsloven (2008). Verdens legeforening har utgitt Helsinkideklarasjonen, som er et sett med forskningsetiske retningslinjer som er styrende for medisinsk forskning verden over (Førde, 2014). Overordnede prinsipper er respekt for enkeltmennesket, rettferdighet, integritet, samt å tilstrebe gode konsekvenser (Grønseth & Jerpseth, 2019, s. 90-91). I henhold til helseforskningsloven (2008) skal all deltakelse i forskningsprosjekter være basert på et informert samtykke (§ 13), forskningen skal utøves og organiseres forsvarlig (§ 5), og

personvernet skal ivaretas (§ 32). Videre skal alle forskningsprosjekter forhåndsgodkjennes av den regionale komiteen for medisinsk og helsefaglig forskning (§ 9).

Dette prosjektet innebærer ingen selvstendig forskning, og er derfor ikke underlagt helseforskningsloven. For å unngå å bryte med gjeldende etiske prinsipper inkluderte jeg kun studier som er godkjent av etiske komiteer. Forskningsartikler som ikke omtalte etiske overveielser, eller som på annen måte brøt med Helsinkideklarasjonen, helseforskningsloven eller andre etiske retningslinjer, ville ekskluderes fra litteraturstudien. Ingen studier ble imidlertid ekskludert på bakgrunn av etiske hensyn.

4 RESULTATER

Tabell 8 viser en forenklet litteraturmatrise med oversikt over de inkluderte studiene. Fullstendige litteraturmatriser er oppgitt i vedlegg 2. Videre vil jeg gi en beskrivelse av resultatene på tvers av studiene, gruppert etter følgende utfallsmål; tid før antibiotikabehandling, letalitet og morbiditet, bivirkninger, gjennomførbarhet og kostnader.

Tabell 8: Forenklet litteraturmatrise

Studie	Studiedesign og utvalg	Intervensjon og sammenligning	Hovedfunn
Alam et al. (2018)	Randomisert kontrollert studie Pasienter med mistenkt sepsis (n = 2672)	Prehospital AB og blodkultur vs. standard behandling	Reduksjon i TFA og færre reinnleggelser. Ingen forskjell i letalitet eller morbiditet.
Chippendale et al. (2018)	Prospektiv pilotstudie Pasienter med mistenkt «red flag sepsis» (n = 113)	Prehospital takning av blodkultur og administrering av AB	Andelen kontaminerte blodkulturer var tilsvarende inhospitalt (7,1 %). 95 % av pasientene fikk bekreftet infeksjon. AB gitt til 80 % av inkluderte pasienter.
Cunningham et al. (2022)	Retrospektiv/prospektiv observasjonsstudie (pilotstudie) Pasienter med mistenkt alvorlig sepsis (n = 63)	Prehospital AB og blodkultur vs. standard behandling	Redusert TFA. Blodkultur tatt av 93 % av inkluderte pasienter. Få kontaminerte blodkulturer. AB gitt til 96 % av pasienter med indikasjon. Ingen bivirkninger.
Jones et al. (2021)	Randomisert pilotstudie Pasienter med mistenkt «red flag sepsis» (n = 118)	Prehospital AB og blodkultur vs. standard behandling	79 % av inkluderte pasienter hadde sepsis/infeksjon. Lav kontamineringsrate på blodkulturer. Ingen alvorlige uønskede hendelser. Kostnader: 92 £ per pasient.

Jouffroy et al. (2021)	Retrospektiv observasjonsstudie Pasienter med septisk sjokk (n = 308)	Prehospital AB vs. ingen prehospital AB	Prehospital AB er assosiert med signifikant lavere 30-dagersletalitet
Jouffroy et al. (2022)	Retrospektiv observasjonsstudie Pasienter med septisk sjokk (n = 354)	Fullført tiltakspakke (AB + væskebehandling) vs. deler av/ingen tiltakspakke	Fullført tiltakspakke er assosiert med signifikant lavere 30-dagersletalitet
Martel et al. (2020)	Retrospektiv observasjonsstudie Pasienter med mistenkt sepsis (n = 345)	Prehospital AB og blodkultur vs. AB og blodkultur etter ankomst sykehus	Prehospital AB er assosiert med signifikant lavere inhospital letalitet og færre dager på intensivavdeling.
Mikkelsen et al. (2021)	Retrospektiv registerbasert studie Pasienter som mottok AB prehospitalt (n = 113)	Prehospital takning av blodkultur og administrering av AB	Blodkulturer hadde noe høy kontamineringsrate (8,4 %). Av de som fikk antibiotika prehospitalt hadde 72 % sepsis eller annen alvorlig infeksjon.
Walchok et al. (2017)	Retrospektiv pasientserie Pasienter med mistenkt sepsis (n = 1185)	Prehospital takning av blodkultur og administrering av AB	Prehospitalt blodkulturer hadde kontamineringsrate på 5 %. 74 % av inkluderte pasienter hadde sepsis, men AB ble gitt inhospitalt til 94 %. Ingen bivirkninger.

AB: Antibiotika

TFA: Tid før antibiotikabehandling

4.1 Tid før antibiotikabehandling

To studier rapporterte reduksjon i median tid før antibiotikabehandling. I studien til Alam et al. (2018) fikk pasienter i intervensjonsgruppen antibiotika 26 minutter før ankomst sykehus, sammenlignet med 70 minutter etter ankomst i kontrollgruppen, en tidsbesparelse på 96 minutter. Cunningham et al. (2022) fant en tidsbesparelse på 103 minutter ved å gi antibiotika prehospitalt. Tiden fra varsling til oppstart av antibiotikabehandling var 38 minutter for gruppen med prehospital antibiotikabehandling og 141 minutter for gruppen med inhospital antibiotikabehandling.

4.2 Letalitet og morbiditet

To studier rapporterte letalitet, mens fire studier rapporterte både letalitet og ulike utfallsmål som beskriver morbiditet. To av de fire sistnevnte studiene var pilotstudier (Cunningham et al., 2022; Jones et al., 2021). Disse var ikke designet for å kunne vise noen forskjell i letalitet eller morbiditet, og ble derfor ikke inkludert i analysen av disse utfallsmålene.

Den randomiserte kontrollerte studien til Alam et al. (2018) fant ingen reduksjon i verken inhospital, 28- eller 90-dagersletalitet ved prehospital antibiotikabehandling. Det ble heller ikke observert noen forskjell i letalitet ved undergruppeanalyser (alder < 65 eller > 65 år, qSOFA < 2 eller ≥ 2 , NEWS < 5 eller ≥ 5 , systolisk blodtrykk ≤ 100 eller > 100 mmHg, eller ulike alvorlighetsgrader av sepsis (sepsis, alvorlig sepsis og septisk sjokk)). Det sees en antydning til lavere letalitet hos pasienter under 65 år som fikk prehospital antibiotikabehandling, men forskjellen var ikke statistisk signifikant ($p = 0,10$).

Observasjonsstudiene til Jouffroy et al. (2022; 2021) fant at både prehospital antibiotikabehandling alene og prehospital antibiotikabehandling i kombinasjon med væskebehandling var assosiert med signifikant lavere 30-dagersletalitet hos pasienter med septisk sjokk. Utvalget i disse to studiene hadde stor grad av overlapp og må derfor sees under ett. Også observasjonsstudien til Martel et al. (2020) fant lavere letalitet i gruppen som fikk prehospital antibiotikabehandling.

Både Alam et al. (2018) og Martel et al. (2020) rapporterte utfallsmål som beskriver morbiditet. Alam et al. (2018) fant ingen forskjell i antall intensivinnleggelser eller varighet på intensiv- eller sykehusopphold. Det ble imidlertid observert signifikant færre reinnleggelser etter 28 dager i intervensjonsgruppen. I studien til Martel et al. (2020) ble det

observert kortere intensivopphold og mindre bruk av blodprodukter i gruppen som fikk antibiotika prehospitalt. Det var ingen forskjell i antall dager på sykehus, antall dager på respirator eller bruk av vasopressorer.

4.3 Bivirkninger

Fem studier omtalte forekomsten av bivirkninger. Verken Cunningham et al. (2022), Jones et al. (2021), Jouffroy et al. (2022) eller Walchok et al. (2017) observerte noen bivirkninger knyttet til antibiotikabehandling prehospitalt, primært allergiske reaksjoner eller anafylaksi. Jones et al. (2021) fant heller ingen *clostridium difficile*-infeksjoner, eller ekstravasering, infeksjon eller vaskulær skade på administrasjonsstedet. I studien til Alam et al. (2018) ble det registrert sju tilfeller av milde allergiske reaksjoner, hvor ingen med sikkerhet kunne knyttes til administrasjon av antibiotika.

4.4 Gjennomførbarhet

4.4.1 Tidsbruk

Fire studier omtalte tidsbruk knyttet til prehospital takning av blodkultur og administrering av antibiotika. I studien til Cunningham et al. (2022) økte den gjennomsnittlige prehospital tiden med 11 minutter (fra 27 til 38 minutter) etter innføringen av prehospital antibiotikabehandling. Jones et al. (2021) observerte 19 minutter lengre oppdragstid (tid fra varsling til ankomst sykehus) i gruppen som fikk antibiotika prehospitalt (136 minutter vs. 155 minutter). Alam et al. (2018) målte ikke tidsbruk, men de refererer til sin egen pilotstudie hvor de observerte at prosedyren med takning av blodkultur og administrering av antibiotika tok rundt 5–7 minutter. Jouffroy et al. (2021) observerte ingen forskjell i prehospital tidsbruk.

4.4.2 Korrekt diagnostikk og indikasjon for antibiotika

Sju studier omtalte graden av korrekt diagnostikk av sepsis, eller hvorvidt antibiotika ble gitt på rett indikasjon. I studien til Alam et al. (2018) fikk 99 % av de inkluderte pasientene diagnostisert sepsis inhospitalt. 91 % i intervensjonsgruppen fikk videre antibiotikabehandling etter ankomst sykehus, som indikerer at antibiotika ble gitt på rett indikasjon prehospitalt. I studien til Chippendale et al. (2018) fikk 95 % av de inkluderte pasientene bekreftet infeksjon inhospitalt. I studien til Cunningham et al. (2022) fikk 97 % av pasientene som fikk antibiotikabehandling prehospitalt videreført dette etter ankomst sykehus. 10 % av pasientene hadde ikke-infeksiøse diagnoser.

I studien til Jones et al. (2021) fikk 79 % av pasientene registrert sepsis eller sannsynlig bakteriell infeksjon i akuttmottak. Av disse hadde 57 % sepsis. 13 av 159 kvalifiserte pasienter hadde sepsis uten at de ble identifisert. I studien til Martel et al. (2020) fikk 85 % av studiekohorten diagnostisert sepsis inhospitalt. I studien til Walchok et al. (2017) hadde 74 % av inkluderte pasienter sepsis. Sepsisbehandling ble imidlertid videreført i akuttmottaket for 94 % av pasientene. Mikkelsen et al. (2021) fant at blant pasienter som fikk prehospital antibiotikabehandling hadde 36 % sepsis, 36 % andre alvorlige infeksjoner og 24 % ikke-infeksiøse diagnoser.

I de seks førstnevnte studiene ble pasientene diagnostisert av ambulanspersonell basert på ulike screeningverktøy, mens i studien til Mikkelsen et al. (2021) ble tentative diagnoser stilt av anestesileger basert på kliniske vurderinger. I studien til Alam et al. (2018) ble imidlertid 73 % av pasientene henvist av allmennlege.

4.4.3 Etterlevelse av prosedyre

Fem studier omtalte graden av etterlevelse av prosedyren. I studien til Alam et al. (2018) tok ambulanspersonell blodkultur og administrerte antibiotika til 99 % av pasientene i intervensjonsgruppen. I studien til Chippendale et al. (2018) tok paramedisinere blodkultur av 87 %, og ga antibiotika til 80 % av identifiserte sepsispasienter. I studien til Cunningham et al. (2022) tok ambulanspersonell blodkultur av 93 % av identifiserte sepsispasienter. Antibiotika ble gitt til 96 % av pasientene med indikasjon for dette. I studien til Jones et al. (2021) fikk 77 % av intervensjonsgruppen prehospital antibiotikabehandling, inkludert blodkultur. I studien til Martel et al. (2020) fikk 91 % av studiekohorten antibiotika prehospitalt.

4.4.4 Kontaminering av blodkulturer

Sju studier omtalte forekomsten av kontaminerte blodkulturer. Kontamineringsraten varierte fra 2,1–9,8 %, henholdsvis 2,1 % (Jones et al., 2021), 3,7 % (Cunningham et al., 2022), 5 % (Walchok et al., 2017), 7,1 % (Chippendale et al., 2018), 8,4 % (Mikkelsen et al., 2021) og 9,8 % (Martel et al., 2020). I studien til Jones et al. (2021) var imidlertid 10,4 % av blodkulturene ikke mulig å klassifisere, og graden av kontaminering kan ha vært høyere. Når vi vektlegger studiene etter antall pasienter, får vi et gjennomsnitt på 7,7 %.

I studiene til Chippendale et al. (2018) og Walchok et al. (2017) var kontamineringsraten ved de prehospitala blodkulturene tilsvarende inhospitalt, mens Mikkelsen et al. (2021) og Martel et al. (2020) fant betydelig lavere kontamineringsrate inhospitalt. Også Alam et al. (2018) fant indikasjoner på høyere kontamineringsrate i de prehospitala blodkulturene.

4.5 Kostnader

Kun én studie omtalte kostnadene knyttet til prehospital antibiotikabehandling (Jones et al., 2021). Disse kostnadene omfattet undervisning av ambulansepersonell, økt prehospital tidsbruk og kostnader av antibiotika og takning av blodkulturer. Undervisning av 44 paramedisinere (to 90-minutters leksjoner) kostet 8128 £ (ca. 105 000 kr). Dette tilsvarte 68,89 £ (ca. 900 kr) per inkluderte pasient. Forfatterne understreker at prisen per pasient kan reduseres dersom intervensjonen gis i større skala. De totale kostnadene for økt prehospital tidsbruk, antibiotika og blodkultur ble beregnet til 23,33 £ (ca. 300 kr) per pasient.

5 DISKUSJON

I dette kapitlet vil jeg diskutere problemstillingen med utgangspunkt i resultatene og aktuell teori. Problemstillingen, hvorvidt pasienter med mistenkt sepsis bør motta antibiotikabehandling prehospitalt, innebærer spørsmål om innføring av en behandlingsmetode. Jeg har derfor valgt å strukturere diskusjonen etter FHI's retningslinjer for metodevurderinger. Disse metodevurderingene er omfattende og involverer fagpersoner fra ulike felt. Denne bacheloroppgaven er ingen fullverdig metodevurdering, men følger FHI's hovedprinsipper for å heve den metodiske kvaliteten.

FHI's metodevurderinger starter med en redegjørelse av helseproblemet, dagens praksis og metoden som skal vurderes. Dette er gjennomgått i de foregående kapitlene. Videre foretas en vurdering av klinisk effekt, sikkerhet, helseøkonomiske konsekvenser, brukerperspektiv og sosiale forhold, samt etiske, juridiske og organisatoriske aspekter (Folkehelseinstituttet, 2022). Dette kapitlet er strukturert etter disse domenenene. Etiske og juridiske aspekter, samt brukerperspektiv og sosiale forhold omtales ikke da dette anses som mindre relevant.

Det er tre hovedkriterier for prioritering av metoder i helsevesenet; nytte-, ressurs- og alvorlighetskriteriet (Folkehelseinstituttet, 2022). Sepsis er en alvorlig tilstand med høy dødelighet, og alvorlighetskriteriet vurderes derfor som oppfylt. Nytt- og ressurskriteriet vil diskuteres under.

5.1 Klinisk effekt

Studiene viser en forventet reduksjon i tid før antibiotikabehandling når dette initieres prehospitalt, med en tidsreduksjon på henholdsvis 96 minutter (Alam et al., 2018) og 103 minutter (Cunningham et al., 2022). Tidsreduksjonen vil avhenge av både transporttid og tiden det tar før antibiotikabehandling initieres inhospitalt, og kan derfor variere betydelig fra sted til sted. I studien til Alam et al. (2018) fikk kontrollgruppen antibiotika relativt raskt i akuttmottaket (70 minutter etter ankomst). Den tidsmessige gevinsten av å gi antibiotika prehospitalt er potensielt større i områder med lengre transportavstander eller ved større inhospitale forsinkelser.

Resultatene spriker når det gjelder letalitet og morbiditet. Observasjonsstudiene fant redusert letalitet og kortere intensivopphold blant pasientene som fikk antibiotikabehandling prehospitalt. Den randomiserte studien fant derimot ingen reduksjon i verken letalitet,

intensivinnleggelse eller varighet på sykehus- eller intensivopphold, men signifikant færre reinnleggelse, muligens fordi tidlig antibiotikabehandling bremser utviklingen av organfunksjon (Quinten et al., 2018). De sprikende resultatene kan ha flere årsaker.

For det første benytter studiene ulike inklusjonskriterier som medfører ulike pasientutvalg. Alam et al. (2018) tok utgangspunkt i SIRS-kriteriene, som medførte at en relativt stor andel av pasientene hadde ikke-alvorlig sepsis. Med dagens definisjon ville disse pasientene kun hatt infeksjon uten sepsis, grunnet mangel på organfunksjon (Singer et al., 2016). Flesteparten hadde alvorlig sepsis, mens kun 3–4 % hadde septisk sjokk. Dette resulterte i at studien viste generelt lav letalitet (8 %), sammenlignet med 23–32 % i de tre observasjonsstudiene.

Martel et al. (2020) tok utgangspunkt i qSOFA-kriteriene, og Jouffroy et al. (2022; 2021) inkluderte kun pasienter med septisk sjokk. qSOFA predikerer letalitet bedre enn SIRS-kriteriene blant sepsispasienter i akuttmottak (Wang et al., 2022). Vi vet også at septisk sjokk er assosiert med betydelig økt letalitet (Singer et al., 2016), og at effekten av tidlig antibiotikabehandling sannsynligvis er størst ved septisk sjokk (se kapittel 2.2.2). Denne forskjellen i alvorlighetsgrad kan forklare hvorfor Martel et al. (2020) og Jouffroy et al. (2022; 2021) fant redusert letalitet ved prehospital antibiotikabehandling, mens Alam et al. (2018) ikke gjorde dette. På en annen side viste ingen av undergruppeanalysene i studien til Alam et al. (2018) noen statistisk signifikant reduksjon i letalitet, heller ikke blant de sykeste pasientene (pasienter med septisk sjokk, 2 qSOFA-kriterier, NEWS \geq 5 eller systolisk blodtrykk $<$ 100 mmHg). Hvorvidt resultatene i denne studien ville vært annerledes dersom de hadde avgrenset utvalget til pasienter med mer alvorlig sepsis, er usikkert.

For det andre kan behandlingen av kontrollgruppene, inkludert inhospital tid før antibiotikabehandling, ha variert mellom studiene. Den manglende effekten i studien til Alam et al. (2018) kan forklares med at antibiotikabehandling ble startet relativt tidlig også inhospitalt. Selv om flere studier har rapportert en lineær økning i letalitet per time forsinkelse i antibiotikabehandling (Kumar et al., 2006; Seymour et al., 2017), er ikke virkeligheten nødvendigvis like lineær. I mange av disse studiene er letalitetsskurven relativt flat de første 3–5 timene, før den stiger markant fra 6–24 timer (Weinberger et al., 2020, s. 111). Tidligere metaanalyser har ikke funnet noen reduksjon i letalitet av å starte antibiotikabehandling innen de tre første timene (Rothrock et al., 2020; Sterling et al., 2015). Gevinsten av å gi antibiotika

prehospitalt ser derfor ut til å være liten så lenge de inhospitale forsinkelsene ikke er for store. Studien til Alam et al. (2018) ville muligens vist større effekter ved lenger tid før antibiotikabehandling inhospitalt. Verken Martel et al. (2020) eller Jouffroy et al. (2022; 2021) rapporterte tid før antibiotikabehandling i kontrollgruppene, og vi vet ikke hvorvidt den inhospitale behandlingen skilte seg betydelig fra kontrollgruppen til Alam et al. (2018).

For det tredje kan de sprikende resultatene skyldes systematiske skjevheter, for eksempel seleksjonsskjevhet eller forvekslingsfaktorer. At observasjonsstudiene viser en reduksjon i letalitet og morbiditet, mens den randomiserte studien ikke viser dette, kan tyde på at den observerte effekten i observasjonsstudiene skyldes slike systematiske skjevheter, og ikke antibiotikabehandlingen per se. Eksempelvis kan pasientene som fikk prehospital antibiotikabehandling også ha fått bedre behandling inhospitalt, eller det kan være andre forvekslingsfaktorer som det ikke justeres for, for eksempel hvorvidt pasientene hadde typiske eller diffuse symptomer (Weinberger et al., 2020, s. 111-114). Martel et al. (2020) tok ikke hensyn til forvekslingsfaktorer i analysen, og resultatene er derfor lite pålitelige. Jouffroy et al. (2022; 2021) justerte for flere forvekslingsfaktorer i deres analyser, men det er fortsatt risiko for at ikke-identifiserte forvekslingsfaktorer kan ha påvirket resultatene. Alam et al. (2018) er den største og metodisk mest robuste av de inkluderte studiene, og denne studien må derfor tillegges mest vekt.

Det er behov for flere randomiserte kontrollerte studier for å styrke kunnskapsgrunnlaget rundt effekten av prehospital antibiotikabehandling. Det vil være særlig interessant å se på pasienter med septisk sjokk og lange transportavstander. Dersom senere randomiserte kontrollerte studier viser redusert letalitet eller morbiditet ved prehospital antibiotikabehandling, vil dette styrke grunnlaget for å innføre denne behandlingsmetoden. For tiden pågår det en slik studie i Canada som vil kunne bidra med ytterligere kunnskap om effekten av prehospital antibiotikabehandling (Scales, 2023).

Samlet sett gir ikke denne litteraturstudien evidens for noen betydelig reduksjon i letalitet eller morbiditet ved prehospital antibiotikabehandling. Prehospital antibiotikabehandling kan medføre færre reinnleggelses på sykehus, men dette må valideres av andre studier.

5.2 Sikkerhet og gjennomførbarhet

5.2.1 Bivirkninger

Ingen av studiene observerte noen alvorlige bivirkninger eller uønskede hendelser (se kapittel 4.3). Potensielle bivirkninger avhenger av valg av antibiotika, men kan eksempelvis innebære allergiske reaksjoner, nyreskade, trombocytopeni eller clostridium difficile-infeksjoner (Evans et al., 2021, s. 1079). Det er ikke sikkert alle bivirkninger ble oppdaget eller rapportert, og risikoen for mørketall er derfor til stede.

På én side kan inhospital administrering av antibiotika være tryggere ettersom pasientinformasjon vedrørende allergier eller andre kontraindikasjoner ofte er lettere tilgjengelig (Jadzinski & Markham, 2020, s. 280). Samtidig er det liten grunn til at det å flytte antibiotikabehandlingen fra sykehus og ut i ambulansen vil medføre noen betydelig økning i forekomsten av bivirkninger, så lenge selve behandlingen er den samme. Risikoen for bivirkninger kan reduseres gjennom prosedyrer med tydelige kontraindikasjoner og forsiktighetsregler. Prehospital antibiotikabehandling anses derfor som en relativt trygg praksis.

5.2.2 Diagnostisk treffsikkerhet og konsekvenser av liberal antibiotikabruk

For at prehospital antibiotikabehandling skal være gjennomførbart, må ambulanspersonell kunne diagnostisere sepsis med relativt god treffsikkerhet. Dette er utfordrende ettersom presentasjonen av sepsis kan være diffus og svært varierende (Kvale, 2022, s. 65-66; NAEMT, 2021, s. 505; Neviere, 2022b), og de ulike screeningverktøyene er mangelfulle (se kapittel 2.1).

Resultatene indikerer at prehospital diagnostikk av sepsis har relativt høy spesifisitet. Blant pasienter som fikk prehospital antibiotikabehandling, var andelen med bekreftet sepsis eller infeksjon 72–99 % (se kapittel 4.4.2). Enkelte av studiene benyttet imidlertid diagnose i akuttmottak som referanse (Cunningham et al., 2022; Jones et al., 2021), og det er ikke sikkert at dette stemte overens med utskrivelsesdiagnosen. I studien til Alam et al. (2018) ble majoriteten av pasientene henvist av allmennlege, og dette kan ha bidratt til den høye spesifisiteten. I tillegg er det usikkert om tidlig, bredspektret antibiotikabehandling var nødvendig for alle pasientene, ettersom en betydelig andel hadde mindre alvorlige grader av sepsis, eller infeksjon uten sepsis. Sensitiviteten ved prehospital diagnostikk av sepsis, som

beskriver andelen sepsispasienter som ikke ble oppdaget, er usikker, ettersom studien til Jones et al. (2021) var den eneste som rapporterte dette.

I de fleste studiene var prehospitalet diagnostikk av sepsis basert på konkrete og relativt objektive kriterier. Det var imidlertid stor variasjon i disse kriteriene, og det ble benyttet både SIRS-kriterier, qSOFA og andre screeningverktøy. Studiene inkluderte også ulike yrkesgrupper, både paramedisinere, spesialsykepleiere og leger (se vedlegg 2), og den diagnostiske kompetansen kan variere mellom disse. Ettersom studiene i liten grad inkluderte ambulansarbeidere, er overførbarheten til den norske ambulansetjenesten usikker.

Den norske ambulansetjenesten benytter mistenkt sepsis som indikasjon for antibiotikabehandling, basert på ulike kombinasjoner av screeningverktøy (qSOFA, SIRS eller NEWS), risikofaktorer, tegn på organsvikt og kliniske vurderinger (se tabell 2). Dette er en mer vurderingsbasert tilnærming enn det som benyttes i studiene over, og krever at ambulanspersonell har tilstrekkelig klinisk vurderingskompetanse. I Norge er ambulansen primært bemannet av ambulansarbeidere og paramedisinere, og disse kan ha ulike diagnostiske ferdigheter. Det er imidlertid lite hensiktsmessig at kun paramedisinere skal kunne administrere antibiotika, da denne yrkesgruppen foreløpig er en minoritet i den norske ambulansetjenesten. Den kliniske vurderingskompetansen blant ambulanspersonell, inkludert identifikasjon av sepsispasienter, vil muligens forbedres som følge av flere paramedisinere, generell kompetanseøkning i ambulansetjenesten og de siste årenes fokus på tidlig identifikasjon av sepsis.

Samlet sett viser resultatene at ambulanspersonell kan oppdage sepsis med relativt høy spesifisitet ved hjelp av screeningverktøy, etter å ha fått opplæring i dette. Det er likevel sannsynlig at videre utredning i akuttmodtak vil føre til mer presis diagnostikk, grunnet høyere kompetanse og flere diagnostiske hjelpemidler tilgjengelig. Innføringen av prehospitalet antibiotikabehandling kan dermed gå på bekostning av diagnostisk treffsikkerhet (Holten & Skrede, 2023).

Upresis diagnostikk av sepsis er allerede et problem inhospitalet. Rundt en tredel av pasienter som får diagnostisert sepsis har egentlig ikke-infeksiøse diagnoser (Evans et al., 2021, s. 1078). Dette var bakgrunnen for endringen av retningslinjene i 2021, fra at alle pasienter med mistenkt sepsis skulle få antibiotikabehandling innen én time, til en anbefaling om rask

evaluering og eventuelt antibiotika innen tre timer for pasienter med mulig sepsis uten sjokk (Evans et al., 2021, s. 1079-1080). Basert på disse nye retningslinjene vil prehospital antibiotikabehandling til pasienter med mulig sepsis uten sjokk være lite aktuelt.

Liberal og upresis bruk av antibiotika kan ha betydelige negative konsekvenser. Pasienter uten infeksjon, men som likevel får antibiotika, har ingen nytte av denne behandlingen og utsettes dermed for unødig risiko i form av bivirkninger. I tillegg kan fokuset på tidlig antibiotikabehandling føre til forsinket diagnostikk og kausalbehandling av pasienter med andre diagnoser, men hvor sepsis ble mistenkt i utgangspunktet (Holten & Skrede, 2023). På makronivå vil unødvendig bruk av bredspektret antibiotika bidra til økt antibiotikaresistens. Verdens helseorganisasjon anser antibiotikaresistens som en av de største truslene mot folkehelsen, og det er et nasjonalt mål å redusere bruk av bredspektret antibiotika (Helsedirektoratet, 2023). Basert på dette er prehospital antibiotikabehandling til alle pasienter med mulig sepsis neppe formålstjenlig.

5.2.3 *Praktisk gjennomførbarhet*

Blant de inkluderte studiene er det bred enighet om at prehospital antibiotikabehandling er gjennomførbart (Alam et al., 2018; Chippendale et al., 2018; Cunningham et al., 2022; Jones et al., 2021; Walchok et al., 2017). Prosedyren med takning av blodkultur og oppstart av antibiotikabehandling ser ut til å ta 5–20 minutter (se kapittel 4.4.1). I utgangspunktet bør pasienter med mistenkt sepsis transporteres raskest mulig til sykehus ("Sepsis," 2021), men dersom de mest tidskritiske behandlingstiltakene kan initieres prehospitalt, kan en kortvarig forsinkelse aksepteres.

Studiene viser også høy grad av etterlevelse av prosedyren (se kapittel 4.4.3). I kapittel 2.2.1 så vi at den prehospitalt behandlingen av sepsis er relativt enkel, og består av oksygenbehandling, venekanylering og væskeinfusjon. Til sammenligning kan den prehospitalt behandlingen av akutt koronarsyndrom inkludere takning av EKG, oksygenbehandling, venekanylering og administrering av fire medikamenter (NAEMT, 2021, s. 139-141). Sett opp mot dette vurderes prehospital antibiotikabehandling som praktisk gjennomførbart.

Resultatene indikerer at takning av blodkulturer prehospitalt medfører høyere kontamineringsrater (se kapittel 4.4.4). Dette kan skyldes at flere av blodkulturene ble tatt fra venekanyler (Chippendale et al., 2018; Mikkelsen et al., 2021), som øker kontamineringsrisikoen (Oslo Universitetssykehus, 2015). Den gjennomsnittlige kontamineringsraten ble beregnet til 7,7 %, som er høyere enn grensen på 3 % som amerikanske retningslinjer anbefaler (Doern et al., 2019). Dette er problematisk ettersom manglende mikrobiologisk diagnostikk vanskeliggjør valg av adekvat antibiotikabehandling, og er assosiert med høyere dødelighet (Nygård et al., 2014, s. 9). Samtidig viser enkelte av studiene lik forekomst av kontaminering både pre- og inhospitalt, som indikerer at det er mulig å ta prehospitale blodkulturer med en akseptabel kontamineringsrate (Chippendale et al., 2018; Walchok et al., 2017). Tilstrekkelig opplæring og jevnlig trening kan bidra til å redusere kontamineringsraten (Mikkelsen et al., 2021, s. 544).

Studiene ser primært på blodkulturer tatt av paramedisinere eller leger, uten noen tydelig sammenheng mellom yrkesgruppe og kontamineringsrate. Hvorvidt ambulansarbeidere kan ta blodkulturer med tilsvarende kontamineringsrater er usikkert, men dette er sannsynligvis oppnåelig gitt tilstrekkelig opplæring (se kapittel 5.3).

Totalt sett vurderes prehospital antibiotikabehandling som praktisk gjennomførbart, men med noe forhøyet risiko for kontaminering av blodkulturer.

5.3 Økonomiske og organisatoriske aspekter

Sepsis er blant sykdommene som medfører størst kostnader for helsetjenesten (Liang et al., 2020). Det er derfor potensielt store økonomiske gevinster ved å redusere morbiditet ved sepsis. Prehospital antibiotikabehandling ser ikke ut til å redusere antall intensivinnleggelses eller forkorte sykehus- eller intensivopphold, men medfører muligens færre reinnleggelses (se kapittel 5.1). Dersom dette stemmer, kan prehospital antibiotikabehandling redusere inhospital ressursbruk og kostnader gjennom å redusere antall reinnleggelses.

Innføringen av prehospital antibiotikabehandling vil kunne medføre kostnader knyttet til opplæring av personell, økt prehospital tidsbruk og utstyr til selve behandlingen. Jones et al. (2021) beregnet kostnadene per pasient til rundt 900 kr for opplæring og 300 kr for selve behandlingen og økt tidsbruk. De understreker at kostnadene per pasient knyttet til opplæring sannsynligvis vil reduseres dersom prehospital antibiotikabehandling implementeres i større

skala. Videre vil opplæringen også kunne ha andre effekter, i form av kompetanseøkning i ambulansetjenesten og bedre identifikasjon av sepsispasienter (Alam et al., 2018, s. 48-49). Når det gjelder kostnadene knyttet til selve behandlingen, medfører ikke dette noen reell kostnadsøkning for helsevesenet ettersom behandlingen kun flyttes internt i behandlingsskjeden, fra akuttmottak til ambulansetjenesten.

I forbindelse med flere av studiene fikk ambulanspersonell opplæring i blant annet identifikasjon av sepsis og praktisk trening i takning av blodkultur (Alam et al., 2018; Chippendale et al., 2018; Cunningham et al., 2022; Jones et al., 2021; Walchok et al., 2017). Opplæring ble gitt til ambulanspersonell med ulik grunnkompetanse, både spesialsykepleiere og paramedisinere (se vedlegg 2). Innføringen av prehospital antibiotikabehandling i den norske ambulansetjenesten vil sannsynligvis medføre behov for tilsvarende opplæring av både ambulansarbeidere og paramedisinere, da det ikke er forventet at noen av disse yrkesgruppene har denne kompetansen fra før.

Prehospital antibiotikabehandling kan for øvrig bidra til mindre belastning på akuttmottakene. Vi vet at mange akuttmottak opplever kapasitetsproblemer, og dette var en risikofaktor for forsinket antibiotikabehandling i tilsynssaken fra 2016–2018 (Helsetilsynet, 2018, s. 17). Å flytte antibiotikabehandlingen ut i ambulansen, som kun har én pasient om gangen, kan bidra til færre oppgaver for personellet i akuttmottakene og dermed føre til bedre flyt gjennom behandlingsskjeden. Slik oppgavedeling pekes på som et viktig tiltak for å sikre effektiv forvaltning av ressurser i helsetjenesten (NOU 2023: 4, s. 129). Den ressursmessige gevinsten av denne oppgavedelingen er imidlertid relativt liten.

5.4 Prehospital antibiotikabehandling for utvalgte pasientgrupper?

Denne litteraturstudien gir lite grunnlag for å anbefale prehospital antibiotikabehandling ved sepsis på generell basis. Det er likevel enkelte pasientgrupper hvor prehospital antibiotikabehandling kan være mer aktuelt.

5.4.1 *Septisk sjokk*

I kapittel 2.2.2 så vi at litteraturen indikerer at korrelasjonen mellom tidlig antibiotikabehandling og redusert letalitet er sterkest ved septisk sjokk. Dette er grunnlaget for anbefalingen om antibiotikabehandling innen én time for disse pasientene (Evans et al., 2021). I den prehospital litteraturen viste Jouffroy et al. (2021) redusert letalitet av prehospital

antibiotikabehandling ved septisk sjokk, selv om undergruppeanalysene til Alam et al. (2018) ikke bekreftet dette.

På bakgrunn av dette kan prehospital antibiotikabehandling være mer aktuelt for pasienter med septisk sjokk. Dette er også i tråd med norske retningslinjer, som foreslår prehospital antibiotikabehandling ved septisk sjokk og lang transporttid (Helsedirektoratet, 2022).

Prehospital laktatmåling kan være et hjelpemiddel i identifikasjon av disse pasientene (Evans et al., 2021, s. 1074-1075; Jouffroy & Vivien, 2021; Léguillier et al., 2018).

Et problem med å avgrense indikasjonen slik er imidlertid at pasientgrunnet reduseres, som gjør at det kan gå lang tid mellom hver gang ambulanspersonell utfører denne prosedyren.

Dette reduserer nytten av å innføre antibiotikabehandling i ambulansetjenesten.

5.4.2 Høy sannsynlighet for sepsis

Retningslinjene anbefaler også antibiotikabehandling innen én time ved høy sannsynlighet for sepsis (Evans et al., 2021). Disse pasientene vil sannsynligvis få antibiotika i akuttmottak uansett. Dersom ambulansen allerede har antibiotika tilgjengelig, er det derfor liten grunn til å utsette denne behandlingen. Retningslinjene definerer ikke hva som menes med høy sannsynlighet, og dette krever en skjønnsmessig vurdering. qSOFA kan imidlertid fungere som en rettesnor, ettersom qSOFA har relativt høy spesifisitet for sepsis (Serafim et al., 2018).

5.4.3 Lang transporttid til sykehus

Studien til Alam et al. (2018), som ikke viste noen effekt av prehospital antibiotikabehandling, ble utført i områder med generelt kort prehospital respons- og transporttid (s. 48), og er ikke nødvendigvis overførbar til rurale strøk. I Norge er majoriteten av befolkningen bosatt under 30 minutter fra nærmeste sykehus (se kapittel 2.3.3). For disse er prehospital antibiotikabehandling lite aktuelt, ettersom tidsvinduet for antibiotikabehandling innen én time er innenfor rekkevidde. I helseforetakene som allerede har prehospital antibiotikabehandling benyttes transporttid som indikasjon, men tidsgrensene varierer fra 15–60 minutter (tabell 2). Nasjonale retningslinjer foreslår prehospital antibiotikabehandling ved over 30 minutter til sykehus, ettersom dette sannsynligvis vil medføre at antibiotika administreres inhospitalt etter at én time er passert (Helsedirektoratet, 2021; "Sepsis," 2021).

På bakgrunn av dette er prehospitalet antibiotikabehandling mest aktuelt i helseforetak hvor en stor andel av befolkningen bor over 30 minutter fra sykehus. I tabell 3 ser vi at dette gjelder særlig Helse Nord, hvor antibiotika allerede gis prehospitalet. Dersom vi tar utgangspunkt i avstand til sykehus, er innføring av prehospitalet antibiotikabehandling mest aktuelt ved Sykehuset Innlandet, Helse Fonna, Helse Førde, Helse Møre og Romsdal og St. Olavs hospital. På en annen side kan det være mer hensiktsmessig at legevakt eller luftambulans administrerer antibiotika til disse pasientene fremfor at dette utføres av ambulansetjenesten, slik prosedyrene i Helse Vest foreslår (vedlegg 4).

5.4.4 *Yngre pasienter*

Alam et al. (2018) viste en antydning til lavere letalitet blant pasienter under 65 år som fikk antibiotika prehospitalet, dog ikke statistisk signifikant. Schinkel et al. (2021) gjennomførte en maskinlæringsbasert undergruppeanalyse av datamaterialet fra denne studien, og fant en statistisk signifikant interaksjon mellom alder og letalitet ved prehospitalet antibiotikabehandling. Dersom denne sammenhengen valideres av senere studier, kan prehospitalet antibiotikabehandling være aktuelt for yngre pasienter. De eldre pasientene, som ofte har mer diffuse symptomer, kan på sin side ha større utbytte av en mer omfattende diagnostisk utredning før eventuell antibiotikabehandling (Schinkel et al., 2021, s. 1220). Den yngre populasjonen har også potensielt større nytte av tidlig antibiotikabehandling i form av flere reddede leveår.

5.5 Metodediskusjon

Litteraturstudier generelt har sin styrke i at de gir en omfattende oversikt og oppsummering av tilgjengelig informasjon om et tema, og er generelt mer nyttige enn enkeltstudier (Aveyard, 2014, s. 17). Denne metoden er derfor velegnet for å svare på problemstillingen. En styrke ved denne litteraturstudien er den systematiske tilnærmingen til søk, seleksjon og vurdering av forskningsartikler. Dette reduserer risikoen for systematiske skjevheter (Chandler et al., 2022). Videre er metoden inspirert av anerkjente retningslinjer for systematiske oversikter og metodevurderinger, som bidrar til å heve den metodiske kvaliteten (Folkehelseinstituttet, 2022; Higgins et al., 2022). Før litteratursøket fikk jeg veiledning av en bibliotekar ved Universitetsbiblioteket i Stavanger, for å sikre at litteratursøket ble utført på en god måte.

Oppgaven har imidlertid flere begrensninger. For det første ble litteraturstudien utført av én person, som øker risikoen for systematiske skjevheter og feil knyttet til søk, seleksjon, analyse og vurdering av forskningsartiklene (Lasserson et al., 2022, avsn. 1.3). For det andre har jeg begrenset kompetanse og erfaring med å vurdere kvantitativ forskning, som kan ha medført feil i tolkning og vurdering av resultatene. For det tredje er det stor heterogenitet i de inkluderte studiene, både i metode, kvalitet, setting og utvalg, og det er få studier av høy kvalitet. Dette svekker styrken på evidensen. Ettersom det finnes relativt lite forskning om prehospital antibiotikabehandling var det imidlertid nødvendig med relativt brede seleksjonskriterier. For det fjerde kan eksklusjonen av systematiske oversikter ha svekket kvaliteten på denne litteraturstudien. Avslutningsvis kan egne meninger, preferanser og fordommer rundt temaet ha påvirket min tolkning av resultatene og diskusjonen av problemstillingen.

6 KONKLUSJON

Prehospital antibiotikabehandling ser ut til å være trygt og praktisk gjennomførbart, men medfører noe økt risiko for kontaminering av blodkulturer. Ambulansepersonell er i stand til å identifisere sepsis med relativt høy spesifisitet ved hjelp av screeningverktøy, etter å ha fått opplæring i dette. Den diagnostiske treffsikkerheten er antakeligvis bedre i akuttmottaket, og innføringen av prehospital antibiotikabehandling kan derfor bidra til mer unødvendig bruk av antibiotika, økt antibiotikaresistens og forsinket kausalbehandling av pasienter som viser seg å ha andre diagnoser. Prehospital antibiotikabehandling ser ut til å være økonomisk og ressursmessig gjennomførbart å implementere. Denne litteraturstudien gir imidlertid ikke evidens for noen reduksjon i letalitet eller morbiditet, til tross for redusert tid før antibiotikabehandling. Det ble observert færre reinnleggelser, men dette må valideres av andre studier.

Basert på denne litteraturstudien er det ikke grunnlag for å anbefale prehospital antibiotikabehandling på generell basis. Med utgangspunkt i gjeldende retningslinjer kan det likevel være aktuelt hos pasienter med septisk sjokk eller høy sannsynlighet for sepsis ved lang transporttid til sykehus.

REFERANSER

- Alam, N., Oskam, E., Stassen, P. M., van Exter, P., van de Ven, P. M., Haak, H. R., Holleman, F., van Zanten, A., van Leeuwen-Nguyen, H. & Bon, V. (2018). Prehospital antibiotics in the ambulance for sepsis: a multicentre, open label, randomised trial. *The Lancet Respiratory Medicine*, 6(1), 40-50.
[https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(17\)30469-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(17)30469-1)
- Alexiou, A. & Rau, C. (2023, 17. januar). Sepsis in adults: Treatment algorithm. I T. Aliabadi-Oglesby, J. Haynes, R. Wheeler, J. Costello & A. Mitchell (Red.), *BMJ Best Practice*. <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000098/treatment-algorithm>
- Asner, S. A., Desgranges, F., Schrijver, I. T. & Calandra, T. (2021). Impact of the timeliness of antibiotic therapy on the outcome of patients with sepsis and septic shock. *J Infect*, 82(5), 125-134. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2021.03.003>
- Aveyard, H. (2014). *Doing A Literature Review In Health And Social Care: A Practical Guide* (3. utg.). Open University Press.
- Braut, G. S. (2022, 16. desember). Morbiditet. I *Store Medisinske Leksikon*.
<https://sml.snl.no/morbiditet>
- Chandler, J., Cumpston, M., Thomas, J., Higgins, J. P. T., Deeks, J. J. & Clarke, M. J. (2022, Februar). Chapter I: Introduction. I J. P. T. Higgins, J. Thomas, J. Chandler, M. Cumpston, T. Li, M. J. Page & V. A. Welch (Red.), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Cochrane.
<https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-i>
- Chippendale, J., Lloyd, A., Payne, T., Dunmore, S. & Stoddart, B. (2018). The feasibility of paramedics delivering antibiotic treatment pre-hospital to 'red flag' sepsis patients: a service evaluation. *Br Paramed J*, 2(4), 19-24.
<https://doi.org/10.29045/14784726.2018.03.2.4.19>
- Critical Appraisal Skills Programme. (u. å.). *CASP Checklists*. Hentet 21. mars 2023 fra
<https://casp-uk.net/casp-tools-checklists/>

- Cunningham, C. T., Sanseverino, A., Reznek, M., Borges, E., Beth Urhoy, M., Gross, K., Broach, J. P. & O'Connor, L. (2022). A pilot study of prehospital antibiotics for severe sepsis. *Acad Emerg Med*, 29(2), 231-233. <https://doi.org/10.1111/acem.14388>
- Dahlum, S. (2021, 9. mars). Validitet. I *Store Medisinske Leksikon*. <https://snl.no/validitet>
- Dalland, O. (2020). *Metode og oppgaveskriving* (7. utg.). Gyldendal.
- Doern, G. V., Carroll, K. C., Diekema, D. J., Garey, K. W., Rupp, M. E., Weinstein, M. P. & Sexton, D. J. (2019). Practical Guidance for Clinical Microbiology Laboratories: A Comprehensive Update on the Problem of Blood Culture Contamination and a Discussion of Methods for Addressing the Problem. *Clin Microbiol Rev*, 33(1), e00009-00019. <https://doi.org/10.1128/cmr.00009-19>
- Evans, L., Rhodes, A., Alhazzani, W., Antonelli, M., Coopersmith, C. M., French, C., Machado, F. R., Mcintyre, L., Ostermann, M., Prescott, H. C., Schorr, C., Simpson, S., Wiersinga, W. J., Alshamsi, F., Angus, D. C., Arabi, Y., Azevedo, L., Beale, R., Beilman, G., Belley-Cote, E., Burry, L., Cecconi, M., Centofanti, J., Coz Yataco, A., De Waele, J., Dellinger, R. P., Doi, K., Du, B., Estenssoro, E., Ferrer, R., Gomersall, C., Hodgson, C., Hylander Møller, M., Iwashyna, T., Jacob, S., Kleinpell, R., Klompas, M., Koh, Y., Kumar, A., Kwizera, A., Lobo, S., Masur, H., McGloughlin, S., Mehta, S., Mehta, Y., Mer, M., Nunnally, M., Oczkowski, S., Osborn, T., Papanthanasoglou, E., Perner, A., Puskarich, M., Roberts, J., Schweickert, W., Seckel, M., Sevransky, J., Sprung, C. L., Welte, T., Zimmerman, J. & Levy, M. (2021). Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. *Critical Care Medicine*, 49(11), e1063-e1143. <https://doi.org/10.1097/ccm.0000000000005337>
- Ferrer, R., Artigas, A., Suarez, D., Palencia, E., Levy, M. M., Arenzana, A., Pérez, X. L. & Sirvent, J. M. (2009). Effectiveness of treatments for severe sepsis: a prospective, multicenter, observational study. *Am J Respir Crit Care Med*, 180(9), 861-866. <https://doi.org/10.1164/rccm.200812-1912OC>

- Folkehelseinstituttet. (2018). *Slik oppsummerer vi forskning: Håndbok for Folkehelseinstituttet* (4. utg.).
<https://www.fhi.no/globalassets/dokumenterfiler/rapporter/2018/slik-oppsummerer-vi-forskning-2018v2-endret-2021.pdf>
- Folkehelseinstituttet. (2022, 22. april). Metodevurdering. I *Slik oppsummerer vi forskning*.
<https://www.fhi.no/nettpub/metodeboka/metodevurdering/innledning/?term=&h=1>
- Førde, R. (2014, 10. oktober). *Helsinkideklarasjonen*. De nasjonale forskningsetiske komiteene. <https://www.forskningsetikk.no/ressurser/fbib/lover-retningslinjer/helsinkideklarasjonen/>
- Grønseth, R. & Jerpseth, H. (2019). *Bacheloroppgaven i sykepleie: praktiske råd i skriveprosessen*. Fagbokforlaget.
- Gulseth, H. L., Meyer, H. E. & Holvik, K. (2019, 12. juni). *Ord og uttrykk om forskningsmetoder*. Folkehelseinstituttet. <https://www.fhi.no/kk/oppsummert-forskning-for-helsetjenesten/ord-og-uttrykk-om-forskningsmetoder/>
- Helsebiblioteket. (2021, 17. september). Kritisk vurdering: Sjekklistene. I *Kunnskapsbasert praksis*. <https://www.helsebiblioteket.no/innhold/artikler/kunnskapsbasert-praksis/kunnskapsbasertpraksis.no#4kritisk-vurdering-41-sjekklistene>
- Helsedirektoratet. (2017). *I trygge hender 24/7: Tiltakspakke for tidlig oppdagelse og behandling av sepsis* (IS-2584). https://www.itryggehender24-7.no/reduser-pasientskader/sepsis/_attachment/download/b5ef0914-3ccc-4c68-b8f7-d0b47484f44a:819fdda3679111d558e9b039566611880c2a764f/tiltakspakke-for-tidlig-oppdagelse-og-behandling-av-sepsis.pdf
- Helsedirektoratet. (2021, 16. november). Sepsis. I *Nasjonale faglige retningslinjer for bruk av antibiotika i primærhelsetjenesten*.
<https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/antibiotika-i-primarhelsetjenesten/andre-infeksjoner#sepsis>
- Helsedirektoratet. (2022, 20. desember). Sepsis. I *Nasjonale faglige retningslinjer for bruk av antibiotika i sykehus*. <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/antibiotika-i-sykehus/sepsis>

- Helsedirektoratet. (2023, 23. februar). *Handlingsplan mot antibiotikaresistens i helsetjenesten – evalueringsrapport 2022: Sammendrag, status og anbefalinger*.
<https://www.helsedirektoratet.no/rapporter/handlingsplan-mot-antibiotikaresistens-i-helsetjenesten--evalueringsrapport-2022/sammendrag-status-og-anbefalinger>
- Helseforskningsloven. (2008). *Lov om medisinsk og helsefaglig forskning* (LOV-2008-06-20-44). Lovdata. <https://lovdata.no/lov/2008-06-20-44>
- Helsetilsynet. (2018). *Sepsis - ingen tid å miste: Oppsummering av landsomfattende tilsyn i 2016–2018 med spesialisthelsetjenesten: helseforetakenes somatiske akuttinntak og deres identifisering og behandling av pasienter med sepsis* (1/2018).
https://www.helsetilsynet.no/globalassets/opplastinger/publikasjoner/rapporter2018/helsetilsynetrapport1_2018.pdf
- Helsetilsynet. (2019). *Nøkkelen til virkningsfull og varig endring ligger hos virksomhetene: Pasienter med sepsis – får de raskere behandling i akuttinntak? Oppfølgingen av landsomfattende tilsyn 2016–2018* (8/2019).
https://www.helsetilsynet.no/globalassets/opplastinger/publikasjoner/rapporter2019/helsetilsynetrapport8_2019.pdf
- Higgins, J., Thomas, J., Chandler, J., Cumpston, M., Li, T., Page, M. & Welch, V. (Red.). (2022). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Cochrane.
<https://training.cochrane.org/handbook/current>.
- Ho, J. & Casey, B. (1998). Time saved with use of emergency warning lights and sirens during response to requests for emergency medical aid in an urban environment. *Ann Emerg Med*, 32(5), 585-588. [https://doi.org/10.1016/s0196-0644\(98\)70037-x](https://doi.org/10.1016/s0196-0644(98)70037-x)
- Ho, J. & Lindquist, M. (2001). Time saved with the use of emergency warning lights and siren while responding to requests for emergency medical aid in a rural environment. *Prehosp Emerg Care*, 5(2), 159-162. <https://doi.org/10.1080/10903120190940056>
- Holten, A. R. & Skrede, S. (2023). Tidlig antibiotikabehandling til de rette pasientene. *Tidsskr Nor Lægeforen*, 143(2). <https://doi.org/10.4045/tidsskr.22.0702>

- Jadzinski, P. & Markham, C. (2020). Treating sepsis in the emergency prehospital setting with IV antibiotics. *Journal of Paramedic Practice*, 12(7), 277-285.
<https://doi.org/10.12968/jpar.2020.12.7.277>
- Johannessen, T. (2023, 3. januar). Sepsis. I T. Johannessen, I. Løge, A. Baadstø, T. A. Johannessen, S. Barlindhaug & P. D. Jost (Red.), *Norsk Elektronisk Legehåndbok*.
<https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/infeksjoner/tilstander-og-sykdommer/bakteriesykdommer/sepsis>
- Johnston, A. N. B., Park, J., Doi, S. A., Sharman, V., Clark, J., Robinson, J. & Crilly, J. (2017). Effect of Immediate Administration of Antibiotics in Patients With Sepsis in Tertiary Care: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Ther*, 39(1), 190-202.
<https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2016.12.003>
- Jones, J., Allen, S., Davies, J., Driscoll, T., Ellis, G., Fegan, G., Foster, T., Francis, N., Islam, S. & Morgan, M. (2021). Randomised feasibility study of prehospital recognition and antibiotics for emergency patients with sepsis (PhRAsE). *Scientific Reports*, 11(1), Artikkel 18586. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-97979-w>
- Jouffroy, R., Gilbert, B., Tourtier, J. P., Bloch-Laine, E., Ecollan, P., Boularan, J., Bounes, V., Vivien, B., Pressat-Laffouilhère, T. & Gueye, P. (2022). Prehospital bundle of care based on antibiotic therapy and hemodynamic optimization is associated with a 30-day mortality decrease in patients with septic shock. *Critical Care Medicine*, 50(10), 1440-1448. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000005625>
- Jouffroy, R., Gilbert, B., Tourtier, J. P., Bloch-Laine, E., Ecollan, P., Bounes, V., Boularan, J., Léguillier, T., Gueye-Ngalgou, P. & Vivien, B. (2021). Impact of Prehospital Antibiotic Therapy on Septic Shock Mortality. *Prehosp Emerg Care*, 25(3), 317-324.
<https://doi.org/10.1080/10903127.2020.1763532>
- Jouffroy, R. & Vivien, B. (2021). Initial antimicrobial management of sepsis: increased prehospital blood lactate levels for identifying sicker patients who may benefit from prehospital antibiotic therapy initiation. *Critical Care*, 25(1), Artikkel 377.
<https://doi.org/10.1186/s13054-021-03801-4>

- Knoop, S. T., Skrede, S., Langeland, N. & Flaatten, H. K. (2017). Epidemiology and impact on all-cause mortality of sepsis in Norwegian hospitals: A national retrospective study. *PLoS One*, 12(11), Artikkel e0187990. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187990>
- Kumar, A., Roberts, D., Wood, K. E., Light, B., Parrillo, J. E., Sharma, S., Suppes, R., Feinstein, D., Zanotti, S., Taiberg, L., Gurka, D., Kumar, A. & Cheang, M. (2006). Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med*, 34(6), 1589-1596. <https://doi.org/10.1097/01.Ccm.0000217961.75225.E9>
- Kvale, D. (2022). Infeksjoner. I S. Ørn & E. Bach-Gansmo (Red.), *Sykdom og behandling* (3. utg., s. 49-75). Gyldendal Akademisk.
- Lasserson, T. J., Thomas, J. & Higgins, J. P. T. (2022, Februar). Chapter 1: Starting a review. I J. P. T. Higgins, J. Thomas, J. Chandler, M. Cumpston, T. Li, M. J. Page & V. A. Welch (Red.), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Cochrane. <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-01>
- Lefebvre, C., Glanville, J., Briscoe, S., Featherstone, R., Littlewood, A., Marshall, C., Metzendorf, M.-I., Noel-Storr, A., Paynter, R., Rader, T., Thomas, J. & Wieland, L. S. (2022, Februar). Chapter 4: Searching for and selecting studies. I J. P. T. Higgins, J. Thomas, J. Chandler, M. Cumpston, T. Li, M. J. Page & V. A. Welch (Red.), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Cochrane. <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-04>
- Léguillier, T., Jouffroy, R., Boisson, M., Boussaroque, A., Chenevier-Gobeaux, C., Chaabouni, T., Vivien, B., Nivet-Antoine, V. & Beaudeau, J.-L. (2018). Lactate POCT in mobile intensive care units for septic patients? A comparison of capillary blood method versus venous blood and plasma-based reference methods. *Clinical Biochemistry*, 55, 9-14. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2018.03.006>
- Liang, L., Moore, B. & Soni, A. (2020). National Inpatient Hospital Costs: The Most Expensive Conditions by Payer, 2017. I *Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP) Statistical Briefs*. Agency for Healthcare Research and Quality (US). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK561141/>

- Liu, V. X., Fielding-Singh, V., Greene, J. D., Baker, J. M., Iwashyna, T. J., Bhattacharya, J. & Escobar, G. J. (2017). The Timing of Early Antibiotics and Hospital Mortality in Sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*, 196(7), 856-863.
<https://doi.org/10.1164/rccm.201609-1848OC>
- Lydersen, S. (2017). Hva er sannsynligheten for riktig resultat av en diagnostisk test? *Tidsskr Nor Legerforen*, 137(18). <https://doi.org/10.4045/tidsskr.17.0409>
- Madsen, E. (2021, 7. november). Letalitet. I *Store Medisinske Leksikon*.
<https://sml.snl.no/letalitet>
- Martel, T., Melmer, M. N., Leaman, S. M., Kassen, N., Kozlowski, S., Pangia, J., Gutovitz, S. & Jehle, D. (2020). Prehospital antibiotics improve morbidity and mortality of emergency medical service patients with sepsis. *HCA Healthcare Journal of Medicine*, 1(3), Artikkel 10. <https://doi.org/10.36518/2689-0216.1063>
- McKenzie, J. E., Brennan, S. E., Ryan, R. E., Thomson, H. J., Johnston, R. V. & Thomas, J. (2022, Februar). Chapter 3: Defining the criteria for including studies and how they will be grouped for the synthesis. I J. P. T. Higgins, J. Thomas, J. Chandler, M. Cumpston, T. Li, M. J. Page & V. A. Welch (Red.), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Cochrane.
<https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-03>
- Mikkelsen, V. S., Gregers, M. C. T., Justesen, U. S., Schierbeck, J. & Mikkelsen, S. (2021). Pre-hospital antibiotic therapy preceded by blood cultures in a physician-manned mobile emergency care unit. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 65(4), 540-548.
<https://doi.org/10.1111/aas.13777>
- Myrvang, B. (2022, 19. mai). Sepsis. I *Store Medisinske Leksikon*. <https://sml.snl.no/sepsis>
- National Association of Emergency Medical Technicians [NAEMT]. (2021). *Advanced medical life support: an assessment-based approach* (3. utg.). Jones & Bartlett Learning.

- Neviere, R. (2022a, 7. mars). Pathophysiology of sepsis. I S. Manaker, D. J. Sexton & G. Finlay (Red.), *UpToDate*. https://www.uptodate.com/contents/pathophysiology-of-sepsis?search=sepsis&source=search_result&selectedTitle=4~150&usage_type=default&display_rank=4
- Neviere, R. (2022b, 8. september). Sepsis syndromes in adults: Epidemiology, definitions, clinical presentations, diagnosis and prognosis. I P. E. Parsons & G. Finlay (Red.), *UpToDate*. https://www.uptodate.com/contents/sepsis-syndromes-in-adults-epidemiology-definitions-clinical-presentation-diagnosis-and-prognosis?search=sepsis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
- Nortvedt, M. W., Jamtvedt, G., Graverholt, B. & Gundersen, M. W. (2021). *Jobb kunnskapsbasert!: en arbeidsbok* (3. utg.). Cappelen Damm Akademisk.
- NOU 2015: 17. (2015). *Først og fremst: Et helhetlig system for håndtering av akutte sykdommer og skader utenfor sykehus*. Helse- og omsorgsdepartementet. <https://www.regjeringen.no/contentassets/477c27aa89d645e09ece350eaf93fedf/no/pdfs/nou201520150017000dddpdfs.pdf>
- NOU 2023: 4. (2023). *Tid for handling: Personellet i en bærekraftig helse- og omsorgstjeneste*. Helse- og omsorgsdepartementet. <https://www.regjeringen.no/contentassets/337fef958f2148bebd326f0749a1213d/no/pdfs/nou202320230004000dddpdfs.pdf>
- Nygård, S. T., Langeland, N., Flaatten, H. K., Fanebust, R., Haugen, O. & Skrede, S. (2014). Aetiology, antimicrobial therapy and outcome of patients with community acquired severe sepsis: a prospective study in a Norwegian university hospital. *BMC Infect Dis*, 14, Artikkel 121. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-14-121>
- Olaussen, A., Semple, W., Oteir, A., Todd, P. & Williams, B. (2017). Paramedic literature search filters: optimised for clinicians and academics. *BMC Medical Informatics and Decision Making*, 17(1), Artikkel 146. <https://doi.org/10.1186/s12911-017-0544-z>
- Oslo Universitetssykehus. (2015). Blodkultur - generell prosedyre. I *eHåndbok* [Prosedyre]. <https://ehandboken.ous-hf.no/document/58414>

- Otterholt, E. (2020, 17. november). Blodkultur. I *Store Medisinske Leksikon*.
<https://sml.snl.no/blodkultur>
- Ouzzani, M., Hammady, H., Fedorowicz, Z. & Elmagarmid, A. (2016). Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic Reviews*, 5(1), Artikkel 210.
<https://doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4>
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., McGuinness, L. A., Stewart, L. A., Thomas, J., Tricco, A. C., Welch, V. A., Whiting, P. & Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Bmj*, 372, Artikkel n71.
<https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
- Quinten, V. M., van Meurs, M., Ligtenberg, J. J. & Ter Maaten, J. C. (2018). Prehospital antibiotics for sepsis: beyond mortality? *Lancet Respir Med*, 6(3), e8.
[https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(18\)30061-4](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(18)30061-4)
- Rothrock, S. G., Cassidy, D. D., Barneck, M., Schinkel, M., Guetschow, B., Myburgh, C., Nguyen, L., Earwood, R., Nanayakkara, P. W. B., Nannan Panday, R. S. & Briscoe, J. G. (2020). Outcome of Immediate Versus Early Antibiotics in Severe Sepsis and Septic Shock: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Emerg Med*, 76(4), 427-441. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2020.04.042>
- Rudd, K. E., Johnson, S. C., Agesa, K. M., Shackelford, K. A., Tsoi, D., Kievlan, D. R., Colombara, D. V., Ikuta, K. S., Kissoon, N., Finfer, S., Fleischmann-Struzek, C., Machado, F. R., Reinhart, K. K., Rowan, K., Seymour, C. W., Watson, R. S., West, T. E., Marinho, F., Hay, S. I., Lozano, R., Lopez, A. D., Angus, D. C., Murray, C. J. L. & Naghavi, M. (2020). Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *The Lancet*, 395(10219), 200-211. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32989-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32989-7)
- Scales, D. (2023). *Paramedic Initiated Treatment of Sepsis Targeting Out-of-hospital Patients (PITSTOP)* (NCT03068741). <https://beta.clinicaltrials.gov/study/NCT03068741>

Schinkel, M., Paranjape, K., Kundert, J., Nannan Panday, R. S., Alam, N. & Nanayakkara, P. W. B. (2021). Towards Understanding the Effective Use of Antibiotics for Sepsis. *Chest*, 160(4), 1211-1221. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.04.038>

Schmidt, G. A. & Mandel, J. (2022, 16. september). Evaluation and management of suspected sepsis and septic shock in adults. I P. E. Parsons, D. J. Sexton, K. S. Zachrisson & G. Finlay (Red.), *UpToDate*. https://www.uptodate.com/contents/evaluation-and-management-of-suspected-sepsis-and-septic-shock-in-adults?search=sepsis&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2

Sepsis. (2021, desember). I I. H. Johansen, J. Blinkenberg, C. Arentz-Hansen & K. Moen (Red.), *Legevakthåndboken* (7. utg.). https://lvh.no/symptomer_og_sykdommer/infeksjoner/symptomer_og_syndrom/sepsis

Serafim, R., Gomes, J. A., Salluh, J. & Póvoa, P. (2018). A Comparison of the Quick-SOFA and Systemic Inflammatory Response Syndrome Criteria for the Diagnosis of Sepsis and Prediction of Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Chest*, 153(3), 646-655. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.12.015>

Seymour, C. W., Gesten, F., Prescott, H. C., Friedrich, M. E., Iwashyna, T. J., Phillips, G. S., Lemeshow, S., Osborn, T., Terry, K. M. & Levy, M. M. (2017). Time to Treatment and Mortality during Mandated Emergency Care for Sepsis. *N Engl J Med*, 376(23), 2235-2244. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1703058>

Singer, M., Deutschman, C. S., Seymour, C. W., Shankar-Hari, M., Annane, D., Bauer, M., Bellomo, R., Bernard, G. R., Chiche, J. D., Cooper-Smith, C. M., Hotchkiss, R. S., Levy, M. M., Marshall, J. C., Martin, G. S., Opal, S. M., Rubenfeld, G. D., van der Poll, T., Vincent, J. L. & Angus, D. C. (2016). The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *Jama*, 315(8), 801-810. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>

Statistisk sentralbyrå. (2019). 12764: Beregnet avstand og kjøretid langs vei til nærmeste akuttmottak (K) 2019 [Statistikk]. <https://www.ssb.no/statbank/table/12764>

- Statistisk sentralbyrå. (2022). 01222: *Endringar i befolkninga i løpet av kvartalet, for kommunar, fylke og heile landet (K) 1997K4 - 2022K3* [Statistikk].
<https://www.ssb.no/statbank/table/01222>
- Sterling, S. A., Miller, W. R., Pryor, J., Puskarich, M. A. & Jones, A. E. (2015). The Impact of Timing of Antibiotics on Outcomes in Severe Sepsis and Septic Shock: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med*, 43(9), 1907-1915.
<https://doi.org/10.1097/ccm.0000000000001142>
- Surviving Sepsis Campaign. (2019). *Hour-1 Bundle: Intial Resuscitation for Sepsis and Septic Shock*. <https://www.sccm.org/sccm/media/PDFs/Surviving-Sepsis-Campaign-Hour-1-Bundle.pdf>
- Thidemann, I.-J. (2019). *Bacheloroppgaven for sykepleierstudenter: Den lille motivasjonsboken i akademisk oppgaveskriving* (2. utg.). Universitetsforlaget.
- Thoresen, H. (2020). Legemidler ved infeksjonssykdommer. I H. Thoresen & T. Simonsen (Red.), *Illustrert farmakologi* (4. utg., s. 174-207). Fagbokforlaget.
- Trydal, E., Martinsen, A. B., Beisland, F., Jacobsen, D. & Holten, A. R. (2019). Strukturert mottak av sepsispasienter og oppstart av antibiotika. *Tidsskr Nor Legeforen*, 139(9).
<https://doi.org/10.4045/tidsskr.18.0216>
- Vågnes, E. (2019, 4. desember). *Lengst kjøretid til akuttmottak i Finnmark*. Statistisk sentralbyrå. <https://www.ssb.no/helse/artikler-og-publikasjoner/lengst-kjoretid-til-akuttmottak-i-finnmark>
- Walchok, J. G., Pirralo, R. G., Furmanek, D., Lutz, M., Shope, C., Giles, B., Gue, G. & Dix, A. (2017). Paramedic-Initiated CMS Sepsis Core Measure Bundle Prior to Hospital Arrival: A Stepwise Approach. *Prehospital Emergency Care*, 21(3), 291-300.
<https://doi.org/10.1080/10903127.2016.1254694>
- Wang, C., Xu, R., Zeng, Y., Zhao, Y. & Hu, X. (2022). A comparison of qSOFA, SIRS and NEWS in predicting the accuracy of mortality in patients with suspected sepsis: A meta-analysis. *PLoS One*, 17(4), Artikkel e0266755.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0266755>

Weinberger, J., Rhee, C. & Klompas, M. (2020). A Critical Analysis of the Literature on Time-to-Antibiotics in Suspected Sepsis. *J Infect Dis*, 222(Suppl 2), 110-118.
<https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa146>

Whiles, B. B., Deis, A. S. & Simpson, S. Q. (2017). Increased Time to Initial Antimicrobial Administration Is Associated With Progression to Septic Shock in Severe Sepsis Patients. *Crit Care Med*, 45(4), 623-629.
<https://doi.org/10.1097/ccm.0000000000002262>

VEDLEGG

Vedlegg 1. Søkelogg

Dato og tidspunkt	Database	Søkestreng	Avgrensning	Antall treff
22. mars 2023 09:39	PubMed	((sepsis[Title/Abstract]) OR (septic[Title/Abstract]) OR ("Sepsis"[MeSH Terms])) AND ((prehospital[Title/Abstract]) OR (pre-hospital[Title/Abstract]) OR ("out of hospital"[Title/Abstract]) OR (out-of-hospital[Title/Abstract]) OR (paramedic*[Title/Abstract]) OR ("emergency medical technician"[Title/Abstract]) OR ("emergency medical technicians"[Title/Abstract]) OR (emt[Title/Abstract]) OR (ambulance*[Title/Abstract]) OR ("emergency medical services"[Title/Abstract]) OR (ems[Title/Abstract]) OR ("Paramedicine"[MeSH Terms]) OR ("Paramedics"[MeSH Terms]) OR ("Emergency Medical Technicians"[MeSH Terms]) OR ("Ambulances"[MeSH Terms])) AND ((antibiotic*[Title/Abstract]) OR (antimicrob*[Title/Abstract]) OR (anti-microb*[Title/Abstract]) OR (antibact*[Title/Abstract]) OR (anti-bact*[Title/Abstract]) OR ("blood culture"[Title/Abstract]) OR ("blood cultures"[Title/Abstract]) OR ("Anti-Bacterial Agents"[MeSH Terms]) OR ("Blood Culture"[MeSH Terms]))	År: 2016- 2023	118

<p>22. mars 2023 10:06</p>	<p>CENTRAL</p>	<p>((sepsis):ti,ab,kw OR (septic):ti,ab,kw OR MeSH descriptor: [Sepsis] explode all trees) AND ((prehospital):ti,ab,kw OR (pre-hospital):ti,ab,kw OR (out-of-hospital):ti,ab,kw OR ("out of hospital"):ti,ab,kw OR (paramedic*):ti,ab,kw OR ("emergency medical technician"):ti,ab,kw OR ("emergency medical technicians"):ti,ab,kw OR (EMT):ti,ab,kw OR (ambulance*):ti,ab,kw OR ("emergency medical services"):ti,ab,kw OR (EMS):ti,ab,kw OR MeSH descriptor: [Paramedicine] explode all trees OR MeSH descriptor: [Paramedics] explode all trees OR MeSH descriptor: [Emergency Medical Technicians] explode all tree OR MeSH descriptor: [Ambulances] explode all trees) AND ((antibiotic*):ti,ab,kw OR (antimicrob*):ti,ab,kw OR (anti-microb*):ti,ab,kw OR (antibact*):ti,ab,kw OR (anti-bact*):ti,ab,kw OR ("blood culture"):ti,ab,kw OR ("blood cultures"):ti,ab,kw OR MeSH descriptor: [Anti-Bacterial Agents] explode all tree OR MeSH descriptor: [Blood Culture] explode all trees)</p>	<p>År: 2016- 2023</p>	<p>28</p>
------------------------------------	----------------	---	---------------------------	-----------

22. mars 2023 10:53	CINAHL	(sepsis OR septic OR (MH «Sepsis+”)) AND (prehospital OR pre-hospital OR out-of-hospital OR “out of hospital” OR paramedic* OR “emergency medical technician” OR “emergency medical technicians” OR emt OR ambulance* OR “emergency medical services” OR ems OR (MH “Prehospital Care”) OR (MH “Emergency Medical Technicians”) OR (MH “Ambulances”)) AND (antibiotic* OR antimicrob* OR anti-microb* OR antibact* OR anti-bact* OR (blood AND culture*) OR (MH “Antibiotics+”) OR (MH “Blood Culture”))	År: 2016- 2023	75
22. mars 2023	Google Scholar	Siteringssøk for hver av de 9 inkluderte artiklene.		264

Vedlegg 2. Litteratormatriser

Forfatter, år, tittel	Alam et al. (2018) <i>Prehospital antibiotics in the ambulance for sepsis: a multicentre, open label, randomised trial</i>
Land	Nederland
Hensikt	Å teste hypotesen om at å øke bevisstheten rundt sepsis gjennom å trene ambulanspersonell i å identifisere sepsis og starte tidlig, prehospital antibiotikabehandling fører til økt overlevelse for pasienter med sepsis, sammenlignet med standard behandling.
Studiedesign og metode	Randomisert kontrollert studie. Ingen blinding. Over 750 ambulanspersonell deltok og fikk opplæring i forkant.
Utvalg	Pasienter med sepsis, definert ved mistenkt eller bekreftet infeksjon, temperatur < 36° C eller > 38° C, i tillegg til respirasjonsfrekvens > 20 og/eller puls > 90 (SIRS-kriterier). Pasienter rekruttert fra ti ulike ambulansedistrikt. (n = 2672)
Prehospital setting	Ambulanse bemannet med ambulansesykepleiere med flere års erfaring og spesialisert utdanning.
Intervensjon	Takning av blodkultur og administrering av ceftriaxon, i tillegg til standard behandling.
Sammenligning	Standard behandling (væskebehandling og oksygentilskudd).
Utfall og resultater	Tid før antibiotika: 96 minutter kortere mediantid i intervensjonsgruppen. Letalitet: Ingen forskjell i verken inhospital, 28- eller 90-dagersletalitet. Heller ingen forskjell i letalitet ved undergruppeanalyser (alder < 65 eller > 65 år, qSOFA < 2 eller 2, NEWS < 5 eller ≥ 5, systolisk blodtrykk ≤ 100 eller > 100 mmHg, alvorlighetsgrad av sepsis (sepsis, alvorlig sepsis og septisk sjokk)). Morbiditet: Ingen forskjell i antall intensivinnleggelses eller lengde på sykehus- eller intensivopphold. Statistisk signifikant færre reinnleggelses innen 28 dager i intervensjonsgruppen. Bivirkninger: Ingen alvorlige (anafylaksi). Sju tilfeller av milde allergiske reaksjoner. Tidsbruk: 5-7 minutter ekstra (basert på pilotstudie). Diagnostikk: 99 % i intervensjonsgruppen fikk diagnostisert sepsis inhospitalt. 2 % av alle pasienter hadde annen diagnose enn sepsis. 91 % av pasientene som fikk prehospital antibiotikabehandling fikk også antibiotika inhospitalt. Etterlevelse av prosedyre: Ambulansepersonell tok blodkulturer og ga antibiotika til 99 % av pasientene i intervensjonsgruppen. Blodkulturer: Noe høyere andel kontaminerte blodkulturer prehospitalt.

Konklusjon	Å trene ambulansepersonell i tidlig identifisering av sepsis ser ut til å forbedre behandlingsforløpet for sepsispasienter. Ambulansepersonell er i stand til å identifisere sepsis, ta blodkulturer og gi antibiotika. Anbefaler foreløpig ikke å gi antibiotika prehospitalt.
Kvalitet	HØY
Etikk	Utført i tråd med Helsinkideklarasjonen. Godkjent av etisk komité. Studie overvåket underveis. Pasienter har samtykket til å delta i studien.

Forfatter, år, tittel	Chippendale et al. (2018) <i>The feasibility of paramedics delivering antibiotic treatment pre-hospital to 'red flag' sepsis patients: a service evaluation</i>
Land	Storbritannia
Hensikt	Å vurdere gjennomførbarheten ved at paramedisinere tar blodkultur og administrerer antibiotika til pasienter med «red flag sepsis» prehospitalt.
Studiedesign og metode	Prospektiv pilotstudie. 20 paramedisinere deltok frivillig. Disse fikk undervisning i identifikasjon av sepsis og takning av blodkultur før studien ble iverksatt.
Utvalg	Pasienter (> 16 år) med «red flag sepsis», definert ved mistenkt eller bekreftet alvorlig infeksjon OG minst to av temperatur > 38,3° C eller < 36° C, respirasjonsfrekvens > 20, puls > 90 eller blodsukker > 7,7 mmol/L (uten diabetes) OG minst ett av systolisk blodtrykk < 90 mmHg, puls > 130, respirasjonsfrekvens > 25, oksygenmetning < 91 % på romluft (uten KOLS), ikke palpabel radialispuls, eller nedsatt bevissthet. (n = 113)
Prehospital setting	Ambulanse bemannet med paramedisinere.
Intervensjon	Takning av blodkultur og administrering av antibiotika (meropenem).
Sammenligning	Ingen kontrollgruppe. Kontamineringsrate ved blodkulturer prehospitalt ble sammenlignet med inhospitalt.
Utfall og resultater	Diagnostikk: 94,6 % av inkluderte pasienter fikk bekreftet infeksjon. Etterlevelse av prosedyre: Av inkluderte pasienter ble det tatt blodkulturer av 86,7 % og administrert antibiotika til 79,6 %. For disse var etterlevelsen av prosedyren 100 %. Blodkulturer: 7,1 % av blodkulturene ble kontaminert, sammenlignet med 7,9 % og 9,1 % i lokale akuttinntak.
Konklusjon	Paramedisinere kan, etter kort opplæring, administrere antibiotika til pasienter med «red flag sepsis» på en sikker måte, og ta blodkulturer med en kontamineringsrate sammenlignbar med lokale sykehus.
Kvalitet	MODERAT
Etikk	Studie godkjent av East Midlands Ambulance Service NHS Trust Clinical Governance Group. Ikke behov for godkjenning av HRA (Health Research Authority).

Forfatter, år, tittel	Cunningham et al. (2022) <i>A pilot study of prehospital antibiotics for severe sepsis</i>
Land	USA
Hensikt	Beskrive sikkerheten og gjennomførbarheten ved en prosedyre for prehospital identifikasjon av sepsis med hypotensjon og septisk sjokk, i tillegg til takning av blodkultur og administrering av antibiotika, i en urban ambulansetjeneste.
Studiedesign og metode	Observasjonsstudie (pilotstudie). Retrospektiv journalgjennomgang (kontrollgruppe) og prospektiv observasjon (intervensjonsgruppe). Ambulansepersonellet i distriktet fikk opplæring før den prospektive delen av studien.
Utvalg	Voksne pasienter (> 18 år) med mistenkt eller bekreftet infeksjon, temperatur $\leq 35^{\circ}$ C eller $\geq 38^{\circ}$ C, og hypotensjon (blodtrykk ≤ 90 mmHg). (n = 63)
Prehospital setting	Ambulanse bemannet med paramedisinere.
Intervensjon	Prehospital takning av blodkultur og administrering av antibiotika (piperacillin-tazobactam, eventuelt ceftriaxon ved penicillin-allergi), i tillegg til standard behandling.
Sammenligning	Standard behandling.
Utfall og resultater	Tid før antibiotika: 103 minutter reduksjon i mediantid. Bivirkninger: Ingen allergiske reaksjoner. Diagnostikk: 96,6 % av pasientene fikk fortsatt antibiotikabehandling inohospitalt. Tre pasienter hadde ikke-infeksiøse diagnoser (10,3 %). Tidsbruk: Økning på ca. 11 minutter (fra 27 til 38 minutter). Etterlevelse av prosedyre: Blodkulturer ble tatt av 93,1 % av identifiserte pasienter. Antibiotika gitt til 96,2 % av pasientene med indikasjon for dette. Blodkulturer: Ett tilfelle av kontaminering (3,7 %).
Konklusjon	Proseduren for prehospital antibiotikabehandling var trygg og gjennomførbar, med høy grad av etterlevelse.
Kvalitet	LAV
Etikk	Godkjent av «the medical center's institutional review board».

Forfatter, år, tittel	Jones et al. (2021) <i>Randomised feasibility study of prehospital recognition and antibiotics for emergency patients with sepsis (PhRASE)</i>
Land	Storbritannia
Hensikt	<ol style="list-style-type: none"> Undersøke gjennomførbarheten ved at paramedisinere screener pasienter for alvorlig sepsis, tar blodkulturer og administrerer antibiotika. Undersøke studiemetoden for å kunne gjennomføre en fullskala randomisert kontrollert studie senere.
Studiedesign og metode	Randomisert pilotstudie. 74 paramedisinere (71 %) meldte seg frivillig og 54 (52 %) gjennomførte kurs i forkant av studien.
Utvalg	<p>Pasienter med «red flag sepsis», basert på screeningverktøy: NEWS \geq 3, mistenkt infeksjon OG minst én av: nedsatt bevissthet, systolisk blodtrykk \leq 90 mmHg (eller 40 mmHg lavere enn normalt), hjerterefrekvens $>$ 130, respirasjonsfrekvens \geq 25, ikke-bleknende utslett, marmorert/cyanotisk/askegrå hud, behov for oksygen for å holde oksygenmetning \geq 92 %, ingen urin siste 18 timer eller nylig fått kjemoterapi.</p> <p>(n = 118)</p>
Prehospital setting	Ambulanse bemannet med paramedisinere.
Intervensjon	Takning av blodkultur og administrering av cefotaksim i tillegg til standard behandling.
Sammenligning	Standard behandling (oksygentilskudd og væskebehandling).
Utfall og resultater	<p>Bivirkninger Ingen alvorlige uønskede hendelser rapportert.</p> <p>Tidsbruk: 19 minutter lenger oppdragstid i intervensjonsgruppen.</p> <p>Diagnostikk: 79 % av inkluderte pasienter fikk sepsis (45 %) eller sannsynlig bakteriell infeksjon (34 %) registrert i akuttmottaket. 13 av 159 pasienter med sepsis ble ikke identifisert.</p> <p>Blodkulturer: 2,1 % kontamineringsrate i intervensjonsgruppen.</p> <p>Etterlevelse av prosedyre: Behandling gitt til 77 % av pasienter i intervensjonsgruppen.</p> <p>Kostnader: Kostnader knyttet til opplæring beregnet til 69 £ per pasient. Kostnader knyttet til antibiotika, blodkulturer og ca. 10 minutter lenger oppdragstid ble beregnet til 23 £ per pasient.</p>
Konklusjon	Studien oppfylte de forhåndsdefinerte kriteriene for gjennomføring av en fullskala randomisert kontrollert studie.
Kvalitet	MODERAT
Etikk	Godkjent av etisk komité og utført i tråd med Helsinkideklarasjonen. Pasienter samtykket til deltakelse.

Forfatter, år, tittel	Jouffroy et al. (2021) <i>Impact of Prehospital Antibiotic Therapy on Septic Shock Mortality</i>
Land	Frankrike
Hensikt	Undersøke effekten av prehospital antibiotikabehandling på 30-dagersletalitet hos pasienter med septisk sjokk.
Studiedesign og metode	Retrospektiv observasjonsstudie. Bivariat analyse for å finne sammenheng mellom kovariater og letalitet. Deretter regresjonsanalyse for å sammenligne 30-dagersletalitet hos pasienter som mottok prehospital antibiotikabehandling med pasienter som ikke mottok dette.
Utvalg	Voksne pasienter (> 18 år) med alvorlig sepsis og/eller septisk sjokk (basert på definisjonene fra en konsensuskonferanse i Frankrike i 2005), behandlet av en MICU. (n = 308)
Prehospital setting	Ambulanse (mobile intensive care unit – MICU) bemannet med akuttlege, sykepleier og sjåfør.
Intervensjon	Prehospital antibiotikabehandling, i hovedsak cefotaksim/ceftrikason (75 %).
Sammenligning	Ingen prehospital antibiotikabehandling.
Utfall og resultater	Letalitet: Signifikant assosiasjon mellom prehospital antibiotikabehandling og 30-dagersletalitet. Hazard Ratio 0,56 (95 % CI [0,35; 0,90], p = 0,01) Tidsbruk: Ingen forskjell.
Konklusjon	I denne studien medførte prehospital antibiotikabehandling redusert 30-dagersletalitet hos pasienter med septisk sjokk behandlet i en MICU.
Kvalitet	MODERAT
Etikk	Godkjent av flere etiske komitéer. Inkluderte pasienter har samtykket til deltakelse.

Forfatter, år, tittel	Jouffroy et al. (2022) <i>Prehospital Bundle of Care Based on Antibiotic Therapy and Hemodynamic Optimization Is Associated With a 30-Day Mortality Decrease in Patients With Septic Shock</i>
Land	Frankrike
Hensikt	Undersøke sammenhengen mellom 30-dagersletalitet og fullføring av tiltakspakke (antibiotika og væskebehandling) hos pasienter med septisk sjokk.
Studiedesign og metode	Retrospektiv observasjonsstudie med tilbøyelighetsanalyse for å justere for forvekslingsfaktorer. Først ble det benyttet logistisk regresjon for å finne sammenhengen mellom ulike kovariater og sannsynligheten for fullføring av tiltakspakke. Deretter log binomial regresjon med invers sannsynlighetsvektning for å finne sammenhengen mellom fullført tiltakspakke og 30-dagersletalitet.
Utvalg	Voksne pasienter (> 18 år) med septisk sjokk etter sepsis-2-kriteriene (infeksjon med SIRS ≥ 2 og vedvarende hypotensjon til tross for væskebehandling), behandlet av en MICU. (n = 354)
Prehospital setting	Ambulanse (MICU) bemannet med akuttlege, sykepleier og sjåfør.
Intervensjon	Tiltakspakke bestående av væskebehandling (minst 10 ml/kg/time) og antibiotikabehandling (75 % cefotaksim/ceftriakson, 13 % piperacillin-tazobactam, 8 % amoksisillin-klavulanat, 2 % amikacin, 1 % levofloxacin).
Sammenligning	Ingen eller deler av tiltakspakke.
Utfall og resultater	Letalitet: Signifikant assosiasjon mellom fullført tiltakspakke og redusert 30-dagersletalitet, også når man ekskluderer de som ikke mottok noen behandling. To andre analysemetoder viste ingen signifikant assosiasjon. Bivirkninger: Ingen alvorlige bivirkninger (anafylaksi) registrert.
Konklusjon	I denne studien medførte fullføring av tiltakspakke bestående av antibiotika og væskebehandling lavere 30-dagersletalitet hos pasienter med septisk sjokk, behandlet av en MICU.
Kvalitet	MODERAT
Etikk	Godkjent av etisk komité og utført i tråd med Helsinkideklarasjonen.

Forfatter, år, tittel	Martel et al. (2020) <i>Prehospital Antibiotics Improve Morbidity and Mortality of Emergency Medical Service Patients with Sepsis</i>
Land	USA
Hensikt	Å undersøke om tidlig administrering av antibiotika prehospitalt fører til bedre utfall for pasienter med sepsis.
Studiedesign og metode	Retrospektiv observasjonsstudie. Implementering av prosedyren skjedde i to faser (fase 1: væskebehandling (kontrollgruppe), fase 2: væskebehandling, blodkultur og antibiotika (studiekohort)).
Utvalg	Voksne pasienter (> 18 år) med sepsis, basert på temperatur < 35° C eller > 38 ° C og minst to qSOFA-kriterier. Kontrollgruppen ble rekruttert fra flere ambulansedistrikt, mens intervensjonsgruppen ble rekruttert fra kun ett. (n = 345)
Prehospital setting	Ambulanse bemannet med ambulanspersonell.
Intervensjon	Prehospital antibiotikabehandling (ceftriakson, cefepime eller vankomycin) inkludert takning av blodkultur, i tillegg til væskebehandling.
Sammenligning	Prehospital væskebehandling og antibiotikabehandling i akuttmottak.
Utfall og resultater	Letalitet: Statistisk signifikant reduksjon i letalitet i studiekohorten. Morbiditet: Statistisk signifikant reduksjon i antall dager på intensivavdeling og behandling med blodprodukter. Ingen forskjell i varighet på sykehusopphold, antall dager på respirator eller bruk av vasopressorer. Diagnostikk: 85 % av pasientene i studiekohorten fikk diagnostisert sepsis. Etterlevelse av prosedyre: 91 % av pasienter i studiekohorten fikk antibiotika prehospitalt. Det ble tatt blodkulturer av 90 % av pasientene som fikk antibiotika og væskebehandling. Blodkulturer: Kontamineringsrate på 9,8 % sammenlignet med 1,9 % i akuttmottak, dog ikke statistisk signifikant forskjell.
Konklusjon	I denne studien førte prehospital antibiotikabehandling til en reduksjon i letalitet og antall dager på intensivavdeling sammenlignet med kontrollgruppen.
Kvalitet	LAV
Etikk	Godkjent av Institutional Review Board of Edward Via College of Osteopathic Medicine.

Forfatter, år, tittel	Mikkelsen et al. (2021) <i>Prehospital antibiotic therapy preceded by blood cultures in a physician-manned mobile emergency care unit</i>
Land	Danmark
Hensikt	Undersøke gjennomførbarheten og kontamineringsraten ved prehospitale blodkulturer og hvorvidt antibiotika gis på rett indikasjon prehospitalt.
Studiedesign og metode	Retrospektiv registerbasert studie. Gjennomgang av pre- og inhospitale journaler.
Utvalg	Pasienter behandlet med antibiotikabehandling prehospitalt (ikke profylaktisk). (n = 113)
Prehospital setting	Legebil bemannet med anestesilege.
Intervensjon	Prehospital takning av blodkultur og administrering av antibiotika (meropenem).
Sammenligning	Ingen.
Utfall og resultater	Blodkulturer: Kontamineringsrate på 8,4 %. Høyere enn inhospitalt (beregnet til 2 %). Diagnostikk: Tentativ prehospital diagnose var sepsis (72,6 %) og andre alvorlige infeksjoner (f.eks. meningitt). Endelig, inhospital diagnose var sepsis (36,3 %), andre alvorlige infeksjoner (36,3 %) og ikke-infeksiøse diagnoser (23,9 %). Antibiotikabehandling ble gitt inhospitalt til rundt 75 % av pasientene som fikk prehospital antibiotikabehandling.
Konklusjon	Prehospitale blodkulturer har høyere kontamineringsrate enn inhospitalt og høyere enn det som er anbefalt. Likevel akseptabel kontamineringsrate gitt høyere andel positive blodkulturer prehospitalt. Antibiotika gis på rimelige indikasjoner prehospitalt. Prehospital antibiotika og takning av blodkultur er gjennomførbart, men det er sannsynligvis behov for mer trening på takning av blodkulturer.
Kvalitet	MODERAT
Etikk	Godkjent som kvalitetskontrollstudie av ledelsen ved Odense Universitetssykehus. Pasientdata ble anonymisert.

Forfatter, år, tittel	Walchok et al. (2017) <i>Paramedic-Initiated CMS Sepsis Core Measure Bundle Prior to Hospital Arrival: A Stepwise Approach</i>
Land	USA
Hensikt	Undersøke om paramedisinere kan identifisere sepsis med god treffsikkerhet ved hjelp av screeningverktøy, ta ukontaminerte blodkulturer og gi antibiotikabehandling på en trygg måte.
Studiedesign og metode	Retrospektiv pasientserie. 120 paramedisinere gjennomførte et 12 timers kurs i identifisering av sepsis, takning av blodkultur og bruk av screeningverktøy i forkant av studien.
Utvalg	Voksne pasienter (> 18 år) med sepsis, basert på mistenkt eller bekreftet infeksjon og minst to av SIRS-kriterier (utenom leukocytter) og/eller tegn på nedsatt perfusjon (for eksempel systolisk blodtrykk < 90 mmHg). (n = 1185)
Prehospital setting	Ambulanser bemannet med paramedisinere.
Intervensjon	Tiltakspakke bestående av væskebehandling, takning av blodkultur, administrering av antibiotika (ceftriakson ved mistenkt pneumoni, ellers piperacillin/tazobactam). Tiltakspakken ble implementert stegvis.
Sammenligning	Ingen.
Utfall og resultater	Diagnostikk: 94,1 % av pasientene fikk videre sepsisbehandling i akuttmottak. 73,5 % av pasientene fikk diagnostisert sepsis senere. Blodkulturer: Kontamineringsrate på ca. 5 %. Bivirkninger: Ingen rapporterte.
Konklusjon	Implementeringen av tiltakspakken var vellykket. Paramedisinere kan ta ukontaminerte blodkulturer og administrere antibiotika prehospitalt til pasienter med mistenkt sepsis på en trygg måte.
Kvalitet	MODERAT
Etikk	Godkjent av Greenville Health System's Institutional Review Board.

Vedlegg 3. Sjekkliste for kritisk vurdering av forskningsartikler

Alam et al. (2018)

Sjekkliste for randomisert kontrollert studie

Spørsmål	Kommentar
A: Er studien en randomisert kontrollert studie?	
Er forskningsspørsmålet klart og tydelig?	JA. «[...] to test the hypothesis that increasing awareness of sepsis through training of EMS personell in recognizing and initiating treatment with early prehospital administration of antibiotics leads to increased survival of patients with sepsis, severe sepsis, or septic shock compared with those patients receiving usual care”
Ble deltagerne tilfeldig fordelt (randomisert) på en tilfredsstillende måte?	JA. Gruppene ble tilfeldig fordelt ved blokkrandomisering med lukkede konvolutter. Allokeringen var skjult. Det forekom avvik fra studieprotokollen ved at enkelte ambulanspersonell bevisst åpnet flere konvolutter frem til de fikk tildelt intervensjonen, noe som førte til ulikt antall pasienter i de to gruppene. Dette ble adressert og korrigert underveis. Det var imidlertid ingen forskjell i baseline-karakteristikk ved gruppene, og undergruppeanalyser av ambulansedistrikt med lik fordeling av pasienter viste ingen forskjell i utfallsmål. Disse randomiseringsavvikene påvirket sannsynligvis ikke utfallene betydelig.
Ble alle inkluderte deltagere gjort rede for ved slutten av studien?	JA.
B: Er den metodiske kvaliteten tilfredsstillende?	
Blinding:	Mangel på blinding kan ha ført til at gruppene ble behandlet annerledes utover selve antibiotikabehandlingen, selv om det ikke er noe konkret som tyder på dette. At det benyttes objektive utfallsmål (og ikke selvrapporterte) reduserer risikoen for at mangel på blinding kan ha påvirket resultatet.
Ble deltagerne blindet med hensyn til hvilket tiltak de fikk?	NEI.
Ble den som gav tiltaket blindet med hensyn til hvilken gruppe deltagerne var i?	NEI.
Ble den som målte og/eller analyserte utfallene blindet?	NEI.

Var gruppene like ved starten av studien?	JA.
Ble gruppene behandlet likt bortsett fra tiltaket som ble evaluert?	JA. Det ser likevel ut som flere pasienter i intervensjonsgruppen fikk væskebehandling prehospitalt (64 % vs. 37 %), mens gjennomsnittlig væskevolum var det samme. Dette kommenteres ikke av forfatterne i diskusjonen.
C: Hva er resultatene?	
Er effektene av tiltakene omfattende rapportert?	JA.
Er presisjon rundt effektestimatet rapportert?	JA.
Veier fordelene ved tiltaket opp for bivirkninger og kostnader?	UKLART. Det ble ikke observert noen effekt av prehospital antibiotikabehandling (unntatt på antall reinnleggelser). Det ble kun registrert sju tilfeller av milde allergiske reaksjoner som bivirkninger, og de prehospitale blodkulturene hadde noe høyere kontamineringsrate. I denne studien er både fordelene og ulempene små. Se diskusjon.
D: Kan resultatene brukes i praksis?	
Kan resultatene overføres til din praksis?	JA. Utvalget i studien speiler godt populasjonen i akuttmottak, og er sannsynligvis sammenlignbart med sepsispasienter i Norge. Tiltaket, administrering av ceftriakson og takning av blodkultur, er nokså likt prosedyrene for prehospital antibiotikabehandling i Norge. Ambulansen i Nederland er imidlertid bemannet med spesialiserte sykepleiere med lang erfaring, og har sannsynligvis høyere kompetanse enn ambulanspersonell i Norge. Prosedyren anses likevel som relativt enkel å gjennomføre og indikasjonen baseres på konkrete kriterier fremfor klinisk skjønn. Denne kompetanseforskjellen er derfor av mindre betydning. Utfallsmålene er relevante.
Er tiltaket i studien bedre enn dagens praksis?	UKLART. Se diskusjon
Totalvurdering	HØY kvalitet. En randomisert studie er den mest velegnede metoden for å vurdere effekten av behandlingstiltak. Mangel på blinding og avvik fra studieprotokollen øker risikoen for systematiske skjevheter. Utvalget er relativt stort. Resultatene er overførbare til norske forhold. Sannsynligvis den mest robuste av de inkluderte studiene.

Chippendale et al. (2018)

Overordnede spørsmål for kritisk vurdering

Spørsmål	Kommentar
Har artikkelen en klart formulert problemstilling?	JA. «The aim of this evaluation was to explore the feasibility of delivering antibiotic therapy to patients identified with ‘red flag’ sepsis in the pre-hospital environment”.
Er designet velegnet for å svare på problemstillingen?	JA. Studiens hensikt er ikke å vurdere pasientrelaterte effekter av prehospital antibiotikabehandling (for eksempel letalitet), men heller gjennomførbarheten ved denne behandlingsmetoden. Studien er designet som en pilotevaluering, som anses som velegnet til å svare på denne problemstillingen.
Kan du stole på resultatene?	JA. Studien benytter objektive utfallsmål (andel pasienter behandlet med antibiotika, andel pasienter med bekreftet infeksjon, kontamineringsrate), og data hentes fra pålitelige kilder
Hva er resultatene?	Se litteraturmatrikse (vedlegg 2).
Kan resultatene brukes i min praksis?	UKLART. En svakhet ved studien er at den inkluderer et lite antall paramedisinere over en kort periode, som resulterer i et relativt lite utvalg. Paramedisinere ble rekruttert frivillig og mottok trening i forkant, som gjør at denne gruppen ikke nødvendigvis er representativ for resten av ambulansetjenesten (grunnet seleksjonsskjevhet). Pasientene er hentet fra et begrenset geografisk område og det er usikkert om dette er overførbart til den generelle befolkningen. Paramedisinere i Storbritannia har relativt lik utdannelse som i Norge. Intervensjonen anses som overførbart, selv om det benyttes et annet antibiotikum enn i Norge. Utfallsmålene er relevante for å vurdere gjennomførbarhet.
Totalvurdering	MODERAT kvalitet.

Cunningham et al. (2022)

Sjekkliste for kohortstudie

Spørsmål	Kommentar
A: Kan du stole på resultatene?	
Er formålet med studien klart formulert?	JA. «The primary aim of our investigation was to describe the safety and feasibility of a protocol for prehospital recognition of sepsis with hypotension and septic shock, drawing of blood cultures, and administration of intravenous (IV) antibiotics in an urban EMS service”
Ble personene rekruttert til kohorten på en tilfredsstillende måte?	NEI. Intervensjonsgruppen ble rekruttert prospektivt, mens kontrollgruppen ble rekruttert retrospektivt, altså to ulike tidsperioder. Dette øker risikoen for forvekslingsfaktorer, særlig knyttet til behandling av pasientene. Baseline-karakteristikk ble ikke omfattende rapportert, men antas å være relativt lik ettersom det ble benyttet samme kriterier i rekruttering av pasienter fra samme område. Inklusjonskriteriene fanger ikke opp alle sepsispasienter.
Ble eksponeringen presist målt?	JA. Eksponeringen er takning av blodkultur og administrering av antibiotika. Informasjonen om dette hentes fra journaler som antas å være pålitelige.
Ble utfallet presist målt?	JA. Utfallsmålene er objektive og målemetodene er like i begge grupper. Mangel på blinding øker risikoen for systematiske skjevheter.
Forvekslingsfaktorer:	
Har forfatterne identifisert alle viktige forvekslingsfaktorer?	NEI. Alder, kjønn, laveste blodtrykk og serum-laktat var likt i begge grupper. Det er likevel en rekke andre forvekslingsfaktorer som ikke er identifisert (f.eks. komorbiditet, avstand til sykehus, andre vitalia), og særlig knyttet til annen behandling av pasientene.
Har forfatterne tatt hensyn til kjente, mulige forvekslingsfaktorer i design og/eller analyse?	NEI. Det ble ikke tatt hensyn til forvekslingsfaktorer i analysen.
Oppfølging:	
Ble mange nok av personene i kohorten fulgt opp?	JA. Samtlige av de inkluderte pasientene ble fulgt opp.

Ble personene fulgt opp lenge nok?	JA. I dette tilfellet er vi mest opptatt av korttidseffekter (innen 30 dager).
B: Hva er resultatene?	
Hva er resultatene i denne studien?	Se litteraturmatrise (vedlegg 2). Økt prehospital tid, redusert tid før antibiotika. Ingen forskjell i letalitet og morbiditet. Én kontaminert blodkultur i intervensjonsgruppen.
Hvor presise er resultatene og hvor presist er risikoestimatet?	$p < 0,005$ og $p = 0,018$ for henholdsvis tid før antibiotika og prehospital tid.
Tror du på resultatene?	UKLART. Studien er, slik forfatterne påpeker, ikke designet for å kunne vise noen forskjell i letalitet eller morbiditet. Utvalget er lite, og risikoen for forvekslingsfaktorer er stor, uten at dette er hensyntatt i betydelig grad. Resultatene knyttet til prehospital tid, tid til antibiotika og antall kontaminerte blodkulturer er imidlertid mer pålitelige, og er de mest relevante funnene fra studien.
C: Kan resultatene være til hjelp i praksis?	
Kan resultatene overføres til praksis?	UKLART. Ambulansen er bemannet av ambulanspersonell med sannsynligvis relativt lik utdannelse som i Norge. Hvorvidt pasientutvalget og de inhospitale forholdene er overførbare til Norge er uklart. Studien er gjennomført i ett ambulansedistrikt som reduserer overførbarheten.
Sammenfaller resultatene fra denne studien med resultatene fra annen forskning?	JA. Økning i prehospital tid, reduksjon i tid før antibiotika og kontamineringsrate på blodkulturer sammenfaller med de andre studiene.
Totalvurdering	LAV kvalitet. Lite utvalg og høy risiko for forvekslingsfaktorer som ikke det ikke justeres for gjør at studien ikke kan benyttes til å si noe om letalitet eller morbiditet. Studien er likevel interessant da den sier noe om gjennomførbarheten ved prehospital antibiotikabehandling. Uklar overførbarhet til norske forhold.

Jones et al. (2021)

Sjekkliste for randomisert kontrollert studie

Spørsmål	Kommentar
A: Er studien en randomisert kontrollert studie?	
Er forskningsspørsmålet klart og tydelig?	JA. "To assess the feasibility of paramedics screening patients for severe sepsis, collecting blood cultures and administering IV antibiotics, and to assess trial methods to inform the development of a fully-powered randomized controlled trial (RCT), to test the clinical and cost-effectiveness of prehospital IV antibiotics, if indicated".
Ble deltagerne tilfeldig fordelt (randomisert) på en tilfredsstillende måte?	JA. Pasientene ble randomisert ved hjelp av skrapelodd. Skjult allokering
Ble alle inkluderte deltagere gjort rede for ved slutten av studien?	JA.
B: Er den metodiske kvaliteten tilfredsstillende?	
Blinding:	Blinding ikke mulig.
Ble deltagerne blindet med hensyn til hvilket tiltak de fikk?	NEI.
Ble den som gav tiltaket blindet med hensyn til hvilken gruppe deltagerne var i?	NEI.
Ble den som målte og/eller analyserte utfallene blindet?	NEI.
Var gruppene like ved starten av studien?	JA. Ingen signifikante forskjeller i kjønn, alder, qSOFA-score eller antall pasienter som allerede mottok antibiotika.
Ble gruppene behandlet likt bortsett fra tiltaket som ble evaluert?	JA.
C: Hva er resultatene?	
Er effektene av tiltakene omfattende rapportert?	JA.
Er presisjon rundt effektestimatet rapportert?	JA. Presisjon oppgitt ved konfidensintervaller og p-verdier.
Veier fordelene ved tiltaket opp for bivirkninger og kostnader?	UKLART. Utvalget er ikke stort nok til å kunne svare på dette. Se diskusjon.

D: Kan resultatene brukes i praksis?	
Kan resultatene overføres til din praksis?	<p>Paramedisinere i Storbritannia har relativt lik utdanning som i Norge. I denne studien ble de rekruttert frivillig, og dette gjør resultatene mindre overførbare til den generelle, norske ambulansetjenesten (grunnet seleksjonsskjevheter). Selve intervensjonen er overførbart til norske forhold. Utvalget er lite og hentet fra et begrenset geografisk område. Det er usikkert hvorvidt dette er sammenlignbart, men vi kan gå ut fra at det er relativt likt som i Norge. Resultatene knyttet til de pasientrelaterte utfallsmålene (letalitet, morbiditet) er ikke generaliserbare grunnet lite utvalg.</p>
Er tiltaket i studien bedre enn dagens praksis?	UKLART. Se diskusjon.
Totalvurdering	<p>MODERAT kvalitet.</p> <p>Studien er designet som en randomisert, kontrollert studie som øker den metodiske kvaliteten. Likevel er utvalget så lite at studien ikke kan benyttes til å vurdere effekten av prehospital antibiotikabehandling på letalitet og morbiditet, slik forfatterne påpeker. Studiens hensikt var imidlertid å vurdere gjennomførbarheten ved prehospital antibiotikabehandling, og studien er velegnet til dette formålet. Kvaliteten reduseres av lite utvalg og at paramedisinere ble rekruttert frivillig, som gjør denne gruppen mindre representativ. Anses likevel som relativt overførbart til norske forhold.</p>

Jouffroy et al. (2021)

Sjekkliste for kohortstudie

Spørsmål	Kommentar
A: Kan du stole på resultatene?	
Er formålet med studien klart formulert?	JA. “We retrospectively evaluated the impact of prehospital antibiotic therapy infusion on 30-day mortality for patients with septic shock cared by MICU”
Ble personene rekruttert til kohorten på en tilfredsstillende måte?	JA. Alle pasienter med alvorlig sepsis og/eller septisk sjokk i en definert tidsperiode ble rekruttert til kohorten.
Ble eksponeringen presist målt?	JA. Eksponeringen, prehospital antibiotikabehandling, ble målt via journalgjennomgang, som anses som en relativt pålitelig og objektiv målemetode.
Ble utfallet presist målt?	JA. Utfallet, 30-dagersletalitet, er et objektivt utfallsmål, som ble hentet fra inhospitale journaler.
Forvekslingsfaktorer:	
Har forfatterne identifisert alle viktige forvekslingsfaktorer?	UKLART. Forfatterne har identifisert en rekke forvekslingsfaktorer (blant annet alder, vekt, vitalia, prehospital behandling og komorbiditet). Det er imidlertid alltid risiko for at det eksisterer forvekslingsfaktorer som ikke identifiseres. I tillegg blir komorbiditet benyttet som en dikotom variabel, som er en betydelig forenkling av virkeligheten.
Har forfatterne tatt hensyn til kjente, mulige forvekslingsfaktorer i design og/eller analyse?	JA. Det ble benyttet regresjonsanalyser for å finne assosiasjonen mellom prehospital antibiotikabehandling og letalitet.
Oppfølging:	
Ble mange nok av personene i kohorten fulgt opp?	JA. Alle inkluderte pasienter ble fulgt opp.
Ble personene fulgt opp lenge nok?	JA. I dette tilfellet er vi interessert i korttidssletalitet, og alle pasienten ble fulgt opp etter 30 dager.
B: Hva er resultatene?	
Hva er resultatene i denne studien?	Se litteraturmatrikse (vedlegg 2). Signifikant assosiasjon mellom prehospital antibiotikabehandling og redusert 30-dagersletalitet.

Hvor presise er resultatene og hvor presist er risikoestimatet?	Hazard ratio: 0.56, 95 % CI [0.35; 0.90], p = 0.01
Tror du på resultatene?	UKLART. Det er fortsatt risiko for at den observerte effekten skyldes forvekslingsfaktorer som ikke inkluderes i analysen, og ikke antibiotikabehandlingen per se.
C: Kan resultatene være til hjelp i praksis?	
Kan resultatene overføres til praksis?	UKLART. Studien er gjennomført for en legebemannet ambulanse, og dette anses som lite overførbart til den norske ambulansetjenesten. Utvalget består av en minoritet av sepsispasienter, pasienter med septisk sjokk, og det er uvisst om de demografiske og organisatoriske forholdene i Frankrike er overførbare til Norge.
Sammenfaller resultatene fra denne studien med resultatene fra annen forskning?	UKLART. Resultatene samsvarer med flere observasjonsstudier fra sykehus, som har funnet at hver time forsinkelse i antibiotikabehandling øker letaliteten ved septisk sjokk. Resultatene samsvarer imidlertid ikke med resultatene fra den randomiserte studien til Alam et al. (2018) eller med metaanalysene til Sterling et al. (2015) og Rothrock et al. (2020).
Totalvurdering	MODERAT kvalitet. Dette er en metodisk godt utført observasjonsstudie, hvor det tas hensyn til forvekslingsfaktorer i analysen. Likevel er det høy risiko for at ikke-identifiserte forvekslingsfaktorer påvirker den observerte effekten. Studiens overførbart til den norske ambulansetjenesten vurderes som relativt liten.

Jouffroy et al. (2022)

Sjekkliste for kohortstudie

Spørsmål	Kommentar
A: Kan du stole på resultatene?	
Er formålet med studien klart formulert?	JA. “In this study, we investigated the relationship between 30-day mortality in patients with [septic shock] and a prehospital bundle of care completion, [antibiotic] administration, and hemodynamic optimization defined as a fluid expansion of at least 10 mL.kg ⁻¹ .hr ⁻¹ ”.
Ble personene rekruttert til kohorten på en tilfredsstillende måte?	JA. Alle pasienter med septisk sjokk i en definert tidsperiode ble rekruttert til kohorten. Pasienter fra ett distrikt ble ekskludert da det ikke var data for laktatmåling. Dette kan ha påvirket utvalget.
Ble eksponeringen presist målt?	JA. Eksponeringen som måles er fullføring av tiltakspakke bestående av antibiotika og væskebehandling. Informasjon om dette ble hentet fra prehospitalt pasientjournaler, som anses som pålitelige. Klassifiseringskjevhet kan imidlertid ikke utelukkes.
Ble utfallet presist målt?	JA. Utfallet, 30-dagersletalitet, er et objektivt utfallsmål, som ble hentet fra inhospitale journaler.
Forvekslingsfaktorer:	
Har forfatterne identifisert alle viktige forvekslingsfaktorer?	UKLART. Forfatterne har identifisert en rekke forvekslingsfaktorer (blant annet alder, vekt, vitalia, prehospital behandling og komorbiditet). Det er imidlertid alltid risiko for at det eksisterer forvekslingsfaktorer som ikke identifiseres.
Har forfatterne tatt hensyn til kjente, mulige forvekslingsfaktorer i design og/eller analyse?	JA. Det ble benyttet tilbøyelighetsanalyser for å justere for forvekslingsfaktorer. I tilbøyelighetsanalysen ble ulike analysemetoder benyttet (invers sannsynlighetsvektning, matching og overlappsvektning).
Oppfølging:	
Ble mange nok av personene i kohorten fulgt opp?	JA. Alle inkluderte pasienter ble fulgt opp.

Ble personene fulgt opp lenge nok?	JA. I dette tilfellet er vi interessert i korttidsletalitet, og alle pasienten ble fulgt opp etter 30 dager.
B: Hva er resultatene?	
Hva er resultatene i denne studien?	Se litteraturmatrikse (vedlegg 2). Signifikant assosiasjon mellom fullført tiltakspakke og redusert 30-dagersletalitet.
Hvor presise er resultatene og hvor presist er risikoestimatet?	Invers sannsynlighetsvektning: risk ratio 0.52, 95 % CI [0.27; 0.93], p = 0.03 Matching: odds ratio 0.64, 95 % CI [0.28; 1.45], p = 0.29 Overlappsvektning: risk ratio 0.73, 95 % CI [0.42; 1.25], p = 0.25
Tror du på resultatene?	NEI. Det er kun én av tre analysemetoder som gir en statistisk signifikant reduksjon i letalitet. Det er imidlertid dette funnet artikkelen fokuserer på, som er et eksempel på rapporteringsskjevhet. I tillegg er det fortsatt risiko for at den observerte effekten skyldes forvekslingsfaktorer som ikke inkluderes i analysen, og ikke intervensjonen per se.
C: Kan resultatene være til hjelp i praksis?	
Kan resultatene overføres til praksis?	UKLART. Studien er gjennomført blant legebemannede ambulanser, og dette anses som lite overførbart til den norske ambulansetjenesten. Utvalget består av en minoritet av sepsispasienter, pasienter med septisk sjokk. Det er uvisst om de demografiske og organisatoriske forholdene i Frankrike er overførbare til Norge. I tillegg består intervensjonen av både antibiotika og væskebehandling, som gjør det vanskelig å anslå effekten av antibiotikabehandlingen alene.
Sammenfaller resultatene fra denne studien med resultatene fra annen forskning?	UKLART. Resultatene samsvarer med flere observasjonsstudier fra akuttinntak, som har funnet at hver time forsinkelse i antibiotikabehandling øker letaliteten ved septisk sjokk. Resultatene samsvarer imidlertid ikke med resultatene fra den randomiserte studien til Alam et al. (2018) eller med metaanalysene til Sterling et al. (2015) og Rothrock et al. (2020).

Totalvurdering	MODERAT kvalitet. Dette er en metodisk godt utført observasjonsstudie, hvor det tas hensyn til forvekslingsfaktorer i analysen. Likevel er det høy risiko for at ikke-identifiserte forvekslingsfaktorer påvirker den observerte effekten, og det foreligger rapporteringsskjevhet i form av at kun én av tre analysemetoder gir statistisk signifikans. Den sammensatte intervensjonen gjør det vanskelig å vurdere effekten av prehospitalet antibiotikabehandling alene. Studiens overførbarhet til den norske ambulansetjenesten vurderes som relativt lav.
-----------------------	---

Martel et al. (2020)

Sjekkliste for kohortstudie

Spørsmål	Kommentar
A: Kan du stole på resultatene?	
Er formålet med studien klart formulert?	JA. “We investigated whether early administration of antibiotics in the prehospital setting improves outcomes in these patients with sepsis”.
Ble personene rekruttert til kohorten på en tilfredsstillende måte?	NEI. Studie- og kontrollgruppen ble rekruttert fra to ulike tidsperioder, og det er risiko for at det har forekommet andre endringer i behandlingen enn kun tilskudd av antibiotikabehandling. I tillegg ble intervensjonsgruppen rekruttert fra kun ett ambulansedistrikt, mens kontrollgruppen ble rekruttert fra flere områder. Dette kan ha medført demografiske/epidemiologiske forskjeller mellom de to gruppene. Risikoen for seleksjonsskjevhet er høy.
Ble eksponeringen presist målt?	JA. Informasjon om eksponeringen, prehospital antibiotikabehandling, ble hentet fra pasientjournaler. Dette anses som en pålitelig målemetode.
Ble utfallet presist målt?	JA. Studien benytter objektive utfallsmål knyttet til letalitet og morbiditet, og disse lar seg måle på en presis måte.
Forvekslingsfaktorer:	
Har forfatterne identifisert alle viktige forvekslingsfaktorer?	NEI. Forfatterne oppgir kun alder, kjønn og komorbiditet (Charlson Comorbidity Index) som demografiske forvekslingsfaktorer. Det er sannsynligvis en rekke andre forvekslingsfaktorer tilstede.
Har forfatterne tatt hensyn til kjente, mulige forvekslingsfaktorer i design og/eller analyse?	NEI. Det er ikke justert for forvekslingsfaktorer i analysen.
Oppfølging:	
Ble mange nok av personene i kohorten fulgt opp?	JA. Alle inkluderte pasienter ble fulgt opp.
Ble personene fulgt opp lenge nok?	JA. I dette tilfellet er vi interessert i korttidseffekter knyttet til letalitet og morbiditet, og pasienten ble fulgt opp så lenge de var innlagt på sykehus.

B: Hva er resultatene?	
Hva er resultatene i denne studien?	Se litteratormatrise (vedlegg 2). Signifikant reduksjon i letalitet, dager på intensivavdeling og bruk av blodprodukter, ellers ingen forskjell i letalitet eller morbiditet. Høyere andel kontaminerte blodkulturer
Hvor presise er resultatene og hvor presist er risikoestimatet?	Risikoestimer oppgis ikke. Forskjeller mellom de to gruppene uttrykkes ved hjelp av chi-kvadrattest, t-test og Fishers eksakte test. Letalitet: $p = 0,01$ Dager på intensivavdeling: $p = 0,03$ Kontaminerte blodkulturer: $p = 0,16$ (ikke statistisk signifikant)
Tror du på resultatene?	NEI. Det er sannsynlig at den observerte reduksjonen skyldes forvekslingsfaktorer. Det tas ikke hensyn til forvekslingsfaktorer i analysen. Risiko for seleksjonsskjevhet ettersom de to gruppene er rekruttert fra to ulike tidsperioder og områder. I tillegg er det kun 47 pasienter i studiekohorten, som er et lite utvalg.
C: Kan resultatene være til hjelp i praksis?	
Kan resultatene overføres til praksis?	UKLART. Selve intervensjonen er sammenlignbar med prehospital antibiotikabehandling i Norge. Det er sannsynligvis forskjeller i populasjon, kompetanse og organisering av ambulansetjenesten, i tillegg til inhospitale forskjeller som gjør overførbareheten usikker. Det er knyttet stor usikkerhet til selve resultatene som gjør de lite overførbare.
Sammenfaller resultatene fra denne studien med resultatene fra annen forskning?	UKLART. Annen forskning spriker med tanke på effekten av tidlig og prehospital antibiotikabehandling ved sepsis.
Totalvurdering	LAV kvalitet. Observasjonsstudie med relativt lite utvalg og høy risiko for systematiske skjevheter, både seleksjonsskjevhet og forvekslingsfaktorer. Uviss overførbarehet til norske forhold.

Mikkelsen et al. (2021)

Overordnede spørsmål for kritisk vurdering

Spørsmål	Kommentar
Har artikkelen en klart formulert problemstilling?	JA. «The objective of this investigation was to determine if pre-hospital [blood cultures] were feasible and drawn with an acceptably low level of contamination and to investigate whether pre-hospital antibiotics were administered on correct indications”
Er designet velegnet for å svare på problemstillingen?	JA. Dette er en kvalitetskontrollstudie med et retrospektivt registerbasert design. Denne metoden anses som velegnet til å svare på problemstillingen. Det ville imidlertid også vært interessant å se hvor mange pasienter med sepsis som ikke fanges opp (for å anslå sensitivitet ved prehospital diagnostikk av sepsis). For å undersøke dette kreves et annet studiedesign.
Kan du stole på resultatene?	JA. Data ble hentet ut på en systematisk måte og pasientene ble selektert etter konkrete inklusjon- og eksklusjonskriterier. Lite frafall. Utvalget var representativt, og risikoen for seleksjonsbias vurderes som liten. På en annen side er utvalget (113 pasienter) relativt lite, og disse er hentet fra kun ett distrikt.
Hva er resultatene?	Se litteraturmatrikse (vedlegg 2).
Kan resultatene brukes i min praksis?	UKLART. Studien er gjennomført i Danmark, og både demografi og organisering av den akuttmedisinske kjeden anses som overførbart til Norge. Studien inkluderer imidlertid kun pasienter som er behandlet av anestesilege. Dette gjør overførbareheten til den norske bilambulansetjenesten mindre, særlig for resultatene knyttet til diagnostisk treffsikkerhet. Resultatene som angår blodkulturer anses som mer overførbare til den norske ambulansetjenesten
Totalvurdering	MODERAT kvalitet. Godt utført og relevant studie, som trekkes for lite utvalg og legebemannet ambulanse.

Walchok et al. (2017)

Overordnede spørsmål for kritisk vurdering

Spørsmål	Kommentar
Har artikkelen en klart formulert problemstilling?	JA. «We sought to determine if Paramedics can initiate the CMS sepsis core measure bundle in the prehospital field reliably»
Er designet velegnet for å svare på problemstillingen?	JA. Studien ble gjennomført som en retrospektiv pasientserie. Dette designet anses som velegnet, så lenge problemstillingen er rettet mot gjennomførbarhet, og ikke effekten av prehospital antibiotikabehandling på pasientrelaterte utfall som letalitet og morbiditet.
Kan du stole på resultatene?	JA. Alle pasienter hvor det ble foretatt «sepsis-varslings», basert på SIRS-kriteriene, i en definert tidsperiode ble inkludert. Utvalget anses som representativt, med lav risiko for seleksjonsskjevhet. Utvalget er på 1185 pasienter, som er relativt stort. Utfallsmålene er objektive og hentes fra pasientjournaler som anses som pålitelige. Det er likevel alltid en viss risiko for at manglende data kan påvirke resultatene.
Hva er resultatene?	Se litteraturmatrikse (vedlegg 2).
Kan resultatene brukes i min praksis?	UKLART. Studien er gjennomført i ett distrikt i USA, hvor demografiske forhold og organisering av ambulansetjenesten kan være annerledes enn i Norge. Samtidig ser studien på paramedisinere, som gjør resultatene mer overførbare enn studiene som inkluderer legebemannede ambulanser. Disse paramedisinerne fikk grundig undervisning i forkant av studien, og dette er ikke nødvendigvis overførbart til resten av ambulansetjenesten.
Totalvurdering	MODERAT kvalitet. Studien er godt utført med tanke på sitt formål. Relativt stort utvalg. Trekkes noe grunnet uklar overførbart til norske forhold.

Vedlegg 4. Kontakt med helseforetak

8. januar 2023 sendte jeg mail til landets helseforetak og Stiftelsen Norsk Luftambulansse med følgende spørsmål:

- Har ambulansetjenesten i deres helseforetak prosedyrer for prehospital antibiotikabehandling?
- Hvis ja; kan jeg få tilsendt denne prosedyren?

Jeg har tilgang til prosedyrene til ambulansetjenesten ved Sykehuset i Østfold, Sørlandet sykehus og Helse Stavanger gjennom jobb og praksis, og disse helseforetakene ble derfor ikke kontaktet. Helseforetak med prehospital antibiotika er merket med grønt.

Helseforetak	Kontaktperson	Svardato	Prehospital antibiotika?	Merknad
Sykehuset Østfold	Kjennskap gjennom jobb	8. januar	Nei	
Oslo Universitets-sykehus	Stephen Sollid <i>Klinikkleder, prehospital klinikk</i>	9. januar	Nei	
Sykehuset Innlandet	Jan-Erik Hagen <i>Opplæringsleder, kompetanseavdelingen, divisjon prehospitale tjenester</i>	10. januar	Nei	
Vestre Viken	John Richard Figenschou <i>Seksjonsleder, seksjon for kompetanse, prehospitale tjenester</i>	9. januar 14. mars	Ja	Kun utvalgte stasjoner med lang transporttid til sykehus: Veggli, Rødberg, Noresund, Nesbyen, Gol, Hemsedal, Ål og Geilo Se vedlegg 5.
Sykehuset i Vestfold	Torbjørn Lia <i>Avdelingssjef, ambulansetjenesten</i>	9. januar	Nei	Har anestesibemannet legebil med antibiotika tilgjengelig.
Sykehuset Telemark	Knut Inge Skoland <i>Ambulansesjef, prehospitale tjenester</i>	30. januar 14. mars	Ja	Se vedlegg 5.
Sørlandet sykehus	Kjennskap gjennom praksis	8. januar	Nei	

Helse Stavanger	Kjennskap gjennom jobb og praksis	8. januar	Nei	Tiltakskort for sepsis i Helse Vest: «Ved lang transporttid kan det i noen tilfeller være riktig å frakte pasient til lege for start av antibiotika før videre transport til sykehus. Vurder i tilfelle muligheten for å ta en enkel blodprøve for blodkultur hos legen. Eventuelt trekk opp 10-20 ml. rent blod fra venekanyle i en steril sprøyte [...]»
Helse Fonna	Svein Oddvar Moen <i>Avdelingsleder</i>	11. januar	Nei	
Helse Bergen	Tommy Nybakk <i>Ass. avdelingsjef, akuttmedisinsk avdeling</i>	10. januar	Nei	
Helse Førde	Stian Sægrov <i>Ambulansesjef</i>	10. januar	Nei	
Helse Møre og Romsdal	Lars Kristian Haugan <i>Fagrådgiver, klinikk for prehospitale tjenester</i>	9. januar	Nei	
St. Olavs Hospital	Morten Dragsnes <i>Avdelingsjef, ambulansetjenesten</i>	9. januar	Nei	
Helse Nord-Trøndelag	Sturla Hammer <i>Avdelingsleder, ambulanseavdelingen</i>	9. januar	Nei	«Det ble bestemt på et møte i Helse-Midt, at antibiotika prehospitalt ikke er aktuelt på nåværende tidspunkt. Slik at hele Helse-Midt er uten antibiotika foreløpig».
Helgelands-sykehuset	Pål Madsen <i>Klinikkjef, prehospital klinikk</i>	26. januar 14. mars	Ja	Se vedlegg 5.
Nordlands-sykehuset	Anders Samuelsen <i>Fagkoordinator, prehospital klinikk</i>	17. januar 14. mars	Ja	Se vedlegg 5.
Universitets-sykehuset Nord-Norge	Siv-Ragnhild Bjørnstad <i>Seksjonsleder, fag- og opplæringsseksjonen, ambulanseavdelingen</i>	9. januar	Ja	Se vedlegg 5.
Finnmarks-sykehuset	Jan Arne Moen <i>Avdelingsleder, bil- og båtambulanse, klinikk for prehospitale tjenester</i>	9. januar	Ja	Se vedlegg 5.
Luftambulanse-tjenesten	Marius Rehn <i>Fagsjef, Stiftelsen Norsk Luftambulanse</i>	18. januar	Ja	

Vedlegg 5. Prosedyrer for prehospital antibiotikabehandling

Vestre Viken HF

Tiltaksbok Ambulanse / 03 - Medisinsk

#1222 - Infeksjon - Sepsis

Den septiske pasient kan ha beskjedne tegn og symptomer. Feber, det klassiske tegnet på infeksjon, kan mangle. Sepsis kan raskt utvikle seg til alvorlig sepsis og sepsisk sjokk med høy dødelighet. Dette kan unngås hvis tegn på sepsis oppdages og behandles tidlig. Derfor skal alle pasienter hvor infeksjon finnes eller mistenkes, sjekkes for qSOFA.

Se grunnlagsinformasjon.

Tabell 1: Quick SOFA (qSOFA)	
KLINISK INFEKSJON OG MINST 2 AV KRITERIENE:	
- Respirasjonsfrekvens	≥ 22
- Endret mental status	
- Systolisk blodtrykk	≤ 100 mm Hg

Kliniske funn (ABCDE) kan være:

- Nedsatt bevissthet/uro
- Økt respirasjonsfrekvens
- Sirkulasjonssvikt
- Nedsatt allmenntilstand
- Hodepine
- Kvalme og brekninger
- Petekier*
- Nakkestivhet
- Frostanfall
- Feber > 38 °C (obst hos noen pasienter ser man hypotermi)

OBS. Hudblødninger/petekier: svært alvorlig tegn. Sees ofte, men ikke alltid, ved meningokokksepsis. Lar seg ikke presse bort/avbleke, dvs. forblir synlig gjennom et glass.

Generert fra Bilisund GRID Birgitte Larsen - 14.03.2023 14:29:24 Side 1 av 5

Vestre Viken HF

Behandling/tiltak

- Korrigér A og B problem på stedet. Deretter: ikke forsink transport
- O2 via maske med reservoar, tilstrebt SpO2 > 95 % (unntak KOLS pasienter)
- Hvis SpO2 < 90 % tross rikelig O2 tilførsel, RR er < 10 eller > 30 og brystet hever seg utilstrekkelig under inspirasjonen: Vurder assistert ventilasjon med RR mindre enn 12, eller høyere enn 20
- Ved hypotensjon gis volumbehandling (systolisk BT < 90 mmHg); fravær av radialispuls (hos små barn: bortfall av brachialispuls)
Se volumbehandling av voksne - ikke traumatisk årsak. Volumbehandling barn. Konferer med lege
- Revurder tilstanden hyppig
- Høy beredskap for bistand av luftambulans
- Alltid henvisning til legevakt/inleggelse, eller konferering med lege

Evt. blodkultur og oppstart av antibiotikabehandling prehospitalt skal initieres av lege

Cefotaxim (antibiotika)

Generert fra Bilisund GRID Birgitte Larsen - 14.03.2023 14:29:24 Side 2 av 5

Vestre Viken HF

Tiltaksbok Ambulanse / 03 - Medisinsk

#1239 - qSOFA

Mistanke om alvorlig infeksjon/sepsis

introduksjon:

- Sepsis er en systematisk inflammatorisk reaksjon på infeksjon
- Mistenkt sepsis ved klinisk infeksjon og minst 2 av qSOFA kriteriene (quick Sepsis Related Organ Failure Assessment)

Tabell 1: Quick SOFA (qSOFA)	
KLINISK INFEKSJON OG MINST 2 AV KRITERIENE:	
Respirasjonsfrekvens	> 22
Endret mental Status	
Systolisk blodtrykk	≤ 100 mm Hg

Sepsis er en alvorlig tilstand med høy dødelighet, og tidlig identifikasjon av sepsispasienten er viktig.

Symptomer og tegn:

- Sepsis begynner ofte med feber, men det kliniske bildet kan være uklart.

Alvorlige symptomer:

- Nedsatt bevissthet/endret mental status (se grunnlagsinformasjon)
- Påvirket respirasjon
- Påvirket sirkulasjon
- Petekier
- Nakkestivhet

Undersøkelser og sykehistorie:

- Primærundersøkelse
- Sekundærundersøkelse medisinsk pasient
- Alder 75 år eller traume pasient med svekket helse
- Siste 6 uker gjennomgått traume, kirurgi eller invasive prosedyrer
- Svekket immunforsvar

Generert fra Bilisund GRID Birgitte Larsen - 14.03.2023 14:31:06 Side 1 av 3

Vestre Viken HF

- Medfødt
- Ervervet (ulike sykdommer, medikamenter som steroider, kjemoterapi, immunsupprimert)
- Innleggende kateter (SVK, Veneport, urinkateter)
- IV misbrukere
- Kutt, sårskader, tenner, bihuler etc

Behandling og observasjon

- Oksygenbehandling
- Volumbehandling voksne (ikke traumatisk årsak)
- Konsultere lege og vurderer luftambulans. Det kan være indikasjon for å gi antibiotika prehospitalt (stasjoner i Numedal, Sigdal og Hålingdal).

Prosedyre godkjent av rådgiver kvalitet og helsefag - stedfortreder avd.sjef. 23.10.2018.

Generert fra Bilisund GRID Birgitte Larsen - 14.03.2023 14:31:06 Side 2 av 3

#1262 - Cefotaxim (antibiotika)

Prosedyren gjelder for stasjonene Veggli, Rødberg, Sigdal, Noresund, Nesbyen, Gol, Hemsedal, Ål og Gello.

Legemiddelform:

Hetteglass 20 ml med 2g tørrstoff.

Indikasjon:

Sepsis (blodforgifning) og alvorlige infeksjoner

Administrasjon:

- Konsultasjonspliktig
- 2 g tørrstoff i hetteglass som tilføres 10 ml NaCl
- Vend (ikke rist) hetteglasset til tørrstoffet er løst opp
- Gis IV i bolus over 3 - 5 minutter

Merknad:

Ideelt sett skal det tas blodkultur og mikrobiologiske prøver før medikamentet administreres, men unntaksvis gis det uten at dette er tatt p.g.a. alvorlig tilstand.

Dosering:

Voksne = 2 g (hele glasset)

Barn = dose angitt etter konsultasjon

Forsiktighetsregler:

Tidligere anafylaktisk sjokk etter penicillin.

Bruk hansker ved tilredning av medikamentet (hindre eksponering for virkestoffet)

#1791 - 05.03 Alvorlig infeksjon, mistanke om sepsis

Alvorlig infeksjon, sepsis (hos voksne over 16 år)

Denne tilstanden har en standardisert pasientflyt i Akttkjeden Telemark, se retningslinje 15.02 Akuttkjeden: Alvorlig infeksjon - Sepsis pre-hospital:

Bakgrunn

Ved sepsis foreligger det organsvikt/svikt i etter eller flere organsystemer. Vi bruker en forenklet varslingsalgoritme (qSOFA) som er en klinisk sjekkliste av tre organfunksjoner for å se etter organsvikt. NB qSOFA vil ikke fange opp alle pasientene med sepsis!

Spesielle risikogrupper

- Alder < 1 år eller > 75 år eller pasienter med svekket helse
- Siste 6 uker gjennomgått traume, kirurgi eller invasive prosedyrer
- Svekket immunforsvar
 - Medfødt
 - Ervervet (ulike sykdommer, medikamenter som steroider, kjemoterapi, immunsupprimert)
- Innleggende kateter, (SVK, veneport, urinkateteret)
- Iv misbrukere
- Kutt, sårskader etc.
- Gravide eller gravid siste 6 uker:
 - Diabetes
 - Keisersnitt
 - Forløsning med tang
 - Membranruptur
 - Nær kontakt med pasient med streptokokk gruppe A infeksjon
 - Kontinuerlig blødning eller utflod

qSOFA (brukes hos voksne ≥ 18 år)

Klinisk infeksjon og minst 2 av kriteriene = mistanke om sepsis.

-NB Negativ q-SOFA utelukker ikke sepsis -

Akutt endring i mental status

Systolisk BT ≤ 100 mm Hg

Respirasjonsfrekvens ≥ 22/minutt

Undersøkelser og sykehistorie

- Primærundersøkelsen
- Sekundærundersøkelse
 - Se spesielt etter
 - Utsett, petekkier, nakkesjivhet.
 - Se spesielt etter infeksjonstegn
 - Lokale infeksjonstegn (urinveier, luftveier, hud)?
- Supplerende: Mål laktat dersom man har utstyr til dette.

Behandling og observasjon

- Konsulter lege
 - ISBAR - Kommunikasjon med lege - generelt
- Vurder luftambulansje
- Oksygenbehandling ved SaO2 < 95
 - Oksygenbehandling
- Volumbehandling
 - NaCl 0.9 % (volumbehandling ikke-traumatisk)
 - Ved tegn til nedsatt sirkulasjon/hypoperfusjon
 - Ved hypotensjon (MAP < 65, SBT ≤ 100)
- CPAP
 - CPAP
 - Ved SaO2 < 95 og manglende effekt av oksygen
 - Stuvningstegn
 -
- Intraosøssdrill
 - Intraosøss tilgang (sirkulasjonssvikt, ikke mulig med venekanyler)
- Ved mistanke om sepsis
 - Dersom lege har forordnet antibiotika skal vi forsøke å ta blodkultur. Denne må tas før man gir antibiotika.
 - Hvis man ikke lykkes med å ta blodkultur gir man likevel antibiotika
 - Transport over 60 minutter eller klinisk dårlig pasient
 - Ved begrunnet mistanke om sepsis kan lege ordinere antibiotika uavhengig av qSOFA-skår

- Blodkultur
 - Blodkultur
- Antibiotikabehandling
 - Cefotaxim
- Halsprøve
 - Halsprøve
 - Ved mistanke om meningokokk meningitt

Andre tiltakskort:

- Cefotaxim 1g - Prosedyre for utblanding
- Cefotaxim 2g - Prosedyre for utblanding
- Flytskjema sepsis

#10259 - 11.15 Cefotaxim

Cefotaxim

Legemiddel

Cefotaxim infusjon/injeksjonsstoff 1 og 2 g, hetteglass 10 ml

Indikasjon

- Mistanke om sepsis
- Mistanke om bakterieell meningitt

Virkemåte

- Antibiotikum. Dreper bakterier ved å hemme bakteriens dannelse av cellevegg.

Administrasjon / dosering

Administrasjon

- Gis etter forordning av lege
- Ta blodkultur og halsprøve før man gir Cefotaxim
- Gis intravenøst
- Til voksne gis 2 gram som infusjon i 100 ml NaCl over 30 minutter. Dersom pasienten skal ha tre gram settes i tillegg 1 g som injeksjon
- Til barn gis den vektbaserte dosen som injeksjon over 5 minutter. Dersom dosen er 2 g eller mer kan to gram settes som infusjon på samme måte som til voksne

Dosering

- **Mistanke om sepsis**
 - Voksne
 - 2 g i.v./i.o
 - 50 mg/kg i.v./i.o, maks dose 2 g
 - Se vedlegg 1 for doseringstabell barn ved sepsis
 - Barn
 - 3 g i.v./i.o
 - 50 mg/kg i.v./i.o, maks dose 3 g
 - Se vedlegg 2 for doseringstabell barn ved mistanke om meningitt

Kontraindikasjon

#3670 - Sepsis Helgeland, Finnmark

Introduksjon

Sepsis er en livstruende tilstand som oppstår når kroppens reaksjon på en infeksjon medfører organsvikt. Dette er en tilstand der det kliniske bildet kan endre seg raskt, og der det kreves gjentatte scoringer. Tidlig identifikasjon av sepsispasienten er viktig. Tidlig væsketilførsel og antibiotikabehandling reduserer utvikling av sepsisk sjokk og død.

Sepsisvurdering

Ved mistenkt eller sikker infeksjon brukes det prehospitalt to scoringssystemer for å oppdage pasienter med sepsis. Vurder i tillegg risikofaktorer, klinisk vurdering og tegn på organsvikt.

NEWS2 (National Early Warning Score) for voksne over 18 år

Fysiologisk parameter	3	2	1	0	1	2	3
Respirasjonsfrekvens	≤ 8		9-11	12-20		21-24	≥ 25
SpO2 skala 1 (%)	≤ 91	92-93	94-95	≥ 96			
Luft eller oksygen?		Oksygen		Luft			
Systolisk blodtrykk (mmHg)	≤ 90	91-100	101-110	111-219			≥ 220
Puls	≤ 40		41-50	51-90	91-110	111-130	≥ 131
Bevissthet *				A			C,V,P,U
Temperatur (°C)	≤ 35,0		35,1-36,0	36,1-38,0	38,1-39,0	≥ 39,1	

* A= Våken (alert), C= nyoppstått forvirring (new confusion), V=reagerer på tiltale (voice), P= reagerer på smertestimulering (pain), U= reagerer ikke (unresponsive)

NEWS2 diagnostiserer ikke sepsis, men identifiserer alvorlig syke pasienter og utvikling i klinisk tilstand.

NEWS2-skåren kan maskeres hvis pasienten bruker betablokkere eller steroider, og være upålitelig hos pasienter med ryggmargsskade.

Skåringsystemet brukes ikke på barn eller gravide.

Ved NEWS2-skår på 5 eller mer; vurder sepsis.

qSOFA-kriterier

- Respirasjonsfrekvens 22 eller over
- DT systolisk 100 eller under
- Nedsatt bevissthet/endret mental status/nyoppstått forvirring

To eller flere qSOFA-kriterier i kombinasjon med mistenkt eller sikker infeksjon gir sterk mistanke om sepsis.

RETTS-kriterier vil være styrende for prosessiltak også når det ikke er treff i NEWS2 og/eller qSOFA.

Bistand av legevakt eller luftambulans for tidlig antibiotikabehandling og rask transport til sykehus skal vurderes.

Risikofaktorer

- Alder 65 år eller eldre eller 1 år eller yngre, svært skrapelige
- Pasienter med nedsatt immunforsvar pga. sykdom eller legemidler
 - Kreftpasienter som behandles med kjemoterapi
 - Annens sykdom, f.eks. diabetes, fjernet milt, sigdcelleanemi, leversykdom, nyresykdom, AIDS
 - Langtidsbehandling med steroider (prednisolon, kortison)
 - Immunosupprimerende behandling, f.eks. mot leddgikt
- Kirurgi eller andre invasive prosedyrer siste 6 uker
- Kjent hudinfeksjon, åpne sår, kutt, forbrenninger, bitt
- Stoffmisbruk (sprøytebruk)
- Inneliggende urinrørskater eller santralvenøse kater
- Gravide som føler seg syk/har tegn på infeksjon
- Fødsel, abort de siste 6 uker og spesielt
 - Nedsatt immunsystem, svangerskapsdiabetes, diabetes, annen samtidig sykdom
 - Hatt keisersnitt, barn tatt med tang, hatt utskrapning
 - Hatt fosterhinnebrutt
 - Utsatt for Streptokokk A infeksjon
 - Blødning over lengre tid
 - Hatt feber 24 timer før eller etter fødsel
 - Tidligere født baby med sepsis
- Annens sykdom (komorbiditet) f.eks. alkoholisme, psykisk sykdom
- Dårlig ernæringsstatus
- Institusjonstilværelse
- Genetiske faktorer (økt sårbarhet for visse mikroorganismer)
- Overvekt
- Røyking

Tidsmål

- Raskest mulig og seinest innen 60 min etter første medisinske kontakt skal pasienter med mistenkt sepsis gis IV antibiotika og væske
- Ved transporttid til sykehus over 20 minutter startes antibiotikabehandling før eller under transport

Symptomer og tegn

Sepsis begynner ofte med feber og frostanfall, men det kliniske bildet kan være uklart. Ikke alle pasienter med sepsis får feber, f.eks. gamle, svært skrapelige, pasienter under kreftbehandling, svært syke, nyfedte og barn. Noen pasienter er hypotermie.

Reduksjon i almenntilstand er et godt utgangspunkt for å stille spørsmål om dette kan være sepsis. Andre symptomer og tegn er nedsatt bevissthet, urø, økt respirasjonsfrekvens, initalkt varm hud, senere kaldt og klam, takykardi, forlenget kapillær fyllingstid, kalde ekstremiteter, hypotensjon, hodepine, kvalme og brekninger.

Petekier og nakkestivhet er svært alvorlige tegn. Tegn på lokal infeksjon (urinveier, lufteveier, hud).

Eldre pasienter har ofte atypisk klinikk. Gamle pasienter med infeksjon kan mangle pulsekning, eller kan utvikle hjerterytmeforstyrrelse i stedet for økt puls. Betablokkere maskerer pulstigning. Endringer i kognitiv funksjon hos eldre kan vise seg som akutte endringer i funksjonsnivå.

Nøytropen feber, febril nøytropeni, er feber hos pasienter som har lavt antall nøytrofile granulocytter etter cellegiftbehandling. Tilstanden er ofte dødelig. Nøytrofile er en undergruppe av hvite blodceller som er viktige spesielt i forsvaret mot bakterier. Pasientene skal raskt ta kontakt med sykehuset ved temperatur 38 eller høyere. Feber kan være eneste tegn på en alvorlig infeksjon. Pasienter med febril nøytropeni kan være i bemerkelsesverdig god almenntilstand til tross for potensiell livstruende tilstand.

Undersøkelser og sykehistorie

- Primærundersøkelse**
 - Mål temperatur
- Sekundærundersøkelse medisinsk pasient**
 - Infeksjonstegn
 - Apati, feber/frostrier
 - Sterk hodepine, nyoppstått forvirring?
 - Tegn på meningitt (stivt, petekier, lyskylhet, nakkestivhet. Spent fontanelle hos spebarn.)
 - Kortpustethet, hoste, oppspytt, blodig oppspytt, økt RF?
 - Magesmerter/oppflytthet, diaré/oppkast?
 - UVI? Redusert urinproduksjon, mage/flanke/ryggmerter? Endret urinproduksjon siste 18 timer?
 - Varmt smertefullt ledd, kan ikke belaste
 - Hudforandringer, diabetessår, brannår

- Tannproblemer/behandling, nylig utenlandsreise?

Behandling og observasjon

- Reevaluer ABCDE
- Volumbehandling voksne** (vurder å henge opp to infusjoner) **Volumbehandling barn**,
 - Vurder effekt og behov for videre væskebehandling før ny bolus. Aggressiv væskebehandling kan være nødvendig.
- Oksygenbehandling: høy flow til alvorlig syke. Senere reduseres oksygentilførselen i henhold til vitale parametre og klinisk tilstand. Tilstrebt SpO₂-verdi 90-95 %.
- Lav terskel for konsultasjon og bistand av lege/luftambulans. Aktuet: å gi antibiotika prehospitalt ved lang transporttid (> 20 min), spesielt ved treff i qSOFA.
 - Ta mikrobiologiske prøver hvis mulig - blodkultur til dyrking. Ustikket urin kan også sendes på rent glass sammen med pasient.
 - Voksen: ampicillin 2 g + gentamicin 5-7 mg/kg iv, i/o
 - Voksen som ikke kan få ampicillin + gentamicin (gravid, ammer): cefotaksim 2 g
 - Sepsis hos barn (<12 år): Cefotaksim 50 mg/kg
- Varsle akuttmottak, ved mistanke om sepsis
- Hypig reevaluering
- Ved feber over 39 °C og samtidig påvirket almenntilstand kan 1 gram paracetamol gis p.o. til voksne (eller dose i henhold til tiltakskort til barn). Se Grunnlagsinformasjon.

#20076 - Infeksjon sepsis blodforgiftning

(PASUS)

Tidlig identifisering og innmelding av mistenkt SEPSIS er sentralt! Bruk qSOFA-score initialt:

Positiv qSOFA-score. Lik eller mer enn 2 av følgende kriterier ved mistanke om infeksjon:

1. Systolisk blodtrykk ≤ 100 mmHg
2. Respirasjonsrate ≥ 22 /min
3. Endret mentalstatus / GCS < 15

Lik eller mer enn 2 qSOFA-kriterier og påvist/mistenkt infeksjon: Mistenk sepsis med alvorlig prognose!

Ved qSOFA verdi 2 eller 3, immunosupprimert pasient og/ eller rød og oransje triage skal pas har bredspektrert antibiotika (LEG) så snart som mulig og innen en time! Pasienten transporteres akutt inn til sepsismottak ved NLSH!

SIRS kriterier benyttes fortsatt når pasienter med mistenkt infeksjon har qSOFA score under 2. Ved qSOFA 0 eller 1 og diagnostisert/mistenkt infeksjon: mål SIRS-kriteriene:

1. Respirasjonsrate ≥ 20 /min
2. Puls > 90 /min
3. Temperatur $< 36^{\circ}\text{C}$ eller $> 38^{\circ}\text{C}$
4. Leukocytter $< 4 \times$ eller $> 12 \times$

Tiltak

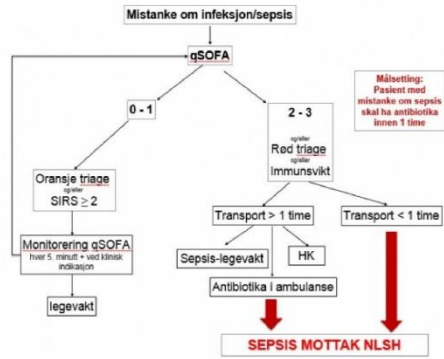
- Meld behov for sepsismottak i (SitRap) til AMK BODØ og sykehusets mottak
- Oksygenbehandling kun ved behov
- Anlegg 2 PVK med volumkapasitet
- Ta Blodkultur
- Væskebehandling: Steng LV væskebehandling 10 min før ankomst sykehus pga blodkultur
- Staff informasjon om pasientens vekt og meld vekten til pasientmottakende enhet
- Lav terskel for konsultasjon og bistand av LEG / LAT
- Prehospital antibiotika (ordineres av LEG) bør gis prehospitalt ved transportert over en time
- Ved antibiotikaordinasjon hos voksne er førstevalget Gentamicin (Garamycin®), Gemsumycin® + Ampicillin (Ampicillin®, Pentrexyll®) og andrevalget Ceftriaxon.
- Ved antibiotikaordinasjon hos barn, gravide og ammende er førstevalget Ceftriaxon.

Vurder å sende telemetri med MultiMonitor Corpuls3, husk å melde mottaket om dette via Nednett slik at pålogging skjer.

- Undersøk med tanke på utslett, petekkier, nakkestivhet.
- Spent fontanelle hos spebarn.
- Lokale infeksjonstegn (nirveier, luftveier, hud)?

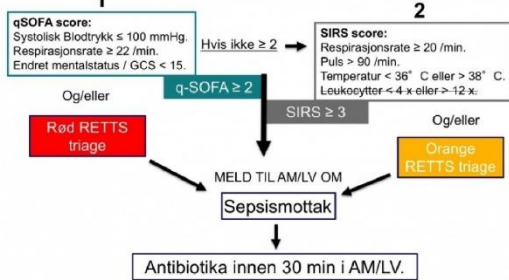
- Innliggende urinkateter eller sentralvenøse kateter?
- Nylig operasjon, skade, sår, dyrekontakt/bitt?
- Nylig utenlandsreise?
- Fjernet milt?
- Alvorlig underliggende sykdom?
- Immunosupprimerende behandling?

Flytskjema alle:



Flytskjema ambulanse.

Ved mistanke om infeksjon/sepsis:



#20455 - Ampicilin (Ampicillin®, Pentrexyll®)

Ordineres av LEG

Preparat:

- Ampicillin 2g hetteglass med tørrstoff

Administrasjon / dosering:

- Må gis etter Gentamicin
- Administreres som LV infusjon:
 - 2 g oppløses i 100 ml NaCl plastflaske etter prosedyre: Tilberedning av antibiotika til intravenøs infusjon. Blandes til løsningen er klar og uten partikler.
 - Infusjon i la. 30 min. (100 dr/min)

Indikasjon:

- Infeksjon med tegn til infeksjon sepsis blodforgiftning
- 1. valg av AB-behandling ved sepsis, sammen med Gentamicin

Virkemåte:

- Bredspektrert penicillin

Kontraindikasjoner:

- Kjent straksallergi mot penicillin.
- Grunnet mulige kryssreaksjoner med andre antibiotika: Konferer med LEG ved allergi mot antibiotika.

Bivirkninger:

- De vanligst rapporterte bivirkningene er hudreaksjoner (pruritus, utslett, eksem, kløe), abdominalsmerter, meteorisme, løs avføring, diaré, kvalme og oppkast
- Personer som tidligere har vist overfølsomhet overfor penicillin og personer med allergi, astma, hørsnue eller urticaria i sin medisinske historie har større risiko for overfølsomhetsreaksjoner

Oppbevaring og holdbarhet:

- Fortynning løsning til LV - infusjon kan oppbevares opptil 8 t i romtemperatur.
- Oppløst tørrstoff i hetteglasset må brukes umiddelbart.

#20457 - Gentamicin (Garamycin®, Gensumycin®)

Ordineres av LEG

Preparat:

- Gentamicin 40mg/ml

Administrering og dosering:

Ved opptrekk og administrering skal hansker benyttes.

- Dose: 320 mg gir 8 ml injeksjonsoppløsning
- 1. valg: ufortynnet I.V. Må gis over minst 3 minutter
- 2. valg: ufortynnet I.M.: 4 ml x 2 dypt I.M. Bruk begge lår (midt i ytre lårmuskel = m. vastus lateralis)
- Ikke I.M. når alvorlig forbrønning ved injeksjonsstedet eller når pasienten bruker antikoagulantia (Warfarin, NOAK)

Indikasjon:

- Mistanke om Infeksjon sepsis blodforgiftning
- 1. valg ved A-B behandling for sepsis, sammen med AMPICILLIN.

Virkemåte:

- Bredspektrert antibiotika som virker både på grampositive og gramnegative mikroorganismer.

Kontraindikasjoner:

- Overfølsomhet for innholdsstoffene og tidligere reaksjoner overfor aminoglykosider
- Myasthenia gravis (en sjelden sykdom som fører til muskelsvakhet og økt tretthet i muskulaturen)

Bivirkninger:

- Vanlige: Kløe, nedsatt hørsel, proteinuri, kvalme, svimmelhet
- Mindre vanlige: Eosinofili, trombocytose, urticaria
- Sjeldne: anafylaksi, anemi, hodepine, akutt nyresvikt

Oppbevaring og holdbarhet:

- Brukes umiddelbart etter åpning

For mer om legemiddelet, se grunnlagsinfo symbol i applikasjonens øvre marg.

#20456 - Benzylpenicillin (Penicillin®)

Ordineres av LEG

Preparat:

- Benzylpenicillin 3 gram (5 mill IE) hetteglass med tørrstoff

Administrasjon / dosering:

- Administreres som I.V. infusjon:
 - 3 g oppløses i 100 ml NaCl plastflaske etter prosedyre: Tilbereding av antibiotika til intravenøs infusjon Blandes til løsningen er klar og uten partikler.
 - Infusjon over 30 min (100 dr/min)
- Ikke IV-tilgang: administreres I.M.
 - Tørrstoffet blandes med 10 ml sterilt vann etter prosedyre: Tilbereding av antibiotika til intramuskulær injeksjon
 - I.M. dypt i lårmuskel (lateralt medialt). Dosen gies i 2 injeksjoner, 1 på hver side.

Indikasjon:

- Mistanke om sepsis Infeksjon sepsis blodforgiftning, med spesiell mistanke om hjernehinnebetennelse (meningitt)
- Infeksjon forårsaket av penicillinfølsomme bakterier

Virkemåte:

- Bredspektrert antibiotikum
- Virker hovedsaklig på grampositive bakterier. Hemmer bakterienes cellevegg syntese og virker bakteriedid.

Kontraindikasjoner:

- Kjent straksallergi mot penicillin.
- Grunnet mulige kryssreaksjoner med andre antibiotika: Konferer med LEG ved allergi mot antibiotika.

Bivirkninger:

- Vanlige: Eksantem, Tromboflebitt
- Mindre vanlige: Eosinofili, Urticaria
- Øvrige: Anafylaktiske reaksjoner

Oppbevaring og holdbarhet:

- Oppløsningen tilberedes umiddelbart før bruk og bør ikke oppbevares

For mer om legemiddelet, se grunnlagsinfo symbol i applikasjonens øvre marg

#20488 - Ceftriaxon

Ordineres av LEG

Preparat:

- Ceftriaxon 2g /hetteglass tørrstoff

Indikasjon:

- Mistanke om sepsis
- 1. valg hos barn, gravide og ammende
- 2. valg hos voksne

Administrering og dosering:

- Administreres som I.V. infusjon:
 - Voksne: 2g
 - Når dosen er 2g: tørrstoffet oppløses i 100 ml NaCl plastflaske etter prosedyre: Tilbereding av antibiotika til intravenøs infusjon. Blandes til løsningen er klar og uten partikler.
 - Barn <40 kg: 50 mg/kg
 - Tilsett 20 ml sterilt vann til 2g tørrstoff, løsningen har en konsentrasjon på ca 100 mg/ml. Trekk opp volum etter vekt (se tabell nedenfor) og injiser i NaCl 100 ml.
 - Infusjon over 30 min (100 dr/min) - For barn < 4 uker (28 dager) er infusjonstid 60 min

Vekt (kg)	5	10	15	20	25	30	35
Dose (mg)	250	500	750	1000	1250	1500	1750
Volum (ml)	2,5	5	7,5	10	12,5	15	17,5

- Ikke IV-tilgang: administreres I.M.
 - Tørrstoffet blandes med 7,2 ml sterilt vann etter prosedyre: Tilbereding av antibiotika til intramuskulær injeksjon. Dette gir en løsning på 8 ml.
 - Barn < 40 kg: Trekk opp etter vekt:

Vekt (kg)	5	10	15	20	25	30	35
Dose (mg)	250	500	750	1000	1250	1500	1750
Volum (ml)	1,0	2,0	3,0	4,0	5,0	6,0	7,0

- I.M. dypt i lårmuskel (lateralt medialt).
- Dosen deles opp og gis på 2 ulike injeksjonssteder (begge lår). Det skal aldri gis mer enn 1g (= 4 ml) per injeksjonssted.
- OBS: Ringers oppløsning må ikke brukes til å rekonstituere ceftriaxon i hetteglass eller til ytterligere

fortynning av rekonstituert ceftriaxon til intravenøs administrasjon, fordi utfelling kan dannes.

- Utfelling kan også oppstå når ceftriaxon blandes med oppløsninger som inneholder kalsium (Ringers oppløsning) i den samme intravenøse administrasjonslinjen. Ceftriaxon og kalsiumholdige oppløsninger (Ringers oppløsning) skal derfor ikke blandes eller administreres samtidig.

Virkemåte:

- Hemmer bakteriens cellevegg syntese og videre bakteriecelledød

Kontraindikasjoner:

- Kjent overfølsomhet overfor Ceftriaxon eller annen Cefalosporin - Tidligere alvorlig overfølsomhet (f.eks. anafylaktisk reaksjon) overfor ethvert annet betalaktamantibiotikum (penicillin, monobaktam eller karbapenem) i anamnesen
- Konferer LEG ved kjent overfølsomhet mot antibiotika

Bivirkninger:

- Vanlige: Diare, utslett
- Mindre vanlige: anemi, koagulapati, kvalme, oppkast, sopplinfeksjon, hodepine, svimmelhet, smerte på inntaksstedet
- Sjeldne: Bronkospasme, urticaria, Hematuri, ødem

Oppbevaring og holdbarhet:

- Oppbevares i originalemballasje for beskyttelse mot lys.

For mer om legemiddelet, se grunnlagsinfo symbol i applikasjonens øvre marg

#8691 - 10 Sepsis

Elektronisk registrering av sepsisbehandling: Sepsis skjema

Sepsis

- Sepsis: Livstruende organfunksjon forårsaket av en dysregulert vertssvrespons på infeksjon.
- FMK: Første medisinske kontakt: Tid for første fysiske kontakt med helsepersonell

Tidsmål

- Raskest mulig og seinest innen 60 min etter FMK skal pasienter med mistenkt sepsis gis IV antibiotika og væske
- Ved transporttid til sykehus over 15 minutter startes antibiotikabehandling før eller under transport

Varsling fra AMK ved mistenkt sepsis

- Bruk Norsk Indeks' Kort 15 - Feber'
- Lege-ambulansalarm med hastegrad AKUTT til aktuell LV-lege og ambulanse
- Vakthavende lege ved nærmeste akutt sykehus varsles med antatt ankomsttid. Hvis annet sykehus velges av medisinske eller operative grunner, varsles dette.
- Luftambulans varsles ved behov

Sykehistorie

- Sepsis kan presentere seg på svært forskjellige måter.
- Redusert almenntilstand er et godt utgangspunkt for å stille spørsmål om dette kan være sepsis.
- Kartlegg symptomer på infeksjon, risikofaktorer for sepsis og tegn til organsvikt.

Prehospitalt tiltak ved mistanke om sepsis

Helst parallell jobbing!

- Primærundersøkelse - ABCDE.
- Mål BT, puls, respirasjonsfrekvens, temperatur og SaO2. CRP, hematologisk status og blodgass tas hvis tilgjengelig.
- Klinisk undersøkelse med mål om å finne infeksjonsfokus
- Bruk eventuelt skåringsystem som qSOFA eller SIRS og/eller blodgassparametre og laktat.
- Ta mikrobiologiske prøver hvis mulig - blodkultur og urinprøve for urinetsik og dyrking. Ustikset urin sendes på rent glass til UNN sammen med pasienten. Det er ikke nødvendig å ta URiCult.
- Start væske- og antibiotikabehandling så raskt som mulig.
 - Væskebolus 10 ml/kg i løpet av 5-30 minutter. Effekt og behov for videre væskebehandling skal vurderes før ny bolus. Aggressiv væskebehandling med mer enn 30 ml/kg i løpet av de første 30 minuttene kan være nødvendig.
 - Start fig. IV antibiotikabehandling [1] raskest mulig ved mistanke om fokus i

- Luftveier: gentamicin 5-7 mg/kg + benzyloxylin 3 g
- Urinveier: gentamicin 5-7 mg/kg + ampicillin 2 g
- Ukjent fokus: gentamicin 5-7 mg/kg + benzyloxylin 3 g
- Sepsis hos barn (<12 år): Cefotaksim 50 mg/kg
- En engangsdose Gentamicin fører svært sjeldent til nyreskade. Redusert nyrefunksjon er derfor ingen kontraindikasjon for en første dose med Gentamicin.
- Maksdose Gentamicin er 500 mg.
- Ved penicillinallergi anbefales Cefotaxim 2g monoterapi
- Dersom tilstedeværende legevaktslege ønsker annet valg av antibiotika eller dosering enn beskrevet, skal vedkommende lege dokumentere i ambulansjournal ønsket antibiotika og dosering.

Logistikk

- Pasienter med mistenkt sepsis skal transporteres raskt til sykehus. Vurder bruk av luftambulans.
- Ved meningitt, nekrotiserende fasciitt eller ved qSOFA-score ≥ 2 poeng økt fra baseline skal luftambulans vurderes spesifikt.

Mottak av pasienter med mistenkt sepsis og septisk sjokk

- Alle pasienter med mistenkt infeksjon triggeres etter RETTS-algoritme 47 i bilambulansetjenesten og ved ankomst i akuttmottaket.
- Ved mistanke om sepsis eller septisk sjokk prehospitalt eller i akuttmottaket utløses alarm til tverrfaglig mottaksteam.

qSOFA-kriteriene

- Endret mental status: 1 poeng
- Systolisk BT ≤ 100 mmHg: 1 poeng
- frekvens ≥ 22 /minutt: 1 poeng

qSOFA ≥ 2 poeng indikerer sepsis

SIRS-kriterier

- $>38^{\circ}\text{C}$ eller $<36^{\circ}\text{C}$
- Hjerterefleks > 90 slag/minutt
- Respirasjonsfrekvens > 20 /minutt
- Leukocytter $> 12 \times 10^9/\text{L}$ eller $< 4 \times 10^9/\text{L}$

SIRS > 2 tegn til organsvikt indikerer sepsis

Risikofaktorer for sepsis:

- Gravid, født eller abort siste 6 uker
- Sykehjemsbeboer
- Alder over 75 år eller under ett år
- Nylig gjennomgått kirurgi
- Sår eller skade på hud

- Kateter, pacemaker, protese eller andre fremmedlegemer
- Svekket immunforsvar grunnet sykdom eller medikamenter
- Malignitet, diabetes eller kronisk organsvikt (nyre, lever, lunger)
- Rusmisbruk

Eksempler på organsvikt:

CNS

- Endret mental status

Lunge

- Behov for oksygen for SpO2 $> 90\%$ (KOLS $> 88\%$)

Sirkulasjon

- Systolisk BT < 100 mmHg eller fall på 40 mmHg fra habituell trykk
- Marmorert eller gråblek hud
- Cyanotisk hud, leppe eller tunge
- Økt kapillærfyllingstid
- Laktat > 2 mM

Nyre

- Nedsett urinproduksjon: Ingen urin siste 12 timer eller $< 0,5$ ml/kg


Hemostase

- Blødningstendens
- Petekier/ekchymose

[1] Hvis det er vanskelig å etablere PVK kan alle antibiotika også gis intraossalt (IO)

En sjelden gang kan det være aktuelt å gi antibiotika IM. Ampicillin, Benzylpenicillin og Cefotaxim KAN gies IM, men det litt forskjellig hvordan det da skal blandes ut (for eksempel skal noen da blandes ut i 4ml sterilt vann). Her henvises til oppdatert beskrivelse i Felleskatalogen som da må følges. Ferdigutblandet antibiotika (eks: Gentamicin) må ikke gis IM fordi mengden (volumet) er altfor stor for IM administrering.

Antibiotikavalg kan i noen tilfeller nærmere siktes inn mot mistenkt årsak. De fleste antibiotika har lignende bivirkninger/kontraindikasjoner. Ambulansetjenesten kan bistå i administrering og observere etter behandling med andre antibiotika enn listet i denne prosedyre så lenge legevaktt har ordnet behandlingen og tar ansvar for valget i forhold til eventuelle kontraindikasjoner den enkelte pasient må ha. Dersom legevaktt ordinerer muntlig dosering må Felleskatalog eller antibiotikaveileder konsulteres for å bekrefte doseringen. Medikamennavn og dosering må skrives på ambulansjournal. Ambulanspersonell skal som hovedregel ikke forventes å være kjent med blandingsmåter av andre antibiotika enn de som er listet over, og bør normalt unnlåte å ta ansvar for selve utblandingen. Dersom ambulanspersonell unntaksvis skal administrere alternativt medikament må legevaktt gi veiledning i hastighet og administrasjonsmåte, og kan første foregå etter at legevaktt har sikret at pasienten ikke er allergisk mot medikamentet eller har andre kontraindikasjoner mot bruk.



UNIVERSITETSSYKEHUSET NORD-NORGE
UNIVERSITETSSYKEHUSET I NORD-NORGE HF
 Ambulansetjenesten

HELSE NORD

Sepsisundersøkelse

Primærundersøkelse

Sekundærundersøkelse

- Anamnese
- Fysisk undersøkelse
- Vitalparameter
- Diagnostiske undersøkelser

Risikofaktorer for utvikling av sepsis

- Gravid, født eller abort siste 6 uker
- Sykehjemsbeboer
- Over 75 år/under 1 år
- Nylig gjennomgått kirurgi
- Sår eller skade på hud
- Kateter, pacemaker, protese eller andre fremmedlegemer
- Svekket immunforsvar grunnet sykdom eller medikamenter
- Malignitet, diabetes eller kronisk organsvikt (nyre, lever, lunge)
- Rusmisbruk

SIRS

- Temperatur $> 38\text{C}$ eller $< 36\text{C}$
- HF > 90 slag/minutt
- RF > 20 /min
- Leukocytter < 4 eller > 12

Positiv test = 2/3 Kriterier

Sepsisvurdering

Mistenkt infeksjon +

- Risikofaktorer
- Positiv qSOFA/SIRS
- Tegn på organsvikt
- Klinisk vurdering

Dersom mistenkt infeksjon og positive kriterier i sepsisvurderingen er det indikasjon for vurdering av antibiotika-behandling prehospitalt.

- Statusrapport til AMK (Triage iHt, RETTS algoritme, 47)
- Konferanse med legevaktslege og sykehusspesialist for å avgjøre behandlingsforløp

Eksempler på organsvikt:

CNS

- Endret mental status

Lunge

- Behov for oksygen for SpO2 $> 90\%$ (KOLS $> 88\%$)

Sirkulasjon

- Systolisk BT < 100 mmHg eller fall på 40 mmHg fra habituell trykk
- Marmorert eller gråblek hud
- Cyanotisk hud, leppe eller tunge
- Økt kapillærfyllingstid
- Laktat > 2 mM

Nyre

- Nedsett urinproduksjon: Ingen urin siste 12 timer eller $< 0,5$ ml/kg

Hemostase

- Blødningstendens
- Petekier/ekchymose



Sepsisbehandling

Prøvetaking (Blodkultur)

Ett sett = først 1 grønt, så 1 orange glass

- 2 sett på voksne (>14 år) Ett grønt glass 7-14 år Ett gult glass 0-7 år (3-4 ml)

Væskebehandling – Ringer-Acetat

- Initialt 10ml/kg i løpet av 5-30 minutt
 Mer enn 30 ml/kg/30 min kan være nødvendig

Antibiotika til voksne

Fokus	Behandling
Luftveier	Gentamicin 5-7 mg/kg + Benzylpenicillin 3 g
Urinveier	Gentamicin 5-7 mg/kg + Ampicillin 2 g
Ukjent fokus	Gentamicin 5-7 mg/kg + Benzylpenicillin 3 g
Annen AB kontraindisert	Cefotaksim 2 g

Benzylpenicillin, ampicillin og cefotaksim blandes i 100 ml NaCl 9 mg/ml
Ikke Cefotaksim ved tidligere anafylaksi etter penicillin.

Dosering gentamicin

35-52 kg	240 mg
52-72 kg	360 mg
>72 kg	480 mg

Antibiotika til barn under 12 år

Cefotaksim 50 mg/kg kroppsvekt. Gis over 3-5 minutter.
Cefotaksim 2 g blandes med 10 ml sterilt vann, dette gir en løsning på 200 mg/ml

Eksempler på vekt/dose/volum:

Vekt	5 kg	10 kg	15 kg	20 kg	25 kg	30 kg	35 kg	40 kg
dose	250 mg	500 mg	750 mg	1000 mg	1250 mg	1500 mg	1750 mg	2000 mg
volum	1,25 ml	2,5 ml	3,75 ml	5 ml	6,25 ml	7,5 ml	8,75	10 ml

Videre forløp

- Vurder bruk av luftambalanse
- Ved meningitt, nekrotiserende fasciitt eller ved qSOFA-score ≥ 2 poeng økt fra baseline skal luftambalanse vurderes spesifikt
- Ved mistanke om sepsis eller septisk sjokk prehospitalt eller i akuttmottaket utløses alarm til tverrfaglig mottaksteam

#3670 - Sepsis

Lokal tilpasning

Overvåkning av HF gjøres med 3-avl EKG. Ved lengre transport vurder 12 avl.

Væskebehandling: NaCl - Voksne: 500 - 1000 ml/30 min. Barn: NaCl 20 ml/kg bolus. Kan gjentas. Ringeracetat kan også benyttes.

Antibiotika: Cefotaksim. Voksne: 2 g i.v. barn: 50 mg/kg i.v så raskt som mulig etter etablert mistanke (SIRS/q-SOFA)

Konsulter lege tidligst mulig.
Forsøk å ta blodkultur uten å forsinke behandling og transport.

Vi benytter RETTS triageringsystem: ESS nr 47 Infeksjon.

Introduksjon

Sepsis er en livstruende tilstand som oppstår når kroppens reaksjon på en infeksjon medfører organsvikt. Dette er en tilstand der det kliniske bildet kan endre seg raskt, og der det kreves gjentatte scoringer. Tidlig identifikasjon av sepsispasienten er viktig. Tidlig væsketilførsel og antibiotikabehandling reduserer utvikling av sepsis sjøkk og død.

Sepsisvurdering

Ved mistenkt eller sikker infeksjon brukes det prehospitalt to scoringssystemer for å oppdage pasienter med sepsis. Vurder i tillegg risikofaktorer, klinisk vurdering og tegn på organsvikt.

SIRS-kriterier

- Hjerterefleks over 90/min
- Respirasjonsfrekvens over 20/min, eller PaCO₂ under 4.3 kPa
- Temperatur over 38 °C eller under 36 °C
- Hvite blodlegemer (leukocytter) over 12 x 10⁹/l (leukocytose) eller under 4 x 10⁹/l (leukopeni), (ikke tilgjengelig for ambulans, kan være tilgjengelig for legevak))

To eller flere SIRS-kriterier i kombinasjon med mistenkt eller sikker infeksjon gir mistanke om sepsis.

qSOFA-kriterier

- Respirasjonsfrekvens 22 eller over
- BT systolisk 100 eller under
- Nedsatt bevissthet/endret mental status/nyoppstått forvirring

To eller flere qSOFA-kriterier i kombinasjon med mistenkt eller sikker infeksjon gir sterk mistanke om sepsis.

Vær oppmerksom på at kriteriene for rød eller oransje RETTS triage (ESS 47) kan være strengere enn SIRS og qSOFA-kriteriene over. RETTS-kriterier vil være styrende for prioritet når det ikke er treff i SIRS og/eller qSOFA.

Bistand av legevak eller luftambulans for tidlig antibiotikabehandling og rask transport til sykehus skal vurderes.

Risikofaktorer

- Alder 65 år eller eldre eller 1 år eller yngre, svært skrapelige
- Pasienter med nedsatt immunforsvar pga sykdom eller legemidler
 - Kreftpasienter som behandles med kjemoterapi
 - Annen sykdom, f.eks. diabetes, fjernet milt, sigdcelleanemi, leversykdom, nyresvikt, AIDS
 - Langtidsbehandling med steroider (prednisolon, kortison)
 - Immunsupprimerende behandling, f.eks. mot leddgikt
- Kirurgi eller andre invasive prosedyrer siste 6 uker
- Kjent hudinfeksjon, åpne sår, kutt, forbrenninger, bitt
- Stoffmisbruker (sprøytebruker)
- Innleggende urinkateter eller sentralvenast kateter
- Gravide som føler seg syk/ har tegn på infeksjon
- Fødsel, abort de siste 6 uker og spesielt
 - Nedsatt immunsystem, svangerskapsdiabetes, diabetes, annen samtidig sykdom
 - Hatt keisersnitt, barn tatt med tang, hatt utskrapning
 - Hatt fosterhinnebrutt
 - Usatt for Streptokokk A infeksjon
 - Blødning over lengre tid
 - Hatt feber 24 timer før eller etter fødsel
 - Tidligere født baby med sepsis
- Annen sykdom (komorbiditet) f.eks. alkoholisme
- Dårlig ernæringsstilstand
- Institusjonstilværelse
- Genetiske faktorer (økt sårbarhet for visse mikroorganismer)

Tidsmål

- Raskest mulig og seinest innen 60 min etter første medisinske kontakt skal pasienter med mistenkt sepsis gis IV antibiotika og væske

- Ved transporttid til sykehus over 20 minutter startes antibiotikabehandling før eller under transport

Symptomer og tegn

Sepsis begynner ofte med feber og frostanfoll, men det kliniske bildet kan være uklart. Ikke alle pasienter med sepsis får feber, f.eks. gamle, svært skrøpelige, pasienter under kreftbehandling, svært syke, nyfødte og barn. Noen pasienter er hypotermie.

Reduksjon i almenntilstand er et godt utgangspunkt for å stille spørsmål om dette kan være sepsis. Andre symptomer og tegn er nedsatt bevissthet, uro, økt respirasjonsfrekvens, initialt varm hud, senere kald og klam, takykardi, forlenget kapillær fyllingstid, kalde ekstremiteter, hypotensjon, hodepine, kvalme og brekninger.

Petekier og nakkestivhet er svært alvorlige tegn.
Tegn på lokal infeksjon (urinveier, luftveier, hud).

Eldre pasienter har ofte atypisk klinikk. Gamle pasienter med infeksjon kan mangle pulssakning, eller kan utvikle hjerterytmeforstyrrelse i stedet for økt puls. Betablokkere maskerer pulsstigning. Endringer i kognitiv funksjon hos eldre kan vise seg som akutte endringer i funksjonsnivå.

Nøytropen feber, febril nøytropeni, er feber hos pasienter som har lavt antall nøytrofile granulocytter etter cellegiftbehandling. Tilstanden er ofte dødelig. Nøytrofile er en undergruppe av hvite blodceller som er viktige spesielt i forsvaret mot bakterier. Pasientene skal raskt ta kontakt med sykehuset ved temperatur 38 eller høyere. Feber kan være eneste tegn på en alvorlig infeksjon. Pasienter med febril nøytropeni kan være i bemerkelsesverdig god almenntilstand til tross for potensiell livstruende tilstand.

Undersøkelser og sykehistorie

- **Primærundersøkelse**
 - Mål temperatur
- **Sekundærundersøkelse** medisinsk pasient
 - Infeksjonstegn
 - Apati, feber/frostrier
 - Sterk hodepine, nyoppstått forvirring?
 - Tegn på meningitt (utslett, petekier, lyskhet, nakkestivhet. Spent fontanelle hos spebarn.)
 - Kortpustethet, hoste, oppspytt, blodig oppspytt, økt RRR?
 - Magesmerter/oppfyllthet, diare/oppkast?
 - UVI? Redusert urinproduksjon, mager/flanke/ryggsmerter? Endret urinproduksjon siste 18 timer?
 - Varmt smertefulle ledd, kan ikke belaste
 - Hudforandringer, diabetessår, brannår
 - Tanntproblemer/behandling, nylig utenlandsreise?

Behandling og observasjon

- Reevaluer ABCDE
- **Volumbehandling voksne** (vurder å henge opp to infusjoner). Volumbehandling barn.
 - Vurder effekt og behov for videre væskebehandling før ny bolus. Aggressiv væskebehandling kan være nødvendig.
- **Oksygenbehandling**, høy flow til alvorlig syke. Senere reduseres oksygenførselen i henhold til vitale parametre og klinisk tilstand. Tilstrebt SpO₂-verdi 90-95 %.
- Lav terskel for konsultasjon og bistand av lege/luftambulans. Aktuelt å gi antibiotika prehospitalt ved lang transporttid (> 20 min), spesielt ved treff i qSOFA.
 - Ta mikrobiologiske prøver hvis mulig - blodkultur til dyrking. Ustikset urin kan også sendes på rent glass sammen med pasient.
 - Voksen: ampicillin 2 g + gentamicin 5-7 mg/kg i.v. i.o
 - Voksen som ikke kan få ampicillin + gentamycin (gravide, ammer): cefotaxim 2 g
 - Sepsis hos barn (<12 år): Cefotaksim 50 mg/kg
- Varsle akuttmottak ved mistanke om sepsis
- Hyppig reevaluering
- Ved feber over 39 og samtidig påvirket almenntilstand kan 1 gram paracetamol gis p.o. til voksne (eller dose i henhold til tiltakskort til barn). Se Grunnlagsinformasjon.

#10528 - Cefotaksim 2 g FIN

Cefotaksim - Cefotaxim 2 g pulver til infusjon

Indikasjon:

- Mistanke om sepsis basert på q-SOFA/SIRS kriterier

Dosering:

- Voksne: 2 g IV som monoterapi
- Barn: 50 mg/kg IV som monoterapi

Dersom man kun får tak i Cefotaksim 1 g pr. glass, blandes to glass slik at dosen totalt blir 2 gram til voksne.

Administrasjonstid:

- I.V./i.o injeksjon: 2 g Cefotaksim blandes med 10 ml natriumklorid i en 20 ml sprøyte gis over 3 - 5 min.
- I.V./i.o infusjon: 2 g Cefotaksim blandes med 100 ml natriumklorid og gis over 20 - 60 min.

Man kan velge om man vil gi det som injeksjon eller som infusjon. Lege kan beslutte hva som er førstevalg i hht pasientens status.

Forsiktighetsregler:

- Nedsatt nyrefunksjon. Tidligere penicillinallergi

Kontraindikasjoner:

- Allergisk reaksjon for innholdstoffet

Bivirkninger:

- Smerter injeksjonssted
- Allergiske reaksjoner (sjelden)

Praktisk informasjon:

Eksempel:

- Bland Cefotaksim i ønsket dose i 100 ml natriumklorid- pose og heng opp som infusjon. Gis over 20-60 min.
- Eventuelt kan ønsket dose Cefotaksim blandes med 10 ml natriumklorid i en 20 ml sprøyte og gis som intermittente støt over 3-5 min.