

Gederås, Kristoffer  
Haugen, Jonas

# Hvordan kan tidlig oppstart av prehospital antibiotikabehandling redusere mortalitet hos voksne pasienter, ved mistanke om sepsis?

Bacheloroppgave i Paramedisin

Veileder: Anne Vifladd

Mai 2024



Gederås, Kristoffer  
Haugen, Jonas

# **Hvordan kan tidlig oppstart av prehospital antibiotikabehandling redusere mortalitet hos voksne pasienter, ved mistanke om sepsis?**

Bacheloroppgave i Paramedisin  
Veileder: Anne Vifladt  
Mai 2024

Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet  
Fakultet for medisin og helsevitenskap  
Institutt for helsevitenskap i Gjøvik



Kunnskap for en bedre verden





# Sammendrag

## **Introduksjon:**

Sepsis er en alvorlig tilstand, og har høy dødelighet. En viktig del i behandlingen av sepsis er antibiotika. Ved høy mistanke om sepsis, anbefaler nasjonale retningslinjer tidlig oppstart av antibiotikabehandling. Til tross for dette, er det mange sepsispasienter som ikke får antibiotika innen anbefalt tidsramme. Enkelte helseforetak i Norge har innført prehospital antibiotikabehandling. Likevel, tilbys ikke dette flere steder i landet.

Målet med denne bacheloroppgaven er å vurdere om en nasjonal innføring av prehospital antibiotikabehandling vil redusere mortalitet hos voksne pasienter med sepsis.

## **Metode:**

Vi har benyttet litteraturstudie som metode, og inkluderer kun kvantitative studier. Det ble gjennomført en tematisk analyse for å undersøke resultatene. Disse er videre strukturert inn i tre forskjellige temaer. Sjekklistene for metodisk kvalitet er benyttet for å kvalitetssikre funnene.

## **Resultat:**

Studien viser varierende resultater angående sammenheng mellom tidlig oppstart av prehospital antibiotikabehandling og mortalitet. Tidlig behandling viser seg å redusere mortalitet, spesielt ved septisk sjokk. Implementering av prehospital antibiotikabehandling kan også føre til bedre behandling i hele akuttkjeden.

## **Konklusjon:**

Tidlig prehospital antibiotikabehandling kan redusere mortalitet ved sepsis, spesielt hos pasienter med organdysfunksjon og septisk sjokk. Implementering av denne praksisen nasjonalt kan være hensiktsmessig, spesielt for pasienter med lang vei til sykehus. Imidlertid krever det mer forskning for å vurdere effekten hos sepsispasienter uten septisk sjokk.

# Abstract

## **Introduction:**

Sepsis is a serious condition with a high mortality rate. An important part of treating sepsis is antibiotics. In cases of high suspicion of sepsis, national guidelines recommend early initiation of antibiotic treatment. Despite this, many sepsis patients do not receive antibiotics within the recommended time frame. Some ambulance services in Norway have introduced prehospital antibiotic treatment. However, this is not offered in many parts of the country.

The aim of this bachelor's thesis is to evaluate whether a national implementation of prehospital antibiotic treatment would reduce mortality in adult patients with sepsis.

## **Method:**

We used a literature review as our method, including only quantitative studies. A thematic analysis was conducted to examine the results. These were further structured into three different themes. Checklists for methodological quality were used to ensure the validity of the findings.

## **Results:**

The study shows varying results regarding the relationship between early initiation of prehospital antibiotic treatment and mortality. Early treatment appears to reduce mortality, especially in cases of septic shock. The implementation of prehospital antibiotic treatment can also lead to better care throughout the entire acute care chain.

## **Conclusion:**

Early prehospital antibiotic treatment can reduce mortality in sepsis, especially in patients with organ dysfunction and septic shock. Implementing this practice nationally could be beneficial, particularly for patients with long distances to hospitals. However, more research is needed to assess the effect on sepsis patients without septic shock.

# Innhold

<b>1.0</b>	<b>INTRODUKSJON</b>	<b>6</b>
1.1	TEORETISK PERSPEKTIV	6
1.1.1	Sepsis	7
1.1.2	Diagnostiske verktøy	7
1.1.3	Behandling	8
1.1.4	Ulike prosedyrer i forskjellige helseforetak	10
1.1.5	Paramedisineren	12
1.2	PRESENTASJON AV PROBLEMSTILLING	12
1.2.1	Problemstilling	13
<b>2.0</b>	<b>METODE</b>	<b>13</b>
2.1	VALG AV METODE	13
2.2	LITTERATURSØK	13
2.2.1	Inklusjon og eksklusjonskriterier	13
2.2.2	Valg av databaser	14
2.2.3	Søkeord	14
2.2.4	PICO-skjema	14
2.2.5	Søkematrise	15
2.2.6	Seleksjonsprosess	15
2.2.7	Kvalitetsvurdering	16
2.2.8	Generelt søk og videre innhenting av litteratur	16
2.2.9	Flytskjema søkeprosess	18
2.3	TEMATISK ANALYSE	19
2.4	ETIKK	20
<b>3.0</b>	<b>RESULTAT</b>	<b>20</b>
3.1	RESULTATMATRISER	21
3.2	SAMMENHENG MELLOM PREHOSPITAL ANTIBIOTIKA OG MORTALITET	29
3.2.1	Alvorlighetsgrad av sepsis	29
3.2.2	Predisposisjoner	29
3.2.3	Antibiotika	29
3.2.4	Annen behandling	30
3.3	SAMMENHENG MELLOM TIDSPUNKT FOR ANTIBIOTIKABEHANDLING OG MORTALITET	30
3.3.1	Alvorlighetsgrad av sepsis	31
3.3.2	Predisposisjoner	31
3.3.3	Antibiotika	31
3.3.4	Annen behandling	31
3.4	INNFØRING AV PREHOSPITAL ANTIBIOTIKABEHANDLING KAN FØRE TIL BEDRE BEHANDLING I HELE AKUTTKJEDEN	32
3.4.1	Effekt av trening, undervisning og standardiserte prosedyrer	32
3.4.2	Effekt av bevisstgjøring	32
<b>4.0</b>	<b>DISKUSJON</b>	<b>33</b>
4.1	SAMMENHENG MELLOM PREHOSPITAL ANTIBIOTIKA OG MORTALITET	33
4.1.1	Alvorlighetsgrad og predisposisjon	33
4.1.2	Antibiotika	33
4.1.3	Organstøttende behandling	34
4.1.4	Effekt av prehospital antibiotikabehandling	34

4.1.5 Metodisk kvalitet .....	35
4.2 MORTALITET OG TIDSPUNKT FOR ANTIBIOTIKABEHANDLING .....	35
4.2.1 Alvorlighetsgrad og predisposisjon .....	35
4.2.2 Aktuell behandling.....	36
4.2.3 Tid til antibiotikabehandling .....	36
4.2.4 Effekt av behandling .....	37
4.2.5 Metodisk kvalitet .....	37
4.3 INNFØRING AV PREHOSPITAL ANTIBIOTIKABEHANDLING KAN FØRE TIL BEDRE BEHANDLING I HELE AKUTTKJEDEN .....	38
4.3.1 Effekt av trening, undervisning og prosedyrer .....	38
4.3.2 Økt bevisstgjøring.....	39
4.4 DISKUSJON AV EGEN METODE .....	39
4.4.1 Problemstilling.....	39
4.4.2 Valg av metode.....	39
4.4.3 Litteratursøk .....	40
4.4.4 Tematisk analyse .....	40
4.4.5 Etikk .....	41
<b>5.0 KONKLUSJON.....</b>	<b>42</b>
<b>REFERANSER.....</b>	<b>43</b>
<b>VEDLEGG .....</b>	<b>46</b>
Vedlegg 1. Prosedyrer for prehospital antibiotikabehandling, UNN. ....	46
Vedlegg 2. Prehospital prosedyrer for sepsisbehandling, Helse Midt Norge .....	51
Vedlegg 3. Sjekkliste for metodisk kvalitet.....	55

## Tabeller og figurer

(TABELL 1) SIRS-KRITERIER.....	8
(TABELL 2) QSOFA-KRITERIER.....	8
(TABELL 3) DEFINISJONER AV SEPSIS .....	8
(FIGUR 1) FLYTSKJEMA FOR OPPSTART AV ANTIBIOTIKABEHANDLING VED SEPSIS, UNN.....	11
(TABELL 4) PICO-SKJEMA: VALG AV SØKEORD .....	14
(TABELL 5) SØKEMATRISER FOR STRUKTURERT SØK I DATABASER.....	15
(TABELL 6) SØKEMATRISER FOR GENERELT SØK .....	17
(FIGUR 2) FLYTSKJEMA SØKEMATRISER .....	18
(TABELL 7) SAMMENDRAG AV TEMATISK ANALYSE.....	19

## 1.0 Introduksjon

I Norge rammes om lag 10.000 pasienter av sepsis hvert år. Disse står for 1% av alle innleggelses på norske sykehus (Helsedirektoratet, 2022a; Knoop et al., 2017). Tilstanden er alvorlig, og har høy dødelighet. Sepsis har en mortalitet på minst 10%, og ved septisk sjokk stiger mortaliteten til over 40% (Jacobsen, 2021, s. 469). På folkemunne kalles sepsis også blodforgiftning. Det har fått navnet etter en av årsakene til tilstanden; at mikrober slik som bakterier kommer inn i blodbanen, for så blitt spredt til flere organer (Ørn, 2016, s. 80). Barn under 1 år, eldre og pasienter med nedsatt immunforsvar er de mest utsatte risikogrupperne for å utvikle tilstanden, og 2/3 av de som rammes er over 65 år (Helsedirektoratet, 2022a; Leonardsen, 2017).

En viktig del i behandlingen av sepsis er antibiotika. Både internasjonale og nasjonale retningslinjer anbefaler tidlig oppstart for å raskest mulig bekjempe tilstanden (Evans et al., 2021; Helsedirektoratet, 2022b). Studier rapporterer likevel ulik effekt av behandling. Johnston et al. (2017) rapporterer om en reduksjon i mortalitet på 33% når antibiotika administreres innen en time. En annen studie, viser ingen effekt ved tidlig intervensjon (Rothrock et al., 2020).

Rapporten «Sepsis- ingen tid å miste» ble publisert av Statens helsetilsyn i 2018. Den konkluderer med at pasientsikkerheten i landets forskjellige helseforetak ikke er godt nok ivarettatt, hverken når det gjelder identifisering eller behandling av sepsis (Helsetilsynet, 2018, s. 3). Rapporten avdekker svikt i flere ledd, som blant annet inkluderer forsinket antibiotikabehandling, feil i hastegradsvurderinger, forsinket legetilsyn, mangelfull observasjon og manglende tiltak fra ledelsen (Helsetilsynet, 2018, s. 4).

En av rapportens mest gjennomgående funn var forsinket antibiotikabehandling, der kun 29% av pasienter i akuttmottak med alvorlig sepsis fikk behandling innenfor anbefalt tidsramme (Helsetilsynet, 2018, s. 33). Feil i hastegradsvurderinger førte til at ett av tre akuttmottak ikke overholdt anbefalingene, noe som skapte forsinkelser i både identifikasjon og behandling (Helsetilsynet, 2018, s. 19). Videre var forsinket legetilsyn et problem. Ett eksempel, er at 30-50% av pasientene ikke fikk lege innenfor anbefalt tidsramme. Rapporten peker også på en stor pasienttilstrømning og samtidighetskonflikter påvirket behandlingen i negativ retning (Helsetilsynet, 2018, s. 20). Rapporten presiserer at funnene kan ha alvorlige konsekvenser for pasientenes prognose og overlevelse (Helsetilsynet, 2018, s. 20).

Sepsis er en relevant tilstand innen paramedisin da alvorlighetsgrad og hyppighet vil gjøre at pasientgruppen ofte kan ha behov for behandling både utenfor sykehus (prehospitalt) og i et akuttmottak av paramedisinere. Paramedisinere kan derfor bistå gjennom tidlig identifisering av tilstanden og oppstart av behandling, noe som kan bidra til å redusere dødeligheten.

### 1.1 Teoretisk perspektiv

I dette delkapittelet skal vi belyse teori og begreper som er relevante for tema og problemstilling.

### 1.1.1 Sepsis

Sepsis defineres som *en organ dysfunksjon på grunn av dysregulert vertsreaksjon overfor en infeksjon* (Jacobsen, 2021, s. 468). Symptomer på sepsis kan utvikles raskt med blant annet høy feber, redusert allmenntilstand, frostrier, rask respirasjonsfrekvens, høy puls, lavt blodtrykk og nedsatt bevissthet. Mange pasienter har derimot ikke flere av de karakteriske symptomer, men rask respirasjonsfrekvens er den vanligste (Jacobsen, 2021, s. 470). De mest vanlige årsakene til sepsis er infeksjoner av streptokokker, gule stafylokokker og gram negative bakterier (Ørn, 2016, s. 79).

Ved sepsis skiller mikrobene ut giftstoffer som utløser en uhensiktsmessig, brå og generell inflammasjonsreaksjon. Denne immunresponsen kommer raskt ut av kontroll, og fører til vev- og organsvikt. Inflammasjonsreaksjonen fører videre til blodtrykksfall og vevshypoksi pga. kardilatasjon, økt karpermabilitet og disseminert intravaskulær koagulasjon (DIK) (Ørn, 2016, s. 79–81).

Kardilatasjon vil gi blodtrykksfall ved at arteriolene dilaterer. Dilatasjonen øker karpermeabiliteten, som videre fører til at blodplasma lekker ut i vevet. Økt kardilatasjon og karpermabilitet vil videre føre til hypovolemi, som er en sirkulatorisk sjokktilstand pga. lavt sirkulerende blodvolum (Jacobsen, 2021, s. 847). Blodplasma lekker samtidig ut mellom alveolene, og reduserer dermed gassutvekslingen pga. økt avstand mellom alveolene og kapillærene. Dette kan gi tegn på respirasjonssvikt. Aktivering av koagulasjonssystemet fører også til økt trombedannelse i små kar, og gir et stort forbruk av koagulasjonsfaktorer i tillegg til redusert blodtilførsel lokalt i vevet. Denne koagulasjonsforstyrrelsen kalles DIK, og kan føre til nedsatt koagulasjonsevne med blødninger (Ørn, 2016, s. 81).

### 1.1.2 Diagnostiske verktøy

Sepsis defineres ut ifra gitte kriterier for å identifisere organ dysfunksjon. Det er gjennom tiden fastsatt flere forskjellige kriterier for definisjon av sepsis. Fram til 2016 var den vanligste basert på SIRS-kriteriene, som la vekt på å identifisere immunresponsen (Jacobsen, 2021, s. 468). Ved >2 SIRS-kriterier og mistanke om infeksjon ble tilstanden definert som sepsis. Sykdomstilstanden ble også definert under alvorlighetsgradene sepsis, alvorlig sepsis og septisk sjokk (se tabell 3).

Fra 2016 kom det ny internasjonal enighet om definisjon av sepsis, kalt sepsis 3. Den la mindre vekt på immunresponsen, og var mer rettet mot av organ dysfunksjon (Jacobsen, 2021, s. 468; Singer et al., 2016). Begrepet alvorlig sepsis ble også sett på som overflødig og utelatt fra ny sepsisdefinisjon. Ny definisjon ble derfor satt etter kriterier som baseres på oppdagelse av organ dysfunksjon, som fikk navnet Sequential(sepsisrelatert) Organ Failure Assesment (SOFA) (Singer et al., 2016). I akuttmottak vil det være bedre egnet å bruke en forenklet SOFA-scoring, kalt Quick SOFA (qSOFA). Årsaken er at SOFA-scoren krever en utvidet diagnostikk med laborieprøver. Det samme gjelder i den prehospitaltjenesten (Jacobsen, 2021, s. 469).

Ved mistanke om infeksjon, og at pasienten oppfylder  $\frac{2}{3}$  qSOFA-kriterier, defineres tilstanden som sepsis. Hvis en pasient har sepsis, og samtidig behov for vasopressorer for å opprettholde middelarterietrykket (MAP) over 65 mmHg til tross for tilstrekkelig

væskebehandling, defineres tilstanden som septisk sjokk (Jacobsen, 2021, s. 469). Med bakgrunn i egne erfaringer, kan det selv ved bruk av SIRS og qSOFA-kriterier være vanskelig å identifisere sepsis. Det er derfor viktig å i tillegg bruke klinisk skjønn. Paramedisineren må derfor være klar over begrensningene ved kriteriene. Forskning viser også at kun 70% av pasienter med sepsis har >2 qSOFA- kriterier, og langt fra alle pasienter med sepsis vil bli fanget opp ved kun bruk av SIRS eller qSOFA som identifiseringsverktøy (Evans et al., 2021).

Laktatmåling anbefales ved mistanke om sepsis, da det kan være et nyttig verktøy for å identifisere tegn til organdysfunksjon (Evans et al., 2021; Jacobsen, 2021, s. 262). Laktat omdannes fra melkesyre, og konsentrasjonen av laktat stiger i blodbanen ved generell hypoksi. Dette kan oppstå ved blant annet sirkulasjonssvikt. Normalverdi av laktat er <0,5 mmol/l. Ved laktat >2 mmol/l skal man derfor mistenke organdysfunksjon (Berg & Nordseth, 2023).

(Tabell 1) SIRS-kriterier

Kliniske parameter	Kriterier
Temperatur	<36 eller >38 °C
Pulsfrekvens	>90 per minutt
Respirasjon	RF >20 per min eller pCO <sub>2</sub> <4,3 kPa
Leukocytter	< 4 eller >12 10 <sup>9</sup> /L

(RF=respirasjonsfrekvens) (Ørn, 2016, s. 80)

(Tabell 2) qSOFA-kriterier

Kliniske parameter	Kriterier
Respirasjonsfrekvens	>22
Glascow coma scale (GCS)	<15
Systolisk blodtrykk	< 100 mmHg

(Jacobsen, 2021, s. 469)

(Tabell 3) Definisjoner av sepsis

Alvorlighetsgrad	Eldre (1992-2016)	Ny (2016-d.d.)
Sepsis	Tegn til eller påvist infeksjon, og >2 SIRS-kriterier	Tegn til eller påvist infeksjon, og akutt økning av >2 SOFA-skåring
Alvorlig sepsis	Sepsis med tegn til organdysfunksjon	
Septisk sjokk	Alvorlig sepsis der blodtrykket ikke stiger til tross for adekvat volumbehandling, og det er behov for vasopressorer	Sepsis der det er behov for vasopressorer for å opprettholde MAP>65 til tross for adekvat volumbehandling, og laktat >2mmol/l.

(Jacobsen, 2021, s. 469; Singer et al., 2016; Ørn, 2016, s. 80)

### 1.1.3 Behandling

Behandling av sepsis deles i to. Den ene handler om å behandle årsaken, mens den andre rettes mot organstøttende behandling.

Behandling av årsak beskrives i Helsedirektoratet sin «Nasjonale faglige retningslinje for bruk av antibiotika i sykehus». Norsk legemiddelhandbok legger mye vekt på organstøttende behandling, men omtaler også de nasjonale retningslinjene når det



gjelder antibiotikabehandling. (Helsedirektoratet, 2022b; Kaspersen et al., 2018; Legemiddelhåndboka, 2023). Nasjonale retningslinjer er basert på blant annet «The surviving sepsis campaign» (Evans et al., 2021). Dette er en kampanje, ledet av internasjonale eksperter med mål om å redusere dødelighet og sykelighet som følge av sepsis på verdensbasis (Surviving sepsis campaign, u.d).

Helsedirektoratet har også egne anbefalinger for antibiotikabehandling i primærhelsetjenesten (Helsedirektoratet, 2023). Denne er mer generell enn anbefalingene for sykehus, retter seg blant annet mot legevakter Når det kommer til valg av antibiotika tolker vi at denne blir mer overførbart til prehospitaletjeneste, som befinner seg utenfor sykehus.

#### 1.1.3.1 Antibiotika

Antibakterielle midler brukes i behandlingen av infeksjonssykdommer som er fremkalt av bakterier. Det finnes flere typer antibiotika. Felles for disse er at de angriper bakteriene på forskjellig måte (Nordeng et al., 2018, s. 100). Noen typer antibiotika virker bare på et begrenset utvalg av bakterier. Disse kalles smalspektrede. Andre angriper flere typer bakterier likt, og er derfor effektive mot mange ulike bakterier. Disse kalles bredspektrede (Henriksen et al., 2023).

Nasjonale retningslinjer anbefaler at første antibiotikabehandling ved sepsis primært bør være bredspektret for å dekke de mest sannsynlige årsakene til pasientens tilstand (Helsedirektoratet, 2022b). Det er flere typer antibiotika som brukes ved sepsis. Penicilliner, aminoglykosider, og cefalosporiner er eksempler på forskjellige grupper som er vanlig å bruke ved sepsis i Norge (Helsedirektoratet, 2022b, 2023; Nordeng et al., 2018, s. 105–107).

Hvilken type antibiotika som skal gis, styres etter fokus. Det vil si hvor det mistenkes at infeksjonen kommer fra. Retningslinjene beskriver behandlingsregimet ut ifra blant annet ukjent fokus, septisk sjokk, luftveier, abdomen, urinveier, m.m. (Helsedirektoratet, 2022b).

Nasjonal faglig retningslinje for bruk av antibiotika i sykehus, tar utgangspunkt i Sepsis-3 kriteriene. Ved høy mistanke om sepsis anbefales det oppstart av antibiotika så raskt som mulig, og innen en time. Det samme gjelder septisk sjokk. Ved septisk sjokk anbefaler samme retningslinjer oppstart av antibiotika prehospitalet ved lang reisevei. Definisjon på lang reisevei, er ikke presisert. Ved lavere sepsismistanke, kan utfyllende diagnostikk og observasjon gjøres før man starter opp antibiotika- men innen tre timer (Helsedirektoratet, 2022b). På den andre siden anbefaler nasjonale anbefalinger for antibiotika i primærhelsetjenesten oppstart av antibiotika ved en reisevei på over 30 minutter til sykehus (Helsedirektoratet, 2023).

#### 1.1.3.2 Blodkultur

Blodkultur er en metode for å påvise blant annet bakterier i blodet. Påvisning av type bakterier kan gjøre det lettere å velge hvilke type antibiotika som senere skal benyttes i behandlingen (Myrvang, 2024). Ved sepsis, eller mulig sepsis anbefales det å ta blodkultur før oppstart av antibiotikabehandling. Ved septisk sjokk sier samme retningslinjer at blodkultur skal tas før oppstart, men kun hvis situasjonen gjør det mulig (Helsedirektoratet, 2022b).

### 1.1.3.3 Organstøttende behandling

Ut ifra gjeldende definisjoner, har alle med sepsis en viss grad av organsvikt. Type grad og sviktende organer er avgjørende for prognosen. De vanligste organdysfunksjoner er sirkulasjonssvikt og respirasjonssvikt. Sepsis er også den hyppigste årsaken til akutt nyresvikt og DIK (Legemiddelhåndboka, 2023). Organstøttende behandling kan gis i forskjellige former.

Ved tegn til sirkulasjonssvikt anbefales det væskebehandling i form av krystalloider, vanligvis av type Ringer-acetat. Retningslinjene anbefaler 30/ ml/kg i løpet av de første 1-3 timer, avhengig av klinisk respons (Legemiddelhåndboka, 2023). Krystalloider defineres som isotone infusjonsvæsker med NaCl (Legemiddelhåndboka, 2017). Ved MAP <65mm Hg til tross for adekvat væskebehandling anbefales det bruk av vasopressorer som for eksempel noradrenalin (Legemiddelhåndboka, 2023). Vasopressorer er legemidler som får blodårene til å trekke seg sammen, og dermed fører til økning i blodtrykket (Gence, 2023).

Symptomer på akutt respirasjonssvikt behandles med oksygen. Respirasjonssvikt defineres som redusert innhold av oksygen i blodet (hypoksemi), som følge av svikt i respirasjonsapparatets evne til å tilføre blodet oksygen (Skjønberg, 2023). Retningslinjene anbefaler oksygenbehandling på 2-10l/ min, på nesekateter eller maske, med mål om å blant annet holde SpO<sub>2</sub> >90%. Retningslinjene anbefaler også bruk av CPAP ved mer uttalt respirasjonssvikt. De presiserer at det bør vurderes bruk av BiPAP, intubasjon, eller konvensjonell respiratorbehandling dersom pasienten responderer dårlig på blant annen behandling (Legemiddelhåndboka, 2023).

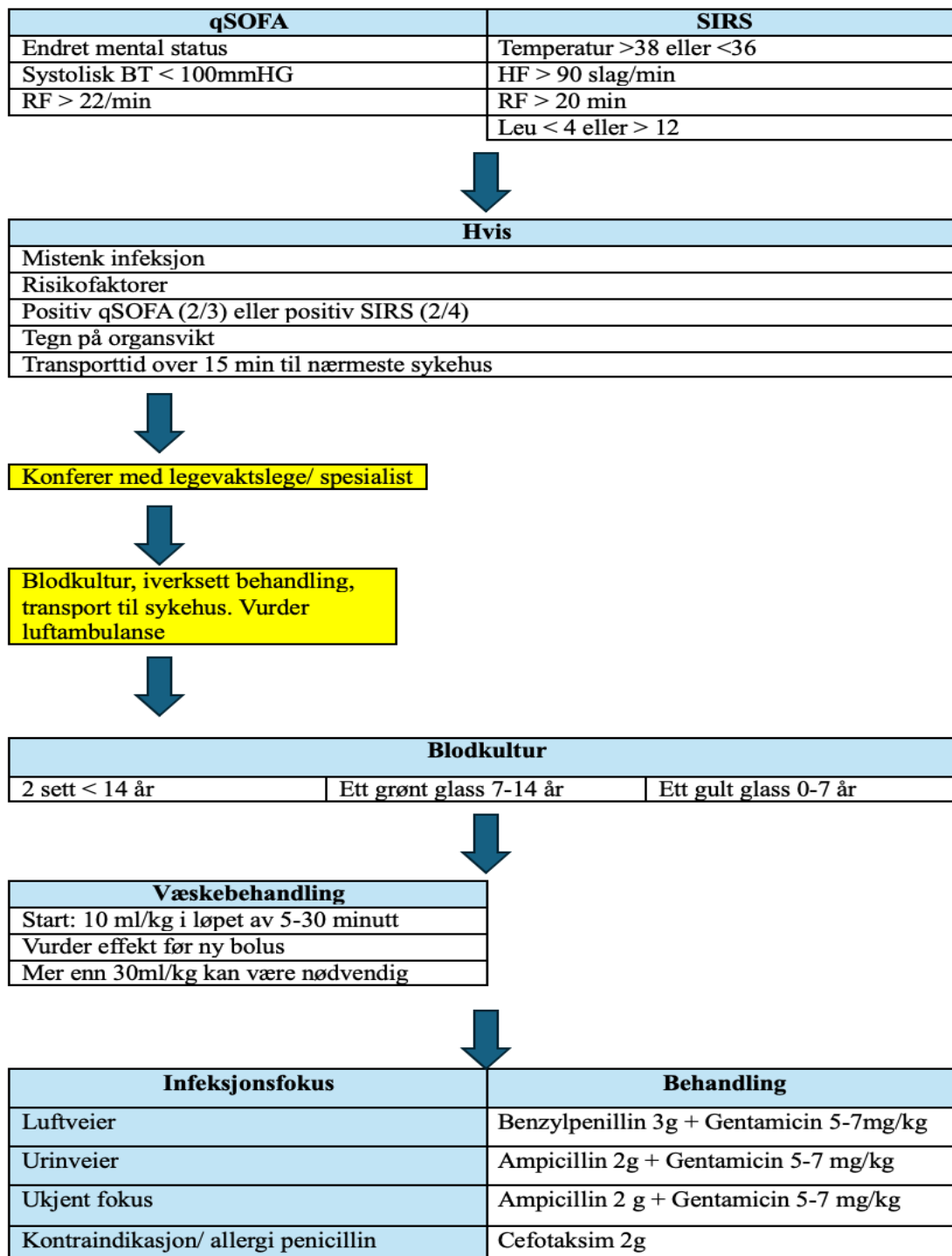
### 1.1.4 Ulike prosedyrer i forskjellige helseforetak

Å jobbe prehospitalt er i stor grad prosedyrestyrt. Både utstyr, medikamenter og prosedyrer er forskjellige ut ifra hvilken helseregion eller helseforetak man arbeider i. Som eksempel er prosedyrene for sepsisbehandling ulike i Helse Nord- og Helse Midt-Norge.

Helse Nord tilbyr prehospital antibiotikabehandling ved mistanke om sepsis. Helseregionen dekker et stort område, og strekker seg fra Nordland til Finnmark. Helse Nord består av helseforetakene Helgelandssykehuset, Nordlandssykehuset, Universitetssykehuset i Nord-Norge (UNN), og Finnmarkssykehuset. I denne regionen bor ca 40% av befolkningen over en time fra sykehus (Statistisk sentralbyrå, 2019). Her vil pasientene motta både årsaksrettet og organstøttende behandling på vei inn til sykehus.

Med bakgrunn i «*Sepsis, ingen tid å miste*» var UNN et av de helseforetakene som fikk sterkest kritikk. Dette gjorde at helseforetaket ønsket å forbedre rutine og legge økt fokus på sepsispasienter, noe som resulterte iblant annet innføringen av prehospital antibiotikabehandling (Andreassen, u.å.; Helsetilsynet, 2018). Ved mistanke om sepsis, har UNN mål om å ta blodkultur og starte opp prehospital antibiotikabehandling ved transporttid på over 15 minutter. Drøfting om oppstart skal konfereres med legevaktslege eller sykehusspesialist. Etter dette tar ambulanspersonellet blodkultur, gir væskebehandling og administrerer antibiotika etter infeksjonsfokus. Selv om det er nærliggende å tro at også oksygen blir administrert ved behov, nevnes ikke dette i prosedyren (Vedlegg 1).

(Figur 1) Flytskjema for oppstart av antibiotikabehandling ved sepsis, UNN



Helse Midt-Norge dekker fylkene Møre og Romsdal, Sør-Trøndelag og Nord-Trøndelag. Her bor ca 20% av befolkningen over en time fra sykehus (Statistisk sentralbyrå, 2019). Deres retningslinjer presiserer at ambulanspersonellet skal iverksette antibiotikabehandling med en reisevei på over 20 minutter. Retningslinjene definerer videre ett mål om oppstart av antibiotika innen 60 minutter fra første medisinske

kontakt. Likevel er ikke prehospitalet antibiotika et tilbud. Her vil pasientene kun motta organstøttende behandling med krystalloider og oksygen (Vedlegg 2).

### 1.1.5 Paramedisineren

En paramedisiner er helsepersonell som har gjennomført en treårig bachelorutdanning innen paramedisin.

Arbeidsoppgavene dreier seg i hovedsak om å undersøke og behandle syke og skadde pasienter. Paramedisineren arbeider i hovedsak prehospitalet (utenfor sykehus), men kan også jobbe på legevakt, i akuttmottak og på akuttmedisinsk kommunikasjonsentral (NTNU, u.å.).

I jobben som paramedisiner stilles det krav til god akuttmedisinsk kunnskap. Da en må kunne fatte riktige og raske beslutninger i kritiske situasjoner. I ambulansetjenesten kan paramedisineren være pasientens første møte med helsevesenet. Undersøkelser og behandling kan startes allerede i hjemmet. Paramedisinerne fungerer som sykehusets forlengede arm og som bindeledd mellom institusjoner og annet personell i helsevesenet (NTNU, u.å.).

## 1.2 Presentasjon av problemstilling

Paramedisineren vil møte problemstillingen i flere situasjoner, og spesielt hos pasienter med infeksjonsmistanke. I 2020 hadde ambulansetjenesten i Midt-Norge 5297 oppdrag med infeksjon som primærårsak. Infeksjon var dermed en vanlig kontaktårsak hos voksne pasienter, og sto for ca. 6% av alle ambulanseoppdrag (Fellesfunksjonen, 2020, s. 35). I oppgaven ønsker vi å ha fokus på hvordan paramedisineren kan bruke sin kompetanse i en ambulanse. I denne rollen vil paramedisineren møte pasienter i forskjellige situasjoner og omgivelser- ofte uten et større apparat rundt seg.

I Norge er det omtrent lik forekomst av sepsis og hjerteinfarkt (Folkehelseinstituttet, 2021; Helsedirektoratet, 2022a; Knoop et al., 2017). Ved hjerteinfarkt kan prehospitale pasienter få organstøttende tiltak i tillegg til årsaksrettet behandling i form av blant annet platehemmere og trombololyse. Prehospitale sepsispasienter har ikke tilsvarende tilbud nasjonalt.

Med erfaring fra ambulansetjenesten flere steder i landet, opplever vi at det eksisterer varierende kunnskap og holdninger, både når det gjelder prehospitalet håndtering, diagnostikk og behandling. Vi erfarer at enkelte legevakter tilbyr ambulansen å starte opp antibiotika via dem, mens andre legevakter tilbyr ikke det samme, til tross for sepsiskriterier og tilnærmet lik reisevei til sykehus.

Antall personer over 80 år vil tredobles frem mot 2060 (Statistisk sentralbyrå, 2020). I tillegg til dette synker antall sykehussenger nasjonalt (Statistisk sentralbyrå, 2023). Med en nær forestående eldrebølge, er det derfor aktuelt å tenke at flere vil rammes av sepsis. Det er også sannsynlig at tid til oppstart av behandling inhospitalet kan øke på grunn av en økende pasienttilstrømning med blant annet eldrebølge som årsak. Ved lang transporttid og/eller høy tidsbruk i akuttmottak tror vi at oppstart av prehospitalet antibiotikabehandling vil være gunstig for å redusere dødeligheten ved sepsis.

### 1.2.1 Problemstilling

I denne bacheloroppgaven ønsker vi å belyse effekten av prehospital antibiotikabehandling og diskutere om en eventuell nasjonal implementering kan være hensiktsmessig. Med bakgrunn i dette kom vi frem til følgende problemstilling:

«Hvordan kan tidlig oppstart av prehospital antibiotikabehandling redusere mortalitet hos voksne pasienter, ved mistanke om sepsis?»

## 2.0 Metode

I dette kapittelet skal vi presentere fremgangsmåten for valg av metode, litteratursøk og tematisk analyse.

### 2.1 Valg av metode

Med bakgrunn problemstillingen vår har vi valgt å gjennomføre en litteraturstudie, og hovedsakelig kun inkludert studier med kvantitativ metode. Litteraturstudie er en systematisk gjennomgang og tolkning av eksisterende litteratur, som tar for seg et spesifikt spørsmål (Aveyard, 2023, s. 2). En litteraturstudie kan enten bekrefte eksisterende praksis, eller vise til at det trengs mer forskning på det aktuelle området (Aveyard, 2023, s. 2). Å inkludere studier som bruker kvantitativ metode gir flere fordeler til oppgaven når man skal se på effekt av behandling. Ved bruk av kvalitativ metode kan man inkludere data i form av målbare enheter for å oppnå en representativ og nøyaktig fremstilling av den reelle variasjonen (Dalland, 2020, s. 54–56). Valget av metode er også basert på tid- og økonomiske aspekter, da vi ikke innehar økonomiske midler, eller egnet tid, til å gjennomføre f. eks en randomisert kontrollstudie. Ved å sammenfatte eksisterende forskning gjennom systematisk søk og analyse, ønsker vi å styrke teori eller identifisere videre behov innen dagens praksis av prehospital antibiotika.

### 2.2 Litteratursøk

I dette delkapittelet skal vi presentere søkeprosessen og gjøre rede for hvordan vi kom frem til de inkluderte artiklene.

#### 2.2.1 Inklusjon og eksklusjonskriterier

Under det systematiske søket, ønsket vi å inkludere vitenskapelige artikler med relevans for norske paramedisinere. Vi ønsket primært artikler som omhandler effekt av prehospital antibiotikabehandling hos pasienter med sepsis. Prehospital antibiotikabehandling er synonymt med tidlig intervensjon. Derfor var vi også interessert i å inkludere artikler som studerer hvilken rolle tid har i sammenheng med mortalitet. Definerte eksklusjons- og inklusjonskriterier er viktige for å identifisere aktuelle data, i tillegg til å ha godt søkelys på selve problemstillingen (Aveyard, 2023, s. 76).

For å gi de analyserte studiene et godt sammenligningsgrunnlag, ønsket vi å inkludere studier fra prehospitaltjenester og sykehus (fortrinnsvis akuttmottak). I tillegg var det

av interesse å kun inkludere studier som omhandler voksne pasienter, og som var gjennomført i vestlige land. Dette tror vi gir studier med tilnærmet like behandlingsregimer, antibiotikabruk og pasientsituasjoner. Det var også et krav om at inkluderte artikler var fagfellevurdert, norske- og engelskspråklige, publisert i anerkjente tidsskrifter, og skrevet i IMRaD-struktur (IMRaD = Introduksjon, metode, resultat, analyse og diskusjon). Vi har valgt å ikke ekskludere vitenskapelige artikler basert på kun nyere datert forskning, da mange studier om antibiotikabehandling er gjennomført for over 10 år siden.

### 2.2.2 Valg av databaser

Elektronisk søk er gjennomført i databasene Cinahl Complete og PubMed. Cinahl omfatter hovedsakelig internasjonal litteratur rettet mot sykepleie (Aveyard, 2023, s. 83). PubMed er en søkemotor for MEDLINE, som er verdens største database for vitenskapelige artikler innen medisin, sykepleie, odontologi, m.m (Berteussen, 2021). Google Scholar er benyttet i det generelle søket.

### 2.2.3 Søkeord

For å finne relevante søkeord, benyttet vi oss av MeSH Headings (Medical Subject Headings) (MH) i PubMed og Cinahl Subject Headings (CH) i Cinahl. Disse kan sees på som synonymer for ulike medisinske begreper i forskjellige typer databaser (Aveyard, 2023, s. 82–86). For å finne de mest presise søkeordene ble MeSH Browser benyttet i PubMed. Det definerer hver MH, for å sikre at søkeordene omhandler temaet vi ønsker å få svar på. Når det gjelder CH, finnes tilsvarende løsning på Cinahl sine sider. Valg av søkeord kommer frem i tabell 4.

### 2.2.4 PICO-skjema

For å strukturere søket, ble PICO-skjema benyttet (Tabell 4). PICO står for «Population/patient/problem», «Intervention of Issue», «Comparison of Context», og «Outfall». Aveyard (2023) beskriver de punktene som ulike aspekter man bør ha reflektert over før man lager en endelig problemstilling (s. 33–34). Dette bidro til et mer strukturert søk.

(Tabell 4) PICO-skjema: Valg av søkeord

	P (Pasient, problem)	P (Situasjon, Profesjon)	I (Intervensjon)	O (Utfall)
Tema	Sepsis Septisk sjokk	Prehospital Akuttmedisin Paramedisner Ambulansarbeider	Antibiotika	Redusert mortalitet
Søkeord	Sepsis (MH) Shock, Septic (MH)	Emergency medical services (MH) Emergency Medicine (MH) Paramedics (MH) Emergency Medical Technicians (MH)	Anti-Bacterial Agents (MH) Antibiotics (CH)	Mortality (MH)

Søket ble gjennomført 22.04.24. Søkeord i hver kolonne ble kombinert med OR, og hver kolonne ble kombinert med AND. Se tabell 5 for utførelse. Punktet «Comparrison» ble fjernet. Det med årsak i at problemstillingen ikke skal sammenligne tidlig intervensjon med annen behandling.

## 2.2.5 Søkematrise

(Tabell 5) Søkematrise for strukturert søk i databaser

Søk 22.04.24	Treff PubMed	Treff Cinahl Complete
1. Sepsis (MH)	145367	32359
2. Shock, septic (MH)	25471	6676
3. 1 OR 2	145367	32657
4. Emergency medical services (MH)	173708	119476
5. Emergency medicine (MH)	15873	13026
6. Paramedics (MH)	157	345
7. Emergency medical technicians (MH)	6099	12284
8. 4 OR 5 OR 6 OR 7	187310	134091
9. Anti-bacterial agents (MH)	461942	
10. Antibiotics (CH)	461942	91448
11. 9 OR 10	461942	91448
12. Mortality	426499	86314
13. 3 AND 8 AND 11 AND 12	103	66
Utvalgte artikler etter strukturert søk		
<p>A. de Groot et al., (2015). The association between time to antibiotics and relevant clinical outcomes in emergency department patients with various stages of sepsis: a prospective multi-center study. <i>Critical Care</i> 19(1), 194.</p> <p>B. Im et al., (2022). Time-to-antibiotics and clinical outcomes in patients with sepsis and septic shock: a prospective nationwide multicenter cohort study. <i>Critical Care</i>, 26(1),19.</p> <p>C. Jouffroy et al., (2021). Impact of Prehospital Antibiotic Therapy on Septic Shock Mortality. <i>Prehospital Emergency Care</i>, 25(3), 317-324.</p> <p>D. Kim et al., (2018). Antibiotic Timing and Outcomes in Sepsis. <i>The American Journal of the Medical Sciences</i>, 355(6), 524-529.</p> <p>E. Liu et al., (2017). The Timing of Early Antibiotics and Hospital Mortality in Sepsis. <i>American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine</i>, 196(7), 856-863.</p>		

## 2.2.6 Seleksjonsprosess

For å velge artikler, startet vi med å fjerne duplikater mellom de forskjellige databasene. Videre ble artikler ekskludert etter tittel som ikke svarte problemstillingen, og/eller inneholdt en eller flere eksklusjonskriterier. Etter dette ble samtlige sammendrag lest for



videre eksklusjon. Til slutt satt vi igjen med 14 artikler. Disse ble nøye gjennomgått i fulltekst. Samtlige artikler ble også vurdert gjennom sjekklister for metodisk kvalitet, som beskrives i neste avsnitt.

### 2.2.7 Kvalitetsvurdering

Helsebiblioteket har utarbeidet sjekklister som kan hjelpe til med å lette arbeidet ved kritisk vurdering av forskningslitteratur. Disse kommer i forskjellige varianter, ut ifra hvilken forskningsmetode som er benyttet. Sjekklister består av fem deler: Studiedesign, metodisk kvalitet, resultater, praksis overførbarhet og oppsummering. Hvert punkt har flere spørsmål som må besvares. Man bør vurdere å legge vekk studien om man får svaret «nei» etter enkelte punkter (*Kunnskapsbasert praksis*, 2021).

Inkluderte artikler til oppgaven er kun kohortstudier og randomiserte kontrollstudier (RCT). Kohortstudie er en metode for å oppdage sammenheng mellom forskjellige faktorer, som en spesiell gruppe er utsatt for. Dette kan gjøres for å blant annet undersøke årsaker til sykdom. Metoden er en observasjonsstudie, der forskeren både kan innhente data retrospektivt (tilbake i tid), eller prospektivt (fremover i tid), ut i fra fastsatte kriterier (Aveyard, 2023, s. 53–55). RCT er en klinisk studie som brukes for å vurdere effekt av behandling. Metoden er sett på som gullstandarden innen forskning for å sammenligne behandlingsalternativer. Forskeren kan blant annet studere to tilnærmet like grupper, der intervensjonsgruppen velges tilfeldig for å få et upartisk og representativt resultat (Aveyard, 2023, s. 50–53). Sjekklister for RCT og kohortstudier er derfor de eneste som benyttes (*Kunnskapsbasert praksis*, 2021; Vedlegg 3). Samme metode ble også benyttet på artiklene som ble inkludert utenom det strukturerte søket.

I tillegg ble det kontrollert at samtlige artikler var fagfellevurderte. Det vil si at hver studie har blitt godkjent av minst en anonym «ekspert» på det aktuelle temaet (Aveyard, 2023, s. 115). Dette er gjort gjennom å kontrollere at aktuelle tidsskrifter gjennomfører fagfellevurdering. Informasjon om dette er hentet på de aktuelle tidsskriftenes hjemmeside.

### 2.2.8 Generelt søk og videre innhenting av litteratur

Etter å ha valgt ut 5 artikler fra litteratursøket, ble det identifisert at kun en artikkel studerte prehospital antibiotikabehandling. Videre ble bibliotekar kontaktet, med hensikt i å skape et mer tilfredsstillende søk. Etter anbefaling ble det forsøkt å fjerne og legge til andre typer MeSH headings og KW (KeyWords). KW som blant annet «Ambulance», og MH som «Treatment Outcome» ble også utprøvd. Dette resulterte ikke i et mer tilfredsstillende søk.

Den 24.04 ble det gjennomført et generelt\_søk i Google Scholar, med samme type søkeord som ved litteratursøket. Målet var å finne flere artikler med prehospitalt fokus. Søkeord og struktur i vårt generelle søk er også etter anbefaling fra bibliotekar, og illustreres i tabell 6.

Søket resulterte i omtrent 22000 resultater, som videre ble sortert etter relevans. Det ble gjennomført samme type prosess som ved litteratursøket, med en avgrensning på de første 50 resultatene. Etter det generelle søket, satt vi igjen med 2 artikler som videre ble inkludert i oppgaven.



Artikkel H (Kumar et al., 2006), dukket ikke opp gjennom noen av søkene, men ble hentet fra referanselistene til flere av våre inkluderte artikler (Alam et al., 2018; de Groot et al., 2015; Jouffroy et al., 2021; Kim et al., 2018; Liu et al., 2017).

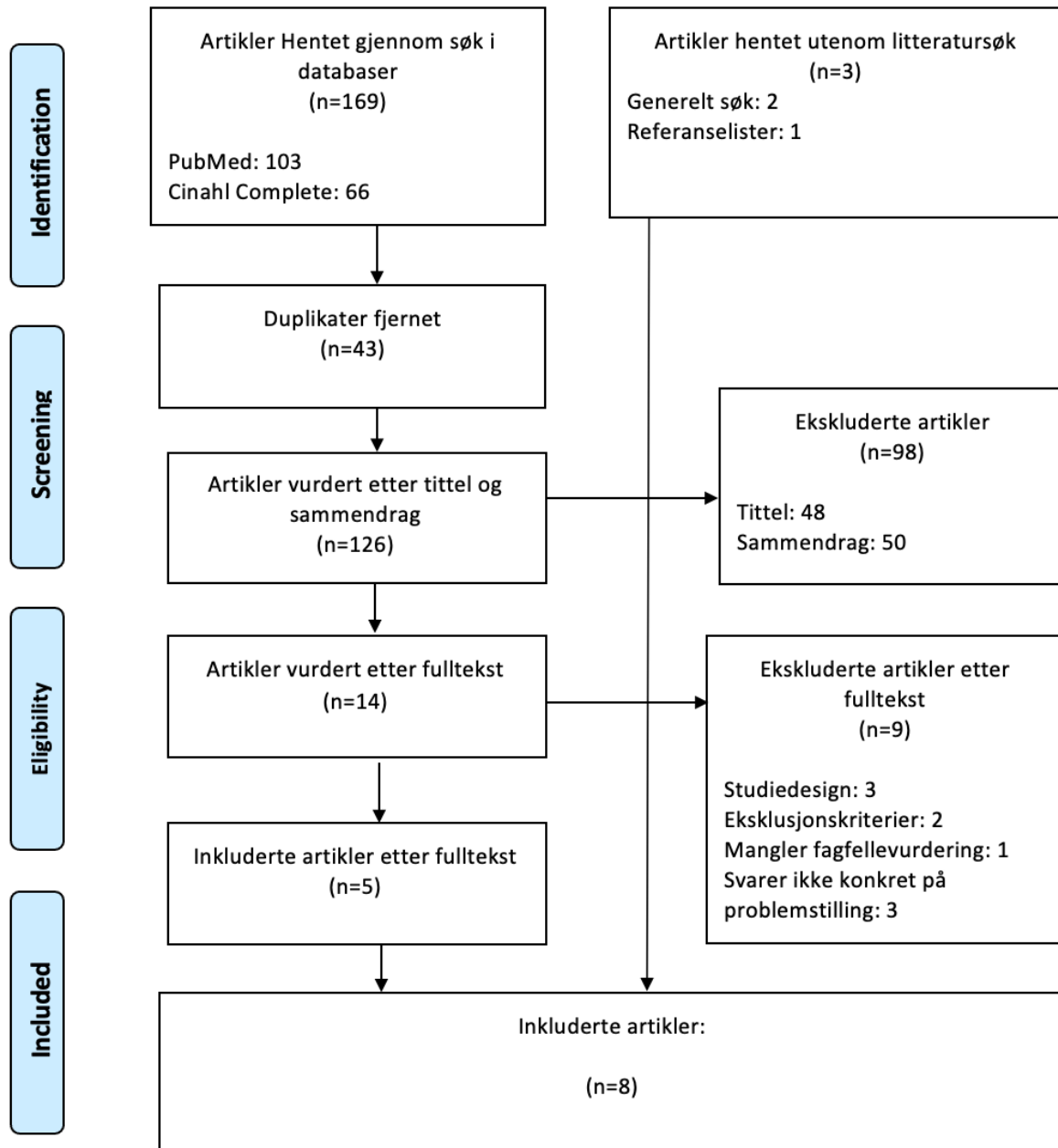
(Tabell 6) Søkematrise for generelt søk

<b>Søk 24.04.24</b>	<b>Treff Google Scholar</b>
(Sepsis OR "shock, septic") AND ("Emergency medical services" OR "Emergency Medicine" OR Paramedics OR "Emergency medical Technicians") AND ("Anti-Bacterial Agents" OR Antibiotics) AND (Mortality)	22000
<p><b>Inkluderte artikler etter generelt søk (24.04.24)</b></p> <p>Alam et al., (2018). Prehospital antibiotics in the ambulance for sepsis: a multicentre, open label, randomised trial. <i>The Lancet. Respiratory Medicine</i>, 6(1), 40-50.</p> <p>Kumar et al., (2006). Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. <i>Critical Care Medicine</i>, 34(6).</p>	
<p><b>Inkludert artikkel etter gjennomgang av referanselister</b></p> <p>Martel et al., (2020). Prehospital Antibiotics Improve Morbidity and Mortality of Emergency Medical Service Patients with Sepsis. <i>HCA Healthc J Med</i>, 1(3), 169-177.</p>	

## 2.2.9 Flytskjema søkeprosess

Figur 2 illustrerer hele søkeprosessen og utvelgelse av artikler i et flytskjema.

(Figur 2) Flytskjema søkematrise



## 2.3 Tematisk analyse

For å analysere funnene, har vi latt oss inspirere av Aveyard sin modell for tematisk analyse (Aveyard, 2023, s. 143). Tematisk analyse handler om å identifisere hva hver artikkel svarer på, for å videre dele svarene inn i forskjellige temaer. Senere må temaene organiseres- for eksempel inn i en tabell. Dette gir god oversikt over de forskjellige temaene, og viser både forskjeller og likheter mellom studiene. Videre ser man på hvordan temaene passer sammen, i tillegg til å identifisere styrker og svakheter bak hver studie. Til slutt ser man på temaene i lys av problemstillingen. Temaer som ikke svarer på problemstilling, bør velges bort. Eventuelt kan problemstilling endres, for å samsvare med aktuelle temaer. Til slutt presenteres oppgavens temaer (Aveyard, 2023, s. 143–154).

Resultatene ble først gjennomgått i hver artikkel. Deretter ble disse sortert inn i flere temaer, basert på resultatene. Videre ble det satt opp en tabell som sammenlignet artiklene. Mange av artiklene hadde forskjellige svar på blant annet antibiotika sin effekt på mortalitet. For å vurdere hvilke resultater som skulle vektlegges, var det av interesse å se på blant annet pasientgrunnlag, behandlingsregimer og overførbarhet til norske forhold. Metodisk kvalitet ble også vektlagt. Dette var allerede gjort gjennom sjekklistene for metodisk kvalitet, og forenklet prosessen (*Kunnskapsbasert praksis*, 2021; Vedlegg 3). Temaer som ikke svarte på problemstillingen, ble fjernet. Gjenværende temaer ble sortert inn i tre kategorier, som vi fant relevante for problemstillingen. Dette ble ført opp i en endelig tabell (Tabell 7). Temaene danner videre grunnlag for presentasjon og sammenligning av artiklene i resultat og diskusjonskapittel.

(Tabell 7) Sammendrag av tematisk analyse

Studie	Sammenheng mellom prehospital antibiotika-behandling og mortalitet	Sammenheng mellom tidspunkt for antibiotika-behandling og mortalitet	Innføring av prehospital antibiotika-behandling kan føre til bedre behandling i hele akuttkjeden
Martel et al., (2020)	X		X
Alam et al., (2017)	X		X
Liu et al., (2017)		X	
Jouffroy et al., (2021).	X		
Kim et al., (2018).		X	
Kumar et al., (2006).		X	
Im et al., (2022).		X	
de Groot et al., (2015).		X	

## 2.4 Etikk

Forskningsetikk handler om å vurdere forskning opp mot samfunnets normer og verdier. Det handler også om å ivareta personvernet, og sikre at de som deltar i forskning, ikke blir påført skade eller belastninger (Dalland, 2020, s. 167). Andre viktige temaer er personvern, anonymitet, taushetsplikt og informert samtykke (Dalland, 2020, s. 171–175). For å ivareta forskningsetiske prinsipper, har Norge syv regionale komiteer for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK). Disse sees på som uavhengige organer. Ved all medisinsk og helsefaglig forskning som involverer mennesker, menneskelig biologisk materiale eller helseopplysninger skal det søkes om godkjenning fra REK (Dalland, 2020, s. 170).

Vi benytter oss kun av eksisterende litteratur som både har gjennomgått både fagfellellevurdering og som er godkjent av etiske komiteer. I denne bacheloroppgaven oppsummeres det kun publisert forskning. Vi vil derfor ikke omfattes av krav om etisk godkjenning.

## 3.0 Resultat

I denne bacheloroppgaven er formålet å se på hvordan prehospitalet antibiotikabehandling kan redusere mortalitet hos voksne pasienter ved mistanke om sepsis. Etter gjennomgang av åtte artikler, har vi valgt å undersøke temaer som drøfter det prehospitale, effekt av tid, og at innføring av prehospitalet antibiotika kan skape andre positive effekter i hele akuttkjeden. I dette kapittelet presenteres hver artikkel i egne matriser, før vi gjennomfører en tematisk analyse av studiene.

### 3.1 Resultatmatriser

Martel et al., (2020). Prehospital Antibiotics Improve Morbidity and Mortality of Emergency Medical Service Patients with Sepsis. HCA Healthc J Med, 1(3), 169–177.	
Hensikt og forsknings-spørsmål	Studien undersøker om tidlig oppstart av prehospital antibiotika administrert av ambulansesarbeidere forbedrer utfall hos voksne pasienter med sepsis. Sammenligner blant annet mortalitet mellom to grupper som mottar forskjellig behandling.
Metode, design, utvalg og analyse	<p>Retrospektiv kohortstudie fra USA. Gjennomført mellom 2015-2018. Data hentet elektronisk fra pasientjournaler fra både sykehus og ambulanser. Pasienter levert på samme akuttmottak.</p> <p>Inkluderte 345 pasienter med sepsis. Voksne pasienter over 18 år, med &gt;2/3 qSOFA + hyper/hypotermi. Median 2/3 qSOFA på begge grupper. Ca lik komorbiditet. Median alder på 68 år (kontrollgruppe), 77,5 år (kohortgruppe).</p> <p>Mellom 2015-2016 ble flere ambulansedistrikter trent opp til å gi 1L 0,9% NaCl til pasienter med treff på &gt; 2 qSOFA. Disse får antibiotika på sykehus. Dette representerer kontrollgruppen og består av 298 pasienter.</p> <p>Mellom 2016-2018 ble kun ett ambulansedistrikt trent opp til å ta blodkultur, starte væskebehandling og gi antibiotika. Dette representerer kohortgruppen og består av 47 pasienter.</p> <p>Fokus: luftveier, abdomen, m.m.: Cefepim 2g IV  Fokus: endret mental status, urinveier: Cefritakson 2g IV  Fokus: hud, bløtdel, sår: Vanokmycin 1g IV</p>
Resultat	<p>Tid innen antibiotika: 31,4 min i gjennomsnitt for kohortgruppe. Ikke beskrevet for kontrollgruppe.</p> <p>Kontrollgruppe: 25,5% mortalitet. Kohortgruppe: 8,5% mortalitet. Studien viser en 66% reduksjon i mortalitet ved tidlig oppstart av antibiotika hos kohortgruppen (P=0,1)</p>
Konklusjon	Klar sammenheng mellom administrasjon av prehospital antibiotika og redusert mortalitet
Relevans og metodisk kvalitet	<p>Høy prehospital relevans. Prehospital behandling og sepsis-kriterier er overførbare til norske forhold.</p> <p>Mulig svak metodisk kvalitet (se vedlegg 3). Beskriver ikke tid til antibiotika hos kontrollgruppe. Fare for seleksjonsjevhet ved en liten kohortgruppe versus kontrollgruppe som er rekruttert fra forskjellige områder (45 mot 298). Også mulige forvekslingsforskjeller da gruppene ble rekruttert i forskjellige årstall. P= 0,1 kan tyde på lav statistisk signifikans.</p>

Alam et al., (2018). Prehospital antibiotics in the ambulance for sepsis: a multicentre, open label, randomised trial. The Lancet. Respiratory Medicine, 6(1), 40-50	
Hensikt og forsknings-spørsmål	Sammenligner prehospital blodkultur og antibiotikabehandling vs. kun standard behandling. Ser på hva dette har å si for 28 og 90 dagers mortalitet hos pasienter med sepsis. Studien ser også på effekt av trening angående <u>oppdagelse</u> og behandling av sepsis. Dette måles i tid til antibiotika (TTA).
Metode, design, utvalg og analyse	<p>RCT gjennomført fra Nederland. Gjennomført mellom 2015-2016.</p> <p>Inkluderer 2672 pasienter med sepsis. Voksne pasienter fra 18 år, med hypo, hypertermi + 1 ekstra eller mer SIRS (-LEU). Ca lik komorbiditet (Charlson comorbidity score) og median alder på 72.5 i hos gruppen som mottok prehospital antibiotikabehandling og 73 i gruppen som fikk standard behandling.</p> <p>Inhospitalt delt inn i kategoriene: Sepsis: 37%, alvorlig sepsis:58%, septisk sjokk: 3%. Pasienter levert til 34 forskjellige akuttmottak.</p> <p>750 ambulanspersonell fra 75 distrikter ble i forkant trent opp til å både identifisere og behandle sepsis. Det ble også gjennomført trening og øving for sykehuspersonell. En sosiale media kampanje angående studien ble også publisert. Den var blant annet rettet mot leger, sykehus og annet ambulanspersonell.</p> <p>Studien ble gjennomført via blokkrandomisering med konvolutter. 2stk får standard behandling (kontrollgruppe) og 2stk får antibiotika (ceftriton 2g + standardbehandling og blodkultur (intervensjonsgruppe). Standardbehandling består av væske og okygenbehandling.</p>
Resultat	<p>Median TTA hos gruppen som mottar prehospital antibiotika: 26 min</p> <p>73% av pasientene ble «sendt» fra legekantor til sykehus via ambulanse.</p> <p>Effekt av trening: fra 14% til 41% korrekt diagnose. Totalt 98,5% korrekt diagnose til slutt i studien. Inhospital TTA redusert fra 93 min til 70 min etter gjennomføring av trening.</p> <p>Kontrollgruppe: 8% 28 dagers mortalitet. Intervensjonsgruppe: 8% mortalitet. 90 dagers mortalitet er økende (12%), men lik mellom gruppene.</p>
Konklusjon	Prehospital antibiotikabehandling bidro ikke til redusert mortalitet mellom gruppene. Trening av ambulanspersonell bidro likevel til tidligere oppdagelse og intervensjon av sepsis.
Relevans og metodisk kvalitet	Høy prehospital relevans. Behandling kan overføres til norske forhold. Mange inkluderte pasienter. God metodisk kvalitet, RCT (Vedlegg 3). Lav andel av pasienter med septisk sjokk (3,5%). Lav median tid med prehospital AB viser relativ kort reisevei til sykehus i forhold til enkelte deler av Norge.

Liu et al., (2017). The Timing of Early Antibiotics and Hospital Mortality in Sepsis. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 196(7), 856-863.	
Hensikt og forsknings-spørsmål	Undersøker sammenhengen mellom tid til antibiotika og 28 dagers mortalitet hos pasienter som mottar antibiotika innen seks timer fra registrering i akuttmottaket.
Metode, design, utvalg og analyse	<p>Retrospektiv kohortstudie fra California, USA. Gjennomført mellom 2010 og 2013. Innhenting av elektroniske data fra 35000 pasienter. Omfatter 21 akuttmottak i regionen.</p> <p>Inkludere voksne over 18 år. Pasientene deles inn i sepsis (SIRS + infeksjonsmistanke), alvorlig sepsis (SOFA &gt;2 + ett tilfelle av hypotensjon), Septisk sjokk (lik definisjon som i Norge). Median alder på 73. Ca lik komorbiditet ut ifra COPS2 score. Inndeling i kategorier var: sepsis: 34,7%, alvorlig sepsis: 52%, og septisk sjokk: 13,3%</p> <p>Studien har valgt å sette en avgrensning på 6 timer fra ankomst akuttmottak til administrasjon av antibiotika. Pasienter blir delt inn i kategorier for hver time som går. Alder, komorbiditet, kjønn, mortalitetsrisiko, grad av sepsis, behov for bla. vasopressorer m.m. blir videre brukt for å regne sjanse for overlevelse.</p> <p>De mest brukte antibiotika var: Ceftriaxon (48%), Vankomycin (25%), Piperacillin/ tazobaktam (23,2%) Azitromyzin (19,2%) og Ciprofloxacin (15,5%).</p>
Resultat	<p>Median tid administrasjon av antibiotika: 2,1t i alle kategorier av sepsis.</p> <p>Økning i mortalitet per time ved forsinket administrasjon av antibiotika: Sepsis: 0,3%/t. (P=0,04), Alvorlig sepsis: 0,4%/t (P=0,02), Septisk sjokk: 1,8%/ t (P=0,001)</p>
Konklusjon	Økt mortalitet for hver time forsinket antibiotika. Gjelder alle kategorier, men spesielt ved septisk sjokk.
Relevans og metodisk kvalitet	<p>Relevant, da studien ser på effekt av tidlig oppstart av antibiotika. Kan svare på nasjonale retningslinjer når det kommer til anbefaling om tidlig oppstart- spesielt ved høy mistanke om sepsis.</p> <p>God metodisk kvalitet. P- verdi viser statistisk signifikans. Godt utvalg av pasienter.</p> <p>Stor del av antibiotikabehandlingen kan overføres til norske inohospitale forhold (Helsedirektoratet, 2022b)</p> <p>Beskriver ikke detaljert annen behandling inohospitalt. Studien beskriver ikke hvordan pasientene har kommet seg til akuttmottaket, og hvilken behandling de eventuelt har fått i forkant.</p>

Jouffroy et al., (2021). Impact of Prehospital Antibiotic Therapy on Septic Shock Mortality. <i>Prehospital Emergency Care</i> , 25(3), 317-324.	
Hensikt og forsknings-spørsmål	Undersøker sammenhengen mellom prehospital antibiotikabehandling og mortalitet hos pasienter med septisk sjokk.
Metode, design, utvalg og analyse	<p>Retrospektiv kohortstudie fra Frankrike. Gjennomført mellom 2017-2020. Data hentet fra elektroniske pasientjournaler. Pasienter er levert på 8 forskjellige sykehus og behandlet av flere forskjellige ambulansetjenester.</p> <p>Inkluderer 308 voksne pasienter med alvorlig sepsis og septisk sjokk som krevde transport av en mobil intensivenhet (Ambulanse bemannet av akuttlege, sykepleier og ambulansesarbeider). Alvorlig sepsis defineres som &gt;2 SIRS, infeksjonsmistanke og tegn til organdysfunksjon (hypotensjon). Septisk sjokk definert ut ifra gjeldende definisjoner.</p> <p>Gjennomsnittlig alder på 70 år, 24% hadde komorbiditet. Høy gjennomsnittlig overordnet laktat 5.7 mmol/l. Andel pasienter med sepsis, og septisk sjokk er ikke beskrevet.</p> <p>Analysert data inneholder: pasientens alder/høyde/kjønn/vekt, infeksjonsfokus, kontaktårsak, vitale parameter, varighet av prehospital behandling, aktuell behandling, og komorbiditet.</p> <p>Utfallet ble analysert ut ifra om antibiotika ble gitt prehospitalt eller ikke, opp mot 30 dagers overlevelse, og var uavhengig av dose antibiotika eller tid det ble gitt prehospitalt.</p> <p>Av 308 inkluderte pasienter, mottok 98 pasienter prehospital antibiotikabehandling.</p> <p>Prehospital behandlingsfase pågikk gjennomsnittlig 76 minutter, og var tilnærmet lik både hos overlevende og døde.</p> <p>Pasienter ble behandlet med krystalloider, og fikk gjennomsnittlig 1010 ml bolus, på tvers av begge grupper.</p> <p>Pasientene ble behandlet hovedsakelig med 3. generasjons cefalosporiner(75%): Cefotaxim (64%), og Ceftriaxone (36%)</p>
Resultat	<p>Reduksjon av 30-dagers mortalitet hos pasienter som mottok prehospital antibiotikabehandling.</p> <p>Av disse 98 pasientene, døde 24 (25%) av pasientene. Overordnet mortalitetsrate på de 308 inkluderte var 29%. Reduksjon i ca 20% mellom gruppene. <math>p=0.016</math></p>
Konklusjon	Reduksjon av inhospital mortalitet ved alvorlig sepsis og septisk sjokk hos pasienter som mottok prehospital antibiotikabehandling.
Relevans og metodisk kvalitet	<p>Høy prehospital relevans da den ser på tidlig oppstart av antibiotikabehandling i prehospital setting. God metodisk kvalitet.</p> <p>Vestlig med tilnærmet like medikamenter som tilbys i Norge.</p> <p>Svakheter ved studien er det en liten pasientgruppe. I tillegg til dette oppleves det forvirrende at forskningsspørsmålet omhandler pasienter med septisk sjokk. At studien også inkluderer pasienter med alvorlig sepsis, for å videre ikke redegjøre antall pasienter med de forskjellige gradene er en svakhet.</p>



Kim et al., (2018). Antibiotic Timing and Outcomes in Sepsis. The American Journal of the Medical Sciences, 355(6), 524-529.	
Hensikt og forsknings-spørsmål	Undersøker sammenheng mellom tid i akuttmottak og behandling, og hvilken effekt dette har på mortalitet og lengde på sykehusopphold hos pasienter med sepsis og septisk sjokk.
Metode, design, utvalg og analyse	<p>Retrospektiv kohortstudie fra USA. Gjennomført i 2017. Data hentet fra elektroniske pasientjournaler. Pasienter behandlet på samme sykehus.</p> <p>Inkluderte 117 voksne pasienter med diagnosene sepsis og septisk sjokk, med laktat &gt;4mmol/l. Sepsis defineres som &gt;2 SIRS + infeksjonsmistanke. Septisk sjokk defineres ut ifra gjeldende definisjoner.</p> <p>Medianalder var 58 år. Median laktat 5.9 mmol/l. Median tid til antibiotikabehandling var 1.9 timer.</p> <p>Analyserte data inneholder alder og kjønn, mortalitetsrisiko og laktat ved ankomst. Det ble også innhentet data på tid i akuttmottak, tid til antibiotika.</p> <p>Utfall ble målt primært i inn hospital mortalitet, og sekundært i varighet på sykehusinnleggelse.</p> <p>Tidsintervallet for oppstart av antibiotikabehandling fra triage ble målt 1-timesintervaller med gruppering på 0-1 timer, 1-2 timer, 2-3 timer og over 3 timer.</p>
Resultat	<p>55 (47%) døde og 62 overlevde. De som ikke overlevde, hadde en høyere gjennomsnittlig laktat og mortalitetsrisiko ved ankomst akuttmottak enn de som overlevde.</p> <p>Signifikant økning i mortalitet ved forsinket antibiotikabehandling, med 15% økning for hver time.</p>
Konklusjon	Tidlig oppstart av antibiotikabehandling kan gi en signifikant reduksjon i mortalitet.
Relevans og metodisk kvalitet	<p>God relevans for oppgaven i forhold til effekt av tidlig oppstart av antibiotika.</p> <p>Lav metodisk kvalitet da det er en liten kohort, og undersøker få andre variabler til antibiotikabehandling.</p> <p>Svakheter: utført på kun et sykehus, får ikke med variabler som flere behandlingsstrategier og behandlere. Få inkluderte pasienter. Ikke tatt høyde for hvilken type infeksjon, type antibiotikabehandling eller sammenheng med volumbehandling.</p>

Kumar et al., (2006). Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. Critical Care Medicine, 34(6).	
Hensikt og forsknings-spørsmål	Undersøker sammenhengen mellom forsinket oppstart av antibiotikabehandling hos sepsispasienter etter tegn til hypotensjon, og hvordan dette påvirker mortalitet.
Metode, design, utvalg og analyse	<p>Retrospektiv kohortstudie fra USA og Canada. Data hentet fra 14 intensivavdelinger og 10 sykehus fra 1989 til 2004.</p> <p>Analysert 2731 voksne pasienter (&gt;18 år) med septisk sjokk etter gjeldende definisjon. Inkludert 2154 pasienter som mottok antibiotika kun etter oppstart av hypotensjon. Gjennomsnittsalder var 62,7 +/- 16,4 år.</p> <p>Analysen inneholder data om: type antibiotika, spesifikk tid for oppstart av parenteral antibiotika, type infeksjon, komorbiditet og debuttidspunkt for hypotensjon.</p> <p>Pasienter behandles med 2L krystalloider. Utfall med hovedsakelig målt i overlevelse fra til utskrivelse av sykehus. Type antibiotika er ikke beskrevet nærmere i studien. Ekskludert pasienter som mottok antibiotika før oppstart av hypotensjon.</p>
Resultat	<p>Signifikant reduksjon i mortalitet for hver time med oppstart av antibiotikabehandling.</p> <p>14,5% av inkluderte pasienter fikk antibiotika innen første timen, og 51,4% innen første 6 timene. Pasienter som mottok antibiotikabehandling første timen etter hypotensjon hadde en overlevelsesrate på 79,9%. Etter 6 timer var overlevelsesraten på 42%. Overordnet septisk sjokk mortalitetsrate var 56,2%.</p> <p>Innen de første 6 timene, økte mortaliteten med 7,6% for hver time forsinket antibiotikabehandling.</p> <p>Studien gjennomførte også en analyse av flere variabler som tidlig volumbehandling, enkel vs. flere typer antibiotika, oppstart av vasopressorer, men det var tid til effektiv antibiotikabehandling som gav størst utslag på utfallet.</p>
Konklusjon	Oppstart av antibiotikabehandling innen den første timen for debut av hypotensjon ved septisk sjokk gav betydelig reduksjon i mortalitet ved septisk sjokk. Mortalitetsraten steg for hver time med forsinket oppstart av antibiotikabehandling.
Relevans og metodisk kvalitet	<p>Høy relevans med tanke på effekt av tidlig oppstart av antibiotikabehandling. Studien redegjør også for flere variabler slik som væskebehandling vs. antibiotikabehandling, komorbiditet, infeksjonstype, og type antibiotika. Det er også svært positivt ift. omfanget av studien, da det er analysert data fra en stor kohort ved flere forskjellige institusjoner.</p> <p>Svakheter er at det er en eldre studie, med data fra 20-35 år siden, og behandlingsregimer mest sannsynlig er endret etter dagens medisinske standard.</p>

Im et al., (2022). Time-to-antibiotics and clinical outcomes in patients with sepsis and septic shock: a prospective nationwide multicenter cohort study. Critical Care, 26(1),19.	
Hensikt og forsknings-spørsmål	Undersøker sammenheng mellom tidlig antibiotikabehandling og mortalitet hos pasienter med sepsis og septisk sjokk.
Metode, design, utvalg og analyse	<p>Prospektiv kohort studie fra Sør-Korea. Data hentet fra 19 forskjellige koreanske sykehus, fra 2019 til 2020.</p> <p>Studien inkluderte 3035 voksne pasienter diagnostisert med sepsis eller septisk sjokk i akuttmottak, med alder &gt;19 år.</p> <p>Gjennomsnittsalder 71 år. Sepsis er definert som infeksjonsfokus med 2 eller flere SOFA-kriterier (brukt qSOFA fram til intensivavdeling). Septisk sjokk er definert etter gjeldende definisjon. 19% hadde septisk sjokk. Resterende pasienter hadde sepsis.</p> <p>Analysert data inkluderte blant annet: alder kjønn, komorbiditet, mortalitetsrisiko, laktat, infeksjonstype, type antibiotika, sykehistorie og tilkomst av antibiotika resistente bakterier.</p> <p>Pasientene fikk bredspektret antibiotika. Detaljer om typer antibiotika er ikke nevnt.</p> <p>Mortalitet ble målt fram til utskrivelse av sykehus. Tidsintervaller ble statistisk vurdert i flere grupper. Primært de som mottok antibiotika &lt;1 time vs. de som ikke gjorde det. Sekundært i 3 timers intervaller (antibiotika innen 0-3 timer, 3-6 timer og &gt;6 timer). Det ble gjennomført individuell analyse om effekt av antibiotikabehandling hos pasienter med sepsis, og septisk sjokk. Type antibiotikabehandling er ikke gjort rede for i studien.</p>
Resultat	<p>16,1 % fikk antibiotika innen første time. Overordnet mortalitet 25.5%. 35% økning av mortalitet per time hos pasienter med septisk sjokk ved forsinket antibiotikabehandling inne de første 3 timene. Ved sepsis uten sjokk viser studien ingen endring i mortalitet ved forsinket oppstart av antibiotika innen de første 6 timene.</p> <p>Oppdaget tilleggsfaktor: Økt utdannelse, fokus og oppdagelse av sepsis hos leger i akuttmottak kan bedre klinisk utfall ved sepsis.</p> <p>Alle tester ble gjennomført med p-verdi på &lt;0.05.</p>
Konklusjon	God effekt av tidlig oppstart av antibiotikabehandling hos pasienter med septisk sjokk. Ved sepsis uten sjokk viser studien ingen signifikant bedring av mortalitet ved tidlig oppstart av antibiotika.
Relevans og metodisk kvalitet	<p>Høy relevans med tanke på effekt av tidlig oppstart av antibiotikabehandling.</p> <p>God metodisk kvalitet med hensyn til viktige forvekslingsfaktorer som mortalitetsrisiko, antibiotika type, alder og komorbiditet. Stort omfang og inkluderer en betydelig kohort. Svakheter med studien er at den er gjennomført i Asia/Korea med mulig en annen bakterieflora, og ukjent behandlingsregime ift. norsk standard.</p>

de Groot et al., (2015). The association between time to antibiotics and relevant clinical outcomes in emergency department patients with various stages of sepsis: a prospective multi-center study. <i>Critical Care</i> 19(1), 194.	
Hensikt og forsknings-spørsmål	Undersøker sammenheng mellom tidlig oppstart av antibiotikabehandling og mortalitet hos pasienter med flere alvorlighetsgrader av sepsis. Undersøker også lengde på sykehusopphold.
Metode, design, utvalg og analyse	<p>Prospektiv kohortstudie fra Nederland. Data hentet fra 3 Nederlandske akuttmottak mellom 2011 til 2013.</p> <p>Inkluderer 1168 voksne pasienter &gt;17 år, med påvist infeksjon, behandlet med intravenøs antibiotika og Manchester triage gul, oransje eller rød. Gjennomsnittsalder 62 år.</p> <p>Analysert data om demografi, komorbiditet, når antibiotika ble gitt, aktuell behandling (type antibiotika, oksygen per liter og mengde volumbehandling), vitale parameter, og mortalitetsrisiko. Mortalitetsrisiko ble kalkulert ut ifra PIRO-Skår (predisposisjon, infeksjon, respons, og organsvikt)</p> <p>Utfall ble primært målt i antall dager overlevelse utenfor sykehus innen 28 dager. Sekundært ble utfall målt ut ifra 28-dagers overlevelse.</p> <p>Utfall ble analysert etter gruppering i henhold til mortalitetsrisiko/PIRO-Skåring. Gruppene ble delt i lav (n=413), middels (n=532) og høy mortalitetsrisiko (n=223).</p>
Resultat	<p>Overordnet mortalitet 12%. 95% fikk antibiotika innen 6 timer etter ankomst akuttmottak. Overordnet gjennomsnittlig laktat 1,8 mmol/L, hos pasienter med høy mortalitetsrisiko var gjennomsnittlig laktat 2,2 mmol/l.</p> <p>Studien viser til ingen signifikant forskjell i utfall ved tidlig oppstart av antibiotika hos pasienter med lav til høy mortalitetsrisiko ved sepsis.</p>
Konklusjon	<p>Tidlig oppstart av antibiotika hadde ingen signifikant effekt på 28 dagers overlevelse, hos pasienter med mild til alvorlig sepsis. I midlertidig er det behov for videre undersøkelser om effekten av egnet antibiotikabehandling, og best mulig volumbehandling og oksygenbehandling.</p>
Relevans og metodisk kvalitet	<p>Studien er relevant for oppgaven da den under søker sammenheng mellom tidlig oppstart av antibiotikabehandling og mortalitet. Studien er også relevant, da den motstrider effekten av tidlig oppstart av antibiotikabehandling, noe som er nyttig i diskusjonen om nytten av prehospital antibiotikabehandling.</p> <p>Studien viser til god metodisk kvalitet og analyse, og tar hensyn til flere forvekslingsfaktorer som alder, komorbiditet, mortalitetsrisiko og behandling utført i akuttmottak.</p> <p>Vanskelig å tolke grad av sepsis, da det ikke blir brukt standardiserte diagnostiske verktøy.</p> <p>Det er også foretatt analyse med en grov tidseffekt, der effekten av oppstart av antibiotika er målt kun under eller over 3 timer. I tillegg er det en lav kohort av inkluderte pasienter med alvorlig sepsis.</p>

## 3.2 Sammenheng mellom prehospital antibiotika og mortalitet

Vi fant tre studier som har undersøkt sammenhengen mellom prehospital antibiotikabehandling og mortalitet.

Martel et al. (2020) fant 66% reduksjon i mortalitet for pasienter som fikk prehospital antibiotikabehandling, mens Jouffroy et al. (2021) viser en reduksjon på 20%. Alam et al. (2018) fant imidlertid ingen klar sammenheng mellom prehospital antibiotikabehandling og mortalitet.

For å vurdere sammenhengen mellom prehospital antibiotikabehandling og mortalitet, er det relevant å presentere faktorer fra vår analyse som kan ha hatt innvirkning på resultatene i de ulike studiene. I det følgende presenteres disse.

### 3.2.1 Alvorlighetsgrad av sepsis

De tre studiene vi har benyttet i denne oppgaven inkluderer pasienter med ulik alvorlighetsgrad av sepsis.

Jouffroy et al. (2021) benytter seg av SIRS kriterier, og ser primært på pasienter med septisk sjokk, samt alvorlig sepsis med tegn til hypotensjon. Martel et al. (2020) benytter verktøyet qSOFA, og inkluderer pasienter med  $>2$  qSOFA. Alam et al. (2018), benytter seg også av SIRS kriterier. Her hadde 38% sepsis, 57% alvorlig sepsis og 4% septisk sjokk. En senere analyse ble gjort og viser at ca 80% av pasientene i begge grupper hadde  $<2$  qSOFA.

### 3.2.2 Predisposisjoner

Alle tre studier tar hensyn til predisponerende faktorer som kan påvirke mortaliteten ved sepsis.

Martel et al. (2020) og Alam et al. (2018) tar i bruk Charlson Comorbidity Index (CCI). Denne beregner sjanse for overlevelse innen ett år, basert på komorbiditet (Ulvik, 2021). I Martel et al. (2020) var gjennomsnittlig median CCI mellom gruppene ca. 4,4. Dette viser til høy grad av komorbiditet. På tvers av gruppene hadde Alam et al. (2018) sine pasienter en median CCI på 1, noe som viser lav grad av komorbiditet. Jouffroy et al. (2021) nevner at 24% av pasientene hadde en grad av komorbiditet. Det betyr minst to av blant annet følgende diagnoser: Hjertesvikt, nyresvikt, kols, diabetes, kreft, m.m. En annen faktor er alder. Studiene viser en høy gjennomsnittsalder, og er på ca 70 år (Alam et al., 2018; Jouffroy et al., 2021; Martel et al., 2020).

### 3.2.3 Antibiotika

Alle studiene rapporterer om tilsvarende lik antibiotikabehandling, men bare to av disse rapporterer om når antibiotika blir gitt.

Pasientene får tilnærmet lik bredspektret antibiotikabehandling, hovedsakelig bestående av 3. generasjons cefalosporiner. I Martel et al. (2020), var median tid til antibiotika (TTA) 31 minutter hos pasienter som fikk prehospital antibiotikabehandling. I Alam et al. (2018) var median TTA på 26 minutter i samme gruppe. Denne studien er også den

eneste som beskriver median TTA hos gruppen som mottok standard behandling. TTA var i denne på ca 93 minutter. I Jouffroy et al. (2021) mottar pasientene prehospital antibiotika i en mediantid på 76 +/- 33 minutter. Denne studien beskriver ikke prehospital TTA.

### 3.2.4 Annen behandling

Studiene beskriver i ulik grad bruk av organstøttende behandling.

I Martel et al. (2020) og Jouffroy et al. (2021) får pasientene ca 1L krystalloider på vei inn til sykehus. I Alam et al. (2018) får også pasientene krystalloider, men en lavere mengde på ca 500ml. Både Martel et al. (2020) og Alam et al. (2018) rapporterer om oksygenbehandling og blodkultur. Jouffroy et al. (2021) er den eneste studien som verken rapporterer om blodkultur eller oksygenbehandling på vei inn til sykehus.

## 3.3 Sammenheng mellom tidspunkt for antibiotikabehandling og mortalitet

Vi fant fem studier som undersøker sammenhengen mellom tidspunkt for antibiotikabehandling og mortalitet. Fire av studiene viser en klar sammenheng mellom tidspunkt for antibiotika og mortalitet. Tre av studiene ser også en sammenheng mellom forsinket antibiotikabehandling og sepsis uten sjokk. En studie viser derimot ingen signifikant endring i mortalitet hos sepsispasienter, uavhengig av alvorlighetsgrad.

Studiene er gjennomført på sykehus, hvor pasientene blir fulgt opp fra ankomst på akuttmottak, deretter på intensiv eller medisinsk avdeling, og videre til utskrivelse fra sykehuset. Det blir målt effekt time for time, og hovedsakelig innen de første 6 timer etter ankomst i akuttmottaket (de Groot et al., 2015; Im et al., 2022; Kim et al., 2018; Kumar et al., 2006; Liu et al., 2017).

Im et al. (2022) viser størst effekt av tidlig oppstart av antibiotikabehandling, og rapporterer om en reduksjon i mortalitet på 35% per time ved tidlig oppstart av antibiotikabehandling hos pasienter med septisk sjokk. Studien beskriver likevel ingen effekt av tidlig antibiotikabehandling hos pasienter med sepsis uten sjokk. Kim et al. (2018) rapporterer om en reduksjon i mortalitet på 15% per time, mens Kumar et al. (2006) rapporterer om en reduksjon på 7,6% per time ved tidlig oppstart av antibiotikabehandling. Liu et al. (2017) rapporterer også at det er høyest reduksjon i mortalitet hos pasienter med septisk sjokk versus sepsis uten sjokk; sepsis 0,3%/t, alvorlig sepsis 0,4%/t, septisk sjokk 1,8%/t. De Groot et al. (2015) rapporterer imidlertid at tidlig antibiotikabehandling ikke har noen effekt på mortalitet hos pasienter med varierende grad av sepsis.

For å vurdere sammenhengen mellom tidspunkt for antibiotikabehandling og mortalitet, er faktorene som ble presentert under forrige tema like relevante. Disse vil videre bli presentert.

### 3.3.1 Alvorlighetsgrad av sepsis

Studiene inkluderer pasienter med ulik grad av sepsis.

Mortalitet hos inkluderte pasienter varierer i de ulike studiene fra 12-56%. Kim et al. (2018) oppgir et høyt gjennomsnittlig serumlaktat på 5.9 mmol/l hos inkluderte pasienter, mens de Groot et al. (2015) rapporterer et gjennomsnittlig serumlaktat på 1,8 mmol/l.

Fire av studiene inkluderer pasienter med varierende grad av sepsis, mens Kumar et al. (2006) kun ser på pasienter med septisk sjokk. Liu et al. (2017) og Im et al. (2022) inkluderer pasienter med >2 qSOFA som sepsiskriterier. Kim et al. (2018) og Kumar et al. (2006) bruker >2 SIRS som sepsiskriterier. De Groot et al. (2015) benytter PIRO-skåring som diagnostisk verktøy, og inkluderer pasienter ut ifra Manchester-triage med farge gul til rød. Studiene har tilnærmet lik definisjon for septisk sjokk, som er iht. gjeldende definisjoner (Singer et al., 2016).

### 3.3.2 Predisposisjoner

Også her har alle fem studier tatt hensyn til predisponerende faktorer som kan påvirke mortaliteten ved sepsis. Enkelte faktorer er likevel ikke beskrevet i detalj.

Pasientgruppene i de ulike studiene hadde en høy gjennomsnittsalder fra 58-71 år. Alle studier tar både hensyn til komorbiditet og mortalitetsrisiko når de skal vurdere effekten av behandlingstiltaket. Likevel oppgis det i liten grad hvilke faktorer som utgjør komorbiditet. (de Groot et al., 2015; Im et al., 2022; Kim et al., 2018, 2018; Kumar et al., 2006; Liu et al., 2017).

### 3.3.3 Antibiotika

Kun en studie beskriver hvilke typer antibiotika som blir administrert, mens alle studiene beskriver når antibiotika blir gitt.

Liu et al. (2017) er den eneste som nevner bruk av 3. generasjons cefalosporiner, glykopeptider og penicilliner. De fire andre studiene nevner kun bruk av bredspektret antibiotika eller start av effektiv intravenøs antibiotikabehandling (de Groot et al., 2015; Im et al., 2022; Kim et al., 2018; Kumar et al., 2006).

Blant studiene er det en stor variasjon i gjennomsnittlig TTA. Hos Kumar et al. (2006) og Im et al. (2022) har 15% av pasientene en TTA innen en time. I Liu et al. (2017) og Kim et al. (2018) har pasientene lik gjennomsnittlig TTA på to timer fra ankomst i akuttmottaket. Hos de Groot et al. (2015), hadde alle pasientene mottatt AB innen seks timer. TTA er videre ikke delt inn i time for time.

### 3.3.4 Annen behandling

Også her beskriver studiene varierende grad av organstøttende behandling.



Alle studier beskriver bruk av krystalloider, men ulik mengde. I Kumar et al. (2006) får pasientene to liter, mens Kim et al. (2018) oppgir 20 ml/kg. De andre studiene beskriver ikke væskemengde. De Groot et al. (2015) beskriver også bruk av oksygenbehandling, noe de andre studiene ikke gjør. Kumar et al. (2006) er den eneste studien som også nevner bruk av vasopressorer.

### 3.4 Innføring av prehospital antibiotikabehandling kan føre til bedre behandling i hele akuttkjeden

To av studiene som ser på prehospital antibiotikabehandling rapporterer om positive effekter i hele akuttkjeden ved å innføre prosedyren. Studiene rapporterer en effekt i form av en høy andel korrekt diagnostikk, redusert inhospital TTA, økt involvering av annet helsepersonell, og en potensiell høyere kvalitet i sepsisbehandlingen.

#### 3.4.1 Effekt av trening, undervisning og standardiserte prosedyrer

Alam et al. (2018), påpeker at ambulansarbeiderne i stor grad har utfordringer med å identifisere sepsis. I ett av ambulansedistriktene var korrekt diagnostikk bare 14% før gjennomføringen av studien. Det ble innført standardiserte prosedyrer for diagnostisering og behandling av sepsis. Det ble også gjennomført trening og undervisning, med fokus på diagnostikk og behandling. I etterkant av dette, økte korrekt diagnostikk i samme distrikt fra 14 til 41%. Til slutt viser studien korrekt diagnostikk på ca 98,5% hos de inkluderte pasientene. Martel et al. (2020), benytter også standardiserte prosedyrer. Disse ble innført av sykehuset i forkant av studien. Av pasientene som mottar prehospital behandling, blir 85% korrekt diagnostisert.

Før Alam et al. (2018) gjennomførte studien, ble det også arrangert undervisning og trening i sepsishåndtering for sykehusene. For å måle en konkret effekt av treningen, ønsket studien å se på TTA i akuttmottaket, hos gruppen som kun mottok standard behandling. Dette ble målt gjennom en prospektiv kohortstudie. Under gjennomføring av studien ble inhospital TTA redusert fra 93 til 70 minutter, og viser en nedgang på 24%.

Martel et al. (2020), viser en markant reduksjon i moralitet mellom gruppene som mottok prehospital antibiotika og standard behandling. I studien stilles det spørsmål ved om denne reduksjonen utelukkende kan forklares ved prehospital antibiotikabehandling eller om det også kan skyldes at ambulanspersonellet har fått mer erfaring og trening i å oppdage sepsis.

#### 3.4.2 Effekt av bevisstgjøring

En studie rapporterer om at innføring av prehospital antibiotikabehandling kan gi økt fokus på sepsis i andre deler av akuttkjeden.

Før Alam et al. (2018), gjennomførte studien, ble det også gjennomført kampanjer i sosiale media. Målgruppen var blant annet allmennleger, sykehus og ambulanspersonell. Målet med kampanjene, var å skape økt fokus på sepsis, og viktigheten av tidlig oppstart av prehospital antibiotikabehandling. I etterkant rapporter studien om en høy andel inkluderte pasienter som blir transportert i ambulans fra forskjellige legekontorer.



## 4.0 Diskusjon

For å vurdere hvordan tidlig oppstart av prehospital antibiotikabehandling kan redusere mortalitet hos voksne pasienter med sepsis, må resultatene fra de forskjellige studiene sees i sammenheng med hverandre. I dette kapitlet skal vi drøfte resultatene i hvert tema opp mot relevant teori annen forskning. Til slutt skal vi diskutere metodiske valg som ligger til grunn for oppgaven.

### 4.1 Sammenhengen mellom prehospital antibiotika og mortalitet

Funn fra studiene viser forskjellige effekter mellom prehospital antibiotika og mortalitet. Resultatene gir rom for diskusjon og presenteres videre i dette kapitlet.

#### 4.1.1 Alvorlighetsgrad og predisposisjon

Studiene inkluderer pasienter med ulik alvorlighetsgrad av sepsis, og variasjon i komorbiditet. Med bakgrunn i pasientenes mortalitetsrisiko, kan dette ha en stor betydning (Jacobsen, 2021, s. 469).

Martel et al. (2020) inkluderer pasienter med  $>2$  qSOFA. Med bakgrunn i sepsis-3 kriteriene, kan man anta at disse pasientene hadde organdysfunksjon, og dermed et alvorlig sykdomsforløp (Jacobsen, 2021, s. 469; Singer et al., 2016). Jouffroy et al. (2021) bruker SIRS kriterier, men inkluderer kun pasienter med septisk sjokk eller alvorlig sepsis, med tegn til hypotensjon. Med bakgrunn i Jacobsen (2021), vi disse pasientene allerede ha en svært høy mortalitetsrisiko (s.469). Alvorlig sepsis med tegn til hypotensjon, indikerer organdysfunksjon, med et alvorlig sykdomsforløp (Jacobsen, 2021, s. 469; Singer et al., 2016). Alam et al. (2018) bruker også SIRS-kriterier, men inkluderer pasienter med forskjellige alvorlighetsgrader av sepsis, noe som gjør studien svært generalisert. En senere analyse i studien, viser at ca. 80% av pasienter med  $<2$  qSOFA, noe som demonstrerer at majoriteten verken hadde tegn til organdysfunksjon, og dermed ikke et like alvorlig sykdomsforløp. Variasjoner i pasientenes alvorlighetsgrad kan derfor ha en stor betydning når man sammenligner studier som inkluderer forskjellige alvorlighetsgrader av sepsis.

I Martel et al. (2020) hadde også pasientene en høy grad av komorbiditet, i motsetning til pasientene i Alam et al. (2018). Pasienter med høy komorbiditet hadde derfor allerede en redusert sjanse for overlevelse (Ulvik, 2021). Med bakgrunn i Jacobsen (2021) og Ulvik (2021), kan sum av komorbiditet og alvorlighetsgrad forklares i mortalitetsraten hos gruppene som ikke mottok prehospital antibiotikabehandling (s.469).

#### 4.1.2 Antibiotika

For å vurdere effekt av behandlingen, er vi interessert i å se på hvilke type antibiotika som ble gitt, og om dette videre kan overføres til norske forhold og retningslinjer. Prehospital antibiotika kan være synonymt med tidlig intervensjon. Likevel er det av interesse å se hvor raskt pasientene mottar behandling, og om dette er i henhold til gjeldende anbefalinger.

Studiene beskriver i all hovedsak bruk av 3. generasjons cefalosporiner (Alam et al., 2018; Jouffroy et al., 2021; Martel et al., 2020). Med utgangspunkt i nasjonal anbefaling for antibiotikabehandling i primærhelsetjenesten, anbefales det en kombinasjon av penicilliner og 3. generasjons cefalosporiner (Helsedirektoratet, 2023). Med bakgrunn i UNN sine retningslinjer, er heller ikke bruk av 3. generasjons cefalosporiner førstevalget (Figur 1; Vedlegg 1). Her gis dette kun om annen antibiotika er kontraindisert. Likevel beskriver retningslinjene at bruk av 3. generasjon cefalosporiner, trolig er et likeverdig behandlingsalternativ som i de gjeldende anbefalingene. Bruk cefalosporiner skal også være enklere å administrere, noe som gjøre det lettere for paramedisinen i ambulansen (Helsedirektoratet, 2023).

Kun to studier har redegjort for TTA. Denne ligger på ca. 30 minutter, og er innenfor gjeldende retningslinjer og anbefalinger (Evans et al., 2021; Helsedirektoratet, 2022c; Legemiddelhåndboka, 2023). Hvis man tar utgangspunkt i at 80% av pasientene i Alam et al. (2018) hadde en «lavere» sepsismistanke, sier nasjonale retningslinjer at sykehuset heller kunne brukt tid på utvidet diagnostikk før administrasjon av antibiotika, med en frist på tre timer (Helsedirektoratet, 2022b). Selv om Jouffroy et al. (2021) ikke redegjør for TTA, antar vi i at pasientene fikk prehospital antibiotika innen rimelig tid, og under en time.

#### 4.1.3 Organstøttende behandling

For å evaluere effekten av den prehospital antibiotikabehandlingen, er det vel så viktig å undersøke eventuelle ulikheter i organstøttende behandling. For å avgjøre om en nasjonal implementering vil være hensiktsmessig, er det i tillegg nødvendig å sammenligne behandlingen med nasjonale forhold og gjeldende retningslinjer.

Den prehospital væskebehandlingen i studiene kan sees i sammenheng med norske retningslinjer som anbefaler 30 ml/kg Ringer Acetat (krystalloider) innen de tre første timene (Legemiddelhåndboka, 2023). Alam et al. (2018) gir halvparten av væskemengden i forhold til de to andre studiene. Dette kan forklares med at majoriteten av pasientene hadde en lav grad av organfunksjon, noe som nødvendigvis ikke krever samme grad av organstøttende behandling (Jacobsen, 2021, s. 469; Singer et al., 2016). Det kan også forklares med en eventuell kort reisevei til sykehus. En svakhet med Jouffroy et al. (2021) er at studien ikke nevner oksygenbehandling, til tross for at dette er en nasjonal anbefaling ved tegn på respirasjonssvikt (Legemiddelhåndboka, 2023). Dette er særlig relevant fordi pasientene i studien hadde en høy grad av organfunksjon. Internasjonale anbefalinger foreslår det samme, men presiserer at oksygenbehandling ved sepsis har et lavt evidensgrunnlag (Evans et al., 2021). I tillegg nevner ikke Jouffroy et al. (2021) prehospital blodkultur, som er en anbefaling ved både sepsis og septisk sjokk. Ved septisk sjokk presiserer derimot retningslinjene at dette kun skal gjennomføres hvis mulig (Helsedirektoratet, 2022b). Likevel, er det nærliggende å tro at pasientene i denne studien også får annen behandling da pasientene fraktes av en intensivenhet, bestående av blant annet lege og sykepleier.

#### 4.1.4 Effekt av prehospital antibiotikabehandling

Martel et al. (2020) og Jouffroy et al. (2021) viser en reduksjon i mortalitet på henholdsvis 66 og 17% ved bruk av prehospital antibiotikabehandling. Samtidig viser

Alam et al. (2018) ingen effekt av dette. Ved å sammenligne studiene kan variasjoner i alvorlighetsgrad ha mye si for effekten av antibiotikabehandlingen.

Et gjennomgående funn er at prehospital antibiotikabehandling har effekt på pasienter med organdysfunksjon og et alvorlig sykdomsforløp, sammenlignet med pasienter som har et mindre alvorlig sykdomsforløp. Sammenhengen kan styrke argumentene i nasjonale retningslinjer, som anbefaler oppstart av prehospital antibiotika innen en time ved høy mistanke om sepsis (Helsedirektoratet, 2022b). Funnene kan også indikere at paramedineren i ambulansen bør bruke sepsis-3 kriteriene for å identifisere de pasientene som har størst behov for prehospital antibiotika (Singer et al., 2016). Likevel gjør verken Martel et al. (2020) eller Jouffroy et al. (2021) rede for inhospital TTA. Dersom pasientgruppen som mottok standard behandling, også ble gitt antibiotika kort tid etter innleggelse, kan resultatene skyldes andre faktorer enn den prehospital antibiotikabehandlingen alene.

#### 4.1.5 Metodisk kvalitet

I Martel et al. (2020), blir gruppen som mottar standard behandling rekruttert året før gruppen som mottar prehospital antibiotika. I tillegg blir gruppen som mottar standard behandling, transportert av flere ambulansedistrikter. Gruppen som mottar prehospital antibiotika er også svært liten, og representerer kun 47 av 345 pasienter. Basert på disse faktorene, kan studien inneholde både seleksjonsskjevheter og forvekslingsfaktorer, noe som kan føre til at resultatene er lite statistiske signifikante.

Begge av studiene som rapporterer om en signifikant effekt av prehospital antibiotika, inkluderer et lavt antall pasienter, med en enda mindre gruppe som mottar behandlingen (Jouffroy et al., 2021; Martel et al., 2020). På den andre siden inkluderer Alam et al. (2018) en større pasientgruppe, med like store grupper som får behandlingstiltaket og standardbehandlingen. Alam et al. (2020) er også en RCT studie med en gjennomgående metodisk kvalitet. En slik studie regnes også som gullstandarden for å sammenligne to behandlingalternativer (Aveyard, 2023, s. 50–53). Det er derfor naturlig å tenke at denne bør tilegnes høyest validitet (Aveyard, 2023, s. 117). Likevel inkluderer studiene som rapporterer om en signifikant effekt av prehospital antibiotika, pasienter med en høyere alvorlighetsgrad av sepsis, enn Alam et al. (2020). Resultatene bør derfor sees i sammenheng med pasientgruppenes alvorlighetsgrad. Om større studier viser effekt av prehospital antibiotikabehandling i samme pasientgruppe, kan dette bidra til å øke studienes validitet (Aveyard, 2023, s. 104).

## 4.2 Mortalitet og tidspunkt for antibiotikabehandling

Funn fra studiene viser forskjellige effekter ved tidlig oppstart av antibiotikabehandling og mortalitet (de Groot et al., 2015; Im et al., 2022; Kim et al., 2018; Kumar et al., 2006; Liu et al., 2017). Dette gir grunnlag for diskusjon av resultatene, som redegjøres videre i dette kapittelet.

### 4.2.1 Alvorlighetsgrad og predisposisjon

Studiene har inkludert pasienter med ulik alvorlighetsgrad av sepsis. Det har tidligere i oppgaven blitt beskrevet at forskjellige scoringsverktøy vil kunne gi en differanse i

alvorlighetsgrad av sykdomsforløp hos de inkluderte pasientene. Dette kan endre utfallet av tidlig oppstart av antibiotikabehandling.

Liu et al. (2017) og Im et al. (2022) bruker  $>2$  qSOFA som sepsiskriterier. Selv om Kim et al. (2018) og Kumar et al. (2006) bruker  $>2$  SIRS som sepsiskriterier, har alle inkluderte pasienter sepsis med hypotensjon og overordnet høy mortalitet. Kim et al. (2018) oppgir også et gjennomsnittlig høyt laktat på 5,9 mmol/l. På tvers av studiene, viser resultatene at inkluderte pasienter hadde en høy grad av organdysfunksjon. Etter dagens definisjon, faller derfor pasientene under kategoriene sepsis og septisk sjokk. Dette med bakgrunn i Sepsis-3 kriteriene (Singer et al., 2016). På den andre siden inkluderer de Groot et al. (2015) pasienter med lav grad av organdysfunksjon, som hovedsakelig ikke defineres som sepsis iht. Sepsis 3 kriteriene (Singer et al., 2016).

Komorbiditet og høy alder er faktorer som påvirker mortalitetsrisiko hos pasienter med sepsis (Singer et al., 2016). Dette er noe studiene har tatt hensyn til, gjennom å justere utfall etter mortalitetsrisiko. Det rapporteres i varierende grad om komorbiditet, noe som gjør det vanskelig å sammenligne predisposisjoner på tvers av studiene. Studiene oppgir derimot en høy gjennomsnittlig alder. I Norge har pasienter som er innlagt pga. sepsis en høy grad av komorbiditet og en gjennomsnittlig alder på 72 år (Knoop et al., 2017). Om man kun ser på alder, vil derfor inkluderte pasienter samsvare med den norske sepsispasienten. Likevel gjør manglende rapportering om komorbiditet studiene vanskelig å sammenligne med norske forhold.

#### 4.2.2 Aktuell behandling

Liu et al. (2017) er den eneste studien som spesifikt oppgir hvilken antibiotikabehandling pasientene har mottatt, og beskriver hovedsakelig bruk av 3. generasjons cefalosporiner, glykopeptider og penicilliner. I denne studien kan derfor bruk av antibiotika sammenlignes med nasjonale retningslinjer for antibiotikabehandling ved sepsis i spesialisthelsetjenesten (Helsedirektoratet, 2022b). På den andre siden, beskriver de fire andre studiene kun bruk av effektiv intravenøs antibiotikabehandling som følger sykehusenes gjeldende retningslinjer. Dette er en svakhet for oppgaven, og gjør det vanskelig å sammenligne av valg av antibiotika med norske forhold. Videre er annen organstøttende behandling, som oksygen, krystalloider, og bruk av vasopressorer, i mindre grad beskrevet i disse studiene. På grunn av denne manglende informasjonen, blir sammenhengen mellom organstøttende behandling og norske retningslinjer ikke videre diskutert i dette kapitlet.

#### 4.2.3 Tid til antibiotikabehandling

For å vurdere effekt av behandlingen, er det av interesse å sammenligne hvor raskt pasientene i de forskjellige studiene fikk antibiotika, og om dette kan overføres til gjeldende retningslinjer og anbefalinger.

Kumar et al. (2006) og Kim et al. (2018) oppgir at omtrent 16% av pasientene mottar antibiotika innen 1 time. Resterende studier oppgir en tilnærmet lik median TTA mellom 1.9-2,4 timer. Med bakgrunn i nasjonale retningslinjer og andre studier, viser resultatene at kun en liten del av pasientene mottar antibiotikabehandling innen anbefalt tid. (Helsedirektoratet, 2022b; Johnston et al., 2017). Da flere av studiene ikke oppgir TTA i time for time, er det også vanskelig å sammenligne effekten i studiene opp mot

hverandre. Likevel kan studiene bidra til å besvare spørsmålet om tidligere antibiotikabehandling har en effekt på mortalitet, sammenlignet med å vente lengre før behandling igangsettes.

#### 4.2.4 Effekt av behandling

Et svært interessant funn under analysen av studiene, er at fire studier oppgir en signifikant effekt av tidlig antibiotikabehandling på sykehus, hos pasienter med septisk sjokk (Im et al., 2022; Kim et al., 2018; Kumar et al., 2006; Liu et al., 2017). Når det gjelder sepsis uten sjokk, viser derimot Im et al. (2022), ingen effekt ved tidligere oppstart av antibiotikabehandling.

Resultatene i Im et al. (2022) kan få ytterligere støtte av de Groot et al. (2015). Denne studien viser heller ikke en signifikant effekt av antibiotikabehandling, innen de første timene hos pasienter med lav alvorlighetsgrad av sepsis. I tillegg beskriver Liu et al. (2017) at pasientene med sepsis uten sjokk hadde lavest effekt av tidlig oppstart av antibiotikabehandling. Også her kan resultatene bidra til å presisere viktigheten av de nasjonale retningslinjene, som anbefaler å gi antibiotika så raskt som mulig og senest innen en time ved høy mistanke om sepsis eller septisk sjokk (Helsedirektoratet, 2022b).

For å drøfte overførbarheten til prehospitaltjenester, vil resultatene demonstrere at paramedisinen kan redusere mortalitet gjennom tidlig administrasjon av antibiotika. Dette er spesielt relevant for pasienter med lang reisevei til sykehus. Det er derimot større usikkerhet knyttet til effekten av tidlig oppstart av antibiotikabehandling hos pasienter med sepsis uten sjokk. Selv om flere studier ikke ser en signifikant sammenheng mellom tidlig oppstart av AB-behandling og sepsis uten sjokk, konkluderer både Lui et al. (2017) og Kim et al. (2018) at det har en viss effekt. Det er dermed behov for videre studier som ser på effekten av tidlig antibiotikabehandling hos pasienter med sepsis uten sjokk.

#### 4.2.5 Metodisk kvalitet

Under analyse av studiene er det gjennomgående god statistisk kvalitet, med signifikante resultater som fremstår troverdige når resultatene analyseres. Noen av studiene inkluderer derimot eldre data, og et lavt antall inkluderte pasienter (Kim et al., 2018; Kumar et al., 2006).

Kumar et al. (2006) har analysert data fra 1989-2004, noe som potensielt gjør resultatene utdatert med tanke på aktuell behandling når det skal sammenlignes opp mot dagens behandling. Likevel har vi valgt å inkludere studien. En grunn til dette er at studien har et stort omfang, og gjennomgående god metodisk kvalitet. Den tar også hensyn til flere aktuelle faktorer, som kan påvirke utfallet av antibiotikabehandling. De resterende studiene har benyttet data fra nyere tid mellom 2010-2020. Vi vurderer disse til å ha en god validitet når de skal sammenlignes med dagens behandling.

Fire av studiene er fra vestlige land, noe som kan gjøre de mer sammenlignbare med norske forhold, spesielt med tanke på demografi, og behandling. Im et al. (2022) skiller seg ut som eneste ikke-vestlige studie. Det må derfor tas hensyn til mulige forskjeller i demografi og behandlingsregimer enn det som kan forventes under norske forhold.

Det er en stor variasjon i størrelse og omfang av studiene. Kim et al. (2018), skiller seg ut ved å kun inkludere 117 pasienter fra ett sykehus, i motsetning til Liu et al. (2017), som inkluderer 35000 pasienter fra 21 sykehus. Dersom Kim et al. (2018) vist forskjellige resultater enn Liu et al. (2017), er det lett å tenke at resultatene skyldes tilfeldigheter (Aveyard, 2023, s. 117). Likevel inkluderer temaet i hovedsak artikler med et stort pasientgrunnlag, noe som kan styrke validiteten bak resultatene (Aveyard, 2023, s. 117).

### 4.3 Innføring av prehospital antibiotikabehandling kan føre til bedre behandling i hele akuttkjeden

To studier viser at innføring av prehospital antibiotikabehandling også kan føre med seg andre positive effekter. Dette kan føre til bedre behandling i hele akuttkjeden, gjennom bevisstgjøring, implementering av standardiserte prosedyrer og trening (Alam et al., 2018; Martel et al., 2020).

#### 4.3.1 Effekt av trening, undervisning og prosedyrer

Et gjennomgående funn i to av studiene som innførte prehospital antibiotikabehandling, var en høy grad av korrekt diagnostikk (Alam et al., 2018; Martel et al., 2020). Dette kan skyldes innføringen av standardiserte prosedyrer, i tillegg til økt kunnskap og ferdigheter som følge av trening og undervisning.

Forskning viser at trening og veiledning gir økt selvtillit hos helsepersonell, og forbedrer pasientrelaterte utfall (Martin et al., 2021). Martel et al. (2018) viser også at trening og undervisning hadde positive effekter på ambulanspersonellets rolle i å diagnostisere sepsis; i ett distrikt økte korrekt diagnostikk fra 14 til 41%. Likevel ender ca 98,5% av inkluderte pasienter i studien til slutt opp med korrekt sepsis-diagnose. For det første kan resultatene forklares med at 73% av pasientene i studien ble henvist fra en allmennlege. Legen skal i utgangspunktet sitte på mer teoretisk kunnskap enn en ambulansarbeider, men har også tilganger på blodprøver som kan måle infeksjonsverdier. For å understreke viktigheten av teoretisk kunnskap, viser en amerikansk studie at ambulanspersonell med høyere utdanning, både har mer kunnskap og ferdigheter til å oppdage og behandle sepsis (Seymour et al., 2012). Dette må likevel tolkes med forsiktighet, da norske og amerikanske ambulanspersonell kan ha forskjellige nivåer og utdanningsløp. Til slutt kan resultatene skyldes at ambulanspersonellet ble flinkere i å oppdage sepsis underveis, gjennom blant annet økt erfaring.

En annen studie viser at implementering av standardiserte prosedyrer kan øke pasientsikkerheten, og minske risikoen for at viktig informasjon ikke blir oversett (Leotsakos et al., 2014). Bruk av verktøyene SIRS, qSOFA og sjekklister for prehospital antibiotikabehandling kan derfor vise seg å ha en effekt for å mistenke sepsis. I Martel et al. (2020), ble gruppen som mottok prehospital antibiotika, korrekt diagnostisert i 85% av tilfellene. Dette kan indikere at bruk av standardiserte prosedyrer fanger opp flere sepsispasienter, og kan gi positive ringvirkninger i hele akuttkjeden. Studien til Im et al. (2022), beskriver at dersom leger tidlig klarer å identifisere sepsis hos pasienter på akuttmottaket, vil mortalitetsrisikoen reduseres betydelig. Dette kan understreke viktigheten av at paramedisineren innebefatter teoretisk kunnskap. Det må også brukes

klinisk skjønn, da langt fra alle pasienter vil fanges opp ved kun bruk av SIRS og qSOFA (Evans et al., 2021).

### 4.3.2 Økt bevisstgjøring

I studien til Alam et al. (2020), ble inhospital TTA redusert med 24% hos gruppen som mottok standard behandling. Dette kan bety at kampanjen som var rettet mot sykehuspersonalet ga økt fokus på sepsisbehandling og dermed redusert inhospital TTA. Det at kampanjen også var rettet mot allmennleger vil kunne forklare den høye andelen pasienter som ble hentet av ambulanse på legekontorer.

I Martel et al. (2020), diskuteres det om den markante reduksjonen i mortalitet mellom gruppene (66%), kan forklares med at ambulansespersonellet har fått mer erfaring og trening i å oppdage sepsis. Det kan også være naturlig å tenke at den markante reduksjonen i mortalitet, kan komme av forbedringer i sykehusets håndtering og behandling av sepsis. Dette er spesielt relevant da pasientene som mottok prehospital antibiotikabehandling ble inkludert året senere enn gruppen som mottok standard behandling. Dette blir også diskutert i Liu et al. (2017) sin studie. Studien spør om pasienter som mottar tidlig antibiotika, også kan ha fått andre behandlinger tidligere. Tidlig administrasjon av antibiotika kan derfor være en indikator på en generelt høyere kvalitet i sepsisbehandlingen (Liu et al., 2017). Resultatene i Martel et al. (2020) trenger derfor ikke bare å komme av tidlig antibiotikabehandling. Økt bevisstgjøring kan også ha bidratt til økt kompetanse, kunnskap og tidligere oppstart av annen eller bedre behandling.

## 4.4 Diskusjon av egen metode

I dette delkapittelet diskuteres de metodiske valgene som ligger til grunn for denne oppgaven. Gjennom en grundig gjennomgang av problemstillingen, valg av metode, og litteratursøket, belyses både styrker og svakheter ved prosessen.

### 4.4.1 Problemstilling

Problemstillingen ble valgt fordi den er svært aktuell for paramedisinen nå, og i tiden fremover. Vi har i tillegg valgt tema ut ifra egen interesse innen sepsisbehandling, da vi erfarer det er behov for faglig utvikling på nasjonalt nivå i ambulansetjenesten. Dette er for å sikre pasienten forsvarlig og lik behandling på tvers av helseregioner.

### 4.4.2 Valg av metode

Ved å gjennomføre en litteraturstudie, kan oppgaven svare på problemstillingen gjennom å oppsummere eksisterende kunnskap. Denne type studie er derfor viktig for å gjøre innhenting av forskning mindre tidkrevende, og dermed mer tilgjengelig helsearbeidere (Aveyard, 2023, s. 4). Ved å inkludere kvantitative artikler, fikk vi tilgang på en rik mengde eksisterende data. Resultatene kunne derfor brukes for å gi en representativ fremstilling av sammenhengen mellom tidlig oppstart av prehospital antibiotikabehandling og mortalitet.



### 4.4.3 Litteratursøk

Valg av internasjonale databaser innen medisin og sykepleie var hensiktsmessig i forhold til tema (Aveyard, 2023, s. 83; Berteussen, 2021). Inklusjon og eksklusjonskriterier var relevante for problemstillingen, og ga oss stort sett artikler med tilfredsstillende metodisk kvalitet. Søkeordene resulterte derimot i få relevante prehospitale artikler, noe som viser en tydelig svakhet med søket. Å revurdere kriteriene under søket er også en viktig prosess for å sikre relevante kriterier for forskningsspørsmålet (Aveyard, 2023, s. 80). Dette ble forsøkt gjennom bruk av bibliotekar. Likevel greide vi ikke å få et mer tilfredsstillende søk. Vi hadde kun tilgang på bibliotekar i 30 minutter. Sett i etterkant burde vi ha brukt mer tid på litteratursøket etter veiledning, noe vi tror hadde resultert i en høyere andel relevante prehospitale artikler.

Selv med få prehospitale artikler, var vi i like stor grad interessert å se på hva tidlig intervensjon av antibiotika har å si for mortalitet. Inhospital artikler kan også svare på dette. Da prehospital antibiotikabehandling er synonymt med tidlig intervensjon, kan artiklene ha en prehospital overføringsverdi og derfor svare godt på problemstillingen.

Det ble valgt samme type søkeord i det generelle søket. Selv om struktur på søk var etter anbefaling fra bibliotekar, tror vi i ettertid at et friere søk hadde gitt enda flere relevante prehospitale artikler.

Kriteriene tillater artikler uavhengig av publiseringsdato, noe som betyr resultatene kan være utdaterte. Den eldste inkluderte artikkelen er fra 2006 (Kumar et al., 2006). Den første internasjonalt anerkjente retningslinjen for sepsis ble publisert i 2002, noe som indikerer at det har vært et betydelig fokus på sepsis over lengre tid (Marshall et al., 2010).

Seleksjonsprosessen ble systematisk gjennomført, og kvalitetsvurderingen ble gjort i henhold til standardiserte sjekklister (*Kunnskapsbasert praksis*, 2021). Det ble også sikret at artiklene både var fagfellevurderte og godkjent av etiske komiteer. Selv om sjekklister gir en tydelig forklaring i hvordan artiklene skal vurderes, inneholder listene mange kriterier som vi ikke hadde nok kunnskap om. Eksempler på dette er spesielt risikoestimer, og forvekslingsfaktorer. Vurdering av metodisk kvalitet er gjort etter beste evne. Vi kan likevel ikke garantere at alle faktorer er identifisert og vurdert korrekt.

### 4.4.4 Tematisk analyse

Den tematiske analysen bidro til å konkretisere resultatene, for å videre systematisk presentere funn opp mot problemstillingen (Aveyard, 2023, s. 143–154).

Selve analysen ble mer tidkrevende enn antatt. Utvalgte artikler inneholdt mye mer informasjon og faktorer enn vi var forberedt på. For å vurdere effekt av behandlingstiltaket måtte detaljer som alder, komorbiditet, alvorlighetsgrad, aktuell behandling m.m., sees i sammenheng med hverandre. En annen utfordring var at studiene benyttet forskjellige diagnostiske verktøy. Å bryte ned og strukturere alt av materialet, var derfor en krevende prosess. Struktur og fremstilling av materiale er gjort etter beste evne. Til tross for dette kan artiklene inneholde faktorer vi ikke har klart å



identifisere. Vi mener likevel at oppgaven i stor grad greier å presentere faktorer som påvirker resultatene på en tilfredsstillende måte.

De to første temaene er ganske like, og svarer på effekt av samme behandlingstiltak. Likevel må temaene sees opp mot hverandre, da behandlingen blir gjennomført under ulike forhold og forutsetninger. Valg av «*sammenhengen mellom prehospitalet antibiotika og mortalitet*», er relevant fordi det kan vise hvilken effekt prehospitalet antibiotika har på pasientutfall. Temaet kan også svare på om tiltaket er gjennomførbart, og om prosedyren kan overføres til den norske paramedisinen i ambulansen. Valg av tema «*mortalitet og tidspunkt for antibiotikabehandling*», beskriver betydningen av rask intervensjon på sykehus. Dette kan styrke eller utfordre argumentet om at tidlig oppstart av prehospitalet antibiotika har en betydning. Temaet «*innføring av prehospitalet antibiotika kan føre til bedre behandling i hele akuttkjeden*», svarer ikke direkte på antibiotika sin effekt på mortalitet. Likevel kan temaet belyse andre faktorer som kan oppstå som et resultat etter innføringen av prosedyren, og om dette kan skape positive effekter i hele akuttkjeden.

#### 4.4.5 Etikk

Forskningsetikken ble ivaretatt ved å inkludere artikler som har gjennomgått etisk vurdering. Aveyard (2023) beskriver likevel at etiske analyser kan variere mellom forskjellige land, men også over tid (s. 115). Dette kan være et svakhetstrekk hos noen inkluderte studier.

Oppgaven er skrevet etter prinsippet om åpenhet og etterprøvbarehet (De nasjonale forskningsetiske komiteene, 2019). Resultatene er derfor transparente, og kan etterprøves ved tvil om validitet. Åpenhet er også en stor fordel for oppgaven da den henviser til hvordan vi har vurdert funnene, og gjør samtidig fagkunnskapen tilgjengelig for leseren (Vedlegg 3).

Dette er vår første bacheloroppgave. Oppgaven kan inneholde feil på bakgrunn av manglende erfaring. Likevel har vi tolket og fremstilt eksisterende kunnskap etter beste evne, og søkt råd hos erfaren veileder ved behov.

## 5.0 Konklusjon

Tidlig oppstart av prehospital antibiotikabehandling kan redusere mortalitet hos voksne pasienter ved mistanke om sepsis. Dette viser seg likevel å kun ha effekt ved tegn til organ dysfunksjon, og spesielt ved septisk sjokk. For å fange opp disse pasientene, bør paramedisneren i ambulansen bruke klinisk skjønn sammen med qSOFA kriteriene. Paramedisneren kan, gjennom tidlig oppstart av prehospital antibiotikabehandling bidra til at flere pasienter får rett behandling til anbefalt tid. Innføring av prehospital antibiotikabehandling kan i tillegg skape andre positive effekter. Dette kan komme til uttrykk gjennom økt kunnskap, tidligere oppdagelse, i tillegg til raskere og bedre behandling i hele akuttkjeden.

Denne litteraturstudien antyder at det kan være hensiktsmessig å vurdere en nasjonal innføring av prehospital antibiotikabehandling. Innføring av prosedyren kan være spesielt nyttig for pasientene med høy sepsismistanke og lang vei til sykehus. Studien har likevel ikke drøftet faktorer som bivirkninger, kostnader og antibiotikaresistens. Flere av våre inkluderte artikler ser kun på septisk sjokk. Det trengs mer forskning for å vurdere effekten av prehospital antibiotikabehandling ved sepsis uten septisk sjokk.

## Referanser

- Alam, N., Oskam, E., Stassen, P. M., Exter, P. van, van de Ven, P. M., Haak, H. R., Holleman, F., Zanten, A. van, Leeuwen-Nguyen, H. van, Bon, V., Duineveld, B. A. M., Nannan Panday, R. S., Kramer, M. H. H., Nanayakkara, P. W. B., & PHANTASi Trial Investigators and the ORCA (Onderzoeks Consortium Acute Geneeskunde) Research Consortium the Netherlands. (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)
- Andreassen, O. K. (u.å.). *Du puster for fort* (40). <https://open.spotify.com/episode/3MicGR0bECEwVBIhH1ujv3?si=2ewkjnn5RoSy1v0QIP-1WA>
- Aveyard, H. (2023). *Doing a literature review in health and social care: A practical guide* (Fifth edition.). Open University Press.
- Berg, J. P., & Nordseth, T. (2023). Laktacidose. I *Store medisinske leksikon*. <https://sml.snl.no/laktacidose>
- Berteussen, L. M. (2021). PubMed. I *Store medisinske leksikon*. <https://sml.snl.no/PubMed>
- Dalland, O. (2020). *Metode og oppgaveskriving* (7. utgave.). Gyldendal.
- de Groot, B., Ansems, A., Gerling, D. H., Rijpsma, D., van Amstel, P., Linzel, D., Kostense, P. J., Jonker, M., & de Jonge, E. (2015). The association between time to antibiotics and relevant clinical outcomes in emergency department patients with various stages of sepsis: A prospective multi-center study. *Critical Care*, 19(1), 194. <https://doi.org/10.1186/s13054-015-0936-3>
- De nasjonale forskningsetiske komiteene. (2019, februar 10). *Generelle forskningsetiske retningslinjer*. Forskningsetikk. <https://www.forskningsetikk.no/retningslinjer/generelle/>
- 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., ... Levy, M. (2021). Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. *Critical Care Medicine*, 49(11), e1063. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000005337>
- Fellesfunksjonen. (2020). *Årsrapport 2020*. Fellesfunksjonen Ambulansetjenesten i Midt-Norge. <https://www.helse-midt.no/499ab4/siteassets/documents/2021/arsrapport-fellesfunksjonen-ambulansetjenesten-i-midt-norge-2020-booklet-hoyopploslig.pdf>
- Folkehelseinstituttet. (2021, november 26). *Hjerte- og karsykdommer*. Folkehelseinstituttet. <https://www.fhi.no/he/folkehelserapporten/ikke-smittsomme/Hjerte-kar/>
- Gence, B. (2023). Vasopressor. I *Store medisinske leksikon*. <https://sml.snl.no/vasopressor>
- Helsedirektoratet. (2022a, august 18). *Reviderte anbefalinger for antibiotikabehandling av sepsis*. Helsedirektoratet. <https://www.helsedirektoratet.no/nyheter/reviderte-anbefalinger-for-antibiotikabehandling-av-sepsis>
- Helsedirektoratet. (2022b, desember 20). *Sepsis*. Helsedirektoratet. <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/antibiotika-i-sykehus/sepsis>
- Helsedirektoratet. (2023, desember 9). *Anbefalinger for primærhelsetjenesten*. Helsedirektoratet. <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/antibiotika-i-primærhelsetjenesten/andre-infeksjoner>
- Helsetilsynet. (2018). *Sepsis – ingen tid å miste. Oppsummering av landsomfattende tilsyn i 2016–2018 med spesialisthelsetjenesten: -helseforetakenes somatiske akuttmodtak og deres identifisering og behandling av pasienter med sepsis. Rapport fra Helsetilsynet 1/2018*. <https://www.helsetilsynet.no/globalassets/opplastinger/publikasjoner/rapporter20>

18/helsetilsynetrapport1\_2018.pdf

- Henriksen, S. D., Bøvre, K., & Smebye, M. L. (2023). Antibiotika. I *Store medisinske leksikon*. <https://sml.snl.no/antibiotika>
- Im, Y., Kang, D., Ko, R.-E., Lee, Y. J., Lim, S. Y., Park, S., Na, S. J., Chung, C. R., Park, M. H., Oh, D. K., Lim, C.-M., Suh, G. Y., Lim, C.-M., Hong, S.-B., Oh, D. K., Suh, G. Y., Jeon, K., Ko, R.-E., Cho, Y.-J., ... the Korean Sepsis Alliance (KSA) investigators. (2022). Time-to-antibiotics and clinical outcomes in patients with sepsis and septic shock: A prospective nationwide multicenter cohort study. *Critical Care*, 26(1), 19. <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03883-0>
- Jacobsen, D. A. (2021). *Sykdomslære: Indremedisin, kirurgi, anestesi, akutt- og intensivmedisin* (4. utgave.). Gyldendal akademisk.
- 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. *Clinical Therapeutics*, 39(1), 190-202.e6. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2016.12.003>
- Jouffroy, R., Gilbert, B., Tourtier, J. P., Bloch-Laine, E., Ecollan, P., Bounes, V., Boullaran, J., Léguillier, T., Gueye-Ngalgou, P., & Vivien, B. (2021). Impact of Prehospital Antibiotic Therapy on Septic Shock Mortality. *Prehospital Emergency Care*, 25(3), 317-324. <https://doi.org/10.1080/10903127.2020.1763532>
- Kaspersen, E. R., Ræder, J., & Dahl, V. (2018). Retningslinjer for behandling av sepsis. *Tidsskrift for Den norske legeforening*. <https://doi.org/10.4045/tidsskr.17.0493>
- Kim, R. Y., Ng, A. M., Persaud, A. K., Furmanek, S. P., Kothari, Y. N., Price, J. D., Wiemken, T. L., Saad, M. A., Guardiola, J. J., & Cavallazzi, R. S. (2018). Antibiotic Timing and Outcomes in Sepsis. *The American Journal of the Medical Sciences*, 355(6), 524-529. <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2018.02.007>
- 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), 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\*. *Critical Care Medicine*, 34(6). [https://journals.lww.com/ccmjournals/fulltext/2006/06000/duration\\_of\\_hypotension\\_before\\_initiation\\_of.1.aspx](https://journals.lww.com/ccmjournals/fulltext/2006/06000/duration_of_hypotension_before_initiation_of.1.aspx)
- *Kunnskapsbasert praksis*. (2021, 09). Helsebiblioteket. <https://www.helsebiblioteket.no/innhold/artikler/kunnskapsbasert-praksis/kunnskapsbasertpraksis.no>
- Legemiddelhåndboka. (2017, februar 20). *T23.4 Væske- og elektrolyttbehandling | Legemiddelhåndboka*. [https://www.legemiddelhandboka.no/T23.4/V%C3%A6ske-\\_og\\_elekrolyttbehandling](https://www.legemiddelhandboka.no/T23.4/V%C3%A6ske-_og_elekrolyttbehandling)
- Legemiddelhåndboka. (2023, oktober 25). *T1.10 Sepsis | Legemiddelhåndboka*. <https://www.legemiddelhandboka.no/T1.10/Sepsis>
- Leonardsen, M. T., Ann-Chatrin Linqvist. (2017, juni 19). *Sepsis hos eldre kan bli oversett*. <https://sykepleien.no/forskning/2017/06/sepsis-hos-eldre-kan-bli-oversett>
- Leotsakos, A., Zheng, H., Croteau, R., Loeb, J. M., Sherman, H., Hoffman, C., Morganstein, L., O'Leary, D., Bruneau, C., Lee, P., Duguid, M., Thomeczek, C., Schriek-De Loos, E. van der, & Munier, B. (2014). Standardization in patient safety: The WHO High 5s project. *International Journal for Quality in Health Care*, 26(2), 109-116. <https://doi.org/10.1093/intqhc/mzu010>
- 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. *American Journal of Respiratory and Critical Care*

- Medicine*, 196(7), 856–863. <https://doi.org/10.1164/rccm.201609-1848OC>
- Marshall, J. C., Dellinger, R. P., & Levy, M. (2010). The Surviving Sepsis Campaign: A history and a perspective. *Surgical Infections*, 11(3), 275–281. <https://doi.org/10.1089/sur.2010.024>
  - 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 Healthc J Med*, 1(3), 169–177. <https://doi.org/10.36518/2689-0216.1063>
  - Martin, P., Licarondo, L., & Snowdon, D. (2021). *Impact of clinical supervision on healthcare organisational outcomes: A mixed methods systematic review* | *PLOS ONE*. <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0260156>
  - Myrvang, B. (2024). Sepsis. I *Store medisinske leksikon*. <https://sml.snl.no/sepsis>
  - Nordeng, H. M. E., Spigset, O., & Maizels, D. (2018). *Legemidler og bruken av dem* (3. utgave.). Gyldendal. [https://urn.nb.no/URN:NBN:no-nb\\_digibok\\_2020050748595](https://urn.nb.no/URN:NBN:no-nb_digibok_2020050748595)
  - NTNU. (u.å.). *Paramedisin—NTNU*. Hentet 26. februar 2024, fra <https://www.ntnu.no/studier/bparamed>
  - 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. *Annals of Emergency Medicine*, 76(4), 427–441. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2020.04.042>
  - Seymour, C. W., Carlbom, D., Engelberg, R. A., Larsen, J., Bulger, E. M., Copass, M. K., & Rea, T. D. (2012). Understanding of Sepsis among Emergency Medical Services: A Survey Study. *The Journal of Emergency Medicine*, 42(6), 666–677. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2011.06.013>
  - Singer, M., Deutschman, C. S., Seymour, C. W., Shankar-Hari, M., Annane, D., Bauer, M., Bellomo, R., Bernard, G. R., Chiche, J.-D., Coopersmith, 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>
  - Skjønsberg, O. H. (2023). Respirasjonssvikt. I *Store medisinske leksikon*. <https://sml.snl.no/respirasjonssvikt>
  - Statistisk sentralbyrå. (2019, oktober 16). *12764: Beregnet avstand og kjøretid langs vei til nærmeste akuttmottak, etter region, persentil, statistikkvariabel og år*. Statistikkbanken. SSB. <https://www.ssb.no/system/>
  - Statistisk sentralbyrå. (2020, juni 3). *Et historisk skifte: Snart flere eldre enn barn og unge*. <https://www.ssb.no/befolkning/artikler-og-publikasjoner/et-historisk-skifte-flere-eldre-enn>
  - Statistisk sentralbyrå. (2023, oktober 17). *Færre sykehussenger i Norge enn snittet i OECD*. SSB. <https://www.ssb.no/helse/helsetjenester/statistikk/spesialisthelsetjenesten/artikler/faerre-sykehussenger-i-norge-enn-snittet-i-oecd>
  - Surviving sepsis campaign. (u.d). *SCCM | About SSC*. Society of Critical Care Medicine (SCCM). <https://sccm.org/SurvivingSepsisCampaign/About-SSC>
  - Ulvik, Ø. (2021, november 1). *Metodebok*. <https://metodebok.no/index.php?action=topic&item=QKW32qNN>
  - Ørn, S. (2016). *Sykdom og behandling* (E. Bach-Gansmo, Red.; 2. utg.). Gyldendal akademisk.

# Vedlegg

## Vedlegg 1. Prosedyrer for prehospital antibiotikabehandling, UNN.

### Universitetssykehuset i Nord-Norge HF

Tiltaksbok Ambulanse / 03 Akutte tilstander

#### #8691 - 10 Sepsis

Elektronisk registrering av sepsisbehandling: [Sepsisskjema](#)

##### Sepsis

- Sepsis: Livstruende organdysfunksjon forårsaket av en dysregulert vertsrespons 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 tvil om diagnosen hvor det virker uhensiktsmessig å starte antibiotika før ytterligere utredning/observasjon kan oppstart av antibiotika vente inntil 3 timer
- Ved transporttid til sykehus over 15 minutter startes antibiotikabehandling før eller under transport

##### 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

- ABCDE og Klinisk undersøkelse med mål om å finne infeksjonsfokus
- Bruk skåringssystem som qSOFA eller SIRS og/eller blodgassparametre og laktat.
  - Gi kort status til AMK og be om [flerpartsamtale](#) med B-vakt eller LIS 2 dersom dere mistenker akutt sepsis og har behov for konferanse. I tilfeller hvor kriterier for mottaksteam oppfylles skal B-vakt/LIS 2 involveres i flerpartsamtale.
- Ta mikrobiologiske prøver hvis mulig - blodkultur og urinprøve for urinstiks og dyrking. Ustikset urin sendes på rent glass til UNN sammen med pasienten. Det er ikke nødvendig å ta UriCult.
  - Settene merkes med nummer sett 1 og sett 2, pasientens navn, fødsels- og personnummer. (utdypende informasjon om prøvetakning ligger under "grunnlagsinformasjon" på dette tiltakskortet.
  - Rekvisisjonskjema mikrobiologi fylles ut og følger blodkulturglassene.
- 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 flg. IV antibiotikabehandling<sup>[1]</sup> raskest mulig ved mistanke om fokus i
    - 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
    - Sepsis hos barn (<12 år): Cefotaksim 50 mg/kg (ved bruk av cefotaxim til mistenkt septisk meningitt)

hos barn <12 år er dosen 100 mg/kg), max 2 g

- 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

- Luftambulanse kan vurderes. Ved meningitt, nekrotiserende fasciitt eller ved qSOFA-score  $\geq 2$  poeng økt fra baseline skal luftambulanse vurderes spesifikt, **særlig ved sviktende vitalia.**

## Mottak av pasienter med mistenkt sepsis og septisk sjokk

- Alle pasienter med mistenkt infeksjon triageres 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  $\leq 100$  mmHg: 1 poeng
- frekvens  $\geq 22$ /minutt: 1 poeng

qSOFA $\geq 2$  poeng indikerer sepsis

## SIRS-kriterier

- $>38^{\circ}\text{C}$  eller  $< 36^{\circ}\text{C}$
- Hjerterefrekvens  $> 90$  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:

- Endret mental status
- Behov for oksygen for SpO<sub>2</sub> >90% (KOLS > 88%)
- Systolisk BT < 100 mmHg eller fall på 40 mmHg fra habitueltrykk
- Marmorert eller gråblek hud
- Cyanotisk hud, leppe eller tunge
- Økt kapillærfyllningstid
- Laktat >2 mM
- Nedsatt urinproduksjon: Ingen urin siste 12 timer eller <0,5ml/kg
- Blødningstendens
- Petekkier/ekchymose

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

En sjelden gang kan det være aktuelt å gi antibiotika IM. Ampicillin, Benzylpenisillin 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 legevakt har ordinert behandlingen og tar ansvar for valget i forhold til eventuelle kontraindikasjoner den enkelte pasient må ha. Dersom legevakt ordinerer muntlig dosering må Felleskatalog eller antibiotikaveileder konsulteres for å bekrefte doseringen. Medikamentnavn og dosering må skrives på ambulansjournal. Ambulansepersonell skal som hovedregel ikke forventes å være kjent med blandingsmåter av andre antibiotika enn de som er listet over, og bør normalt unnlate å ta ansvar for selve utblandingen. Dersom ambulanspersonell unntaksvis skal administrere alternativt medikament må legevakt gi veiledning i hastighet og administrasjonsmåte, og kan første foregå etter at legevakt har sikret at pasienten ikke er allergisk mot medikamentet eller har andre kontraindikasjoner mot bruk.



## Grunnlagsinformasjon

### Prøvetakning av blodkultur

Et blodkultursett består av: 1 aerob flaske (grønnkork) og 1 anaerob flaske (oransje flaske). Grønn flaske skal alltid tappes først, fordi den er aerob og tåler oksygen tilførselen som den får fra prøvesettet. Den oransje flasken skal ikke ha oksygen og må derfor fylles fra et blodfylt kanylesett.

Som standard tas to blodkultursett samtidig. Settene tas fra to ulike venepunksjoner. Settene merkes da med nummer for sett 1 og sett 2. I ambulanseavdelingen skal vi tilstrebe å ta to sett med blodkulturer. Dersom dette ikke lar seg gjøre dokumenteres dette i journal og på rekvisisjonen. Alle prøveglassene er datomerket med utløpsdato og skal ikke brukes ved utløpt dato. Blodkultursettene skal merkes med:

- pasientens navn
- fødsels- og personnummer
- om settet er fra punksjon 1 eller punksjon 2

Blodkultur glasset skal tappes aseptisk med **8-10 ml blod**. Merk derfor med et merke på glasset hvor mye du skal fylle glasset med før du starter tappingen. Det kan variere fra glass til glass hvor mye vekstmedium som er tilsatt. Hvis det pga vanskelig prøvetaking er mindre prøvemateriale enn 0,5 ml blod skal dette bemerkes i rekvisisjonen og på flasken. Skrive f.eks "LITE" på prøveflasken.

Blodkultur glasset skal tappes aseptisk med **8-10 ml blod**. Merk derfor med et merke på glasset hvor mye du skal fylle glasset med før du starter tappingen. Det kan variere fra glass til glass hvor mye vekstmedium som er tilsatt. Hvis det pga vanskelig prøvetaking er mindre prøvemateriale enn 0,5 ml blod skal dette bemerkes i rekvisisjonen og på flasken. Skrive f.eks "LITE" på prøveflasken.

### Prøvetakingen trinn for trinn

- 1.Utfør håndhygiene (og evt. ta på hansker). Let frem utstyret som skal brukes.
- 2.Sett stasen på og lokaliser ett egnet stikksted.
- 3.Løsne stasen og desinfiser huden godt med 70% klorhexidinsprit (spiralbevegelse). La tørke minst 30 sek. Flaskemembranene skal også desinfiseres, og tørke. Unngå å ta på stikkstedet, om det må gjøres må fingertuppen også desinfiseres.
- 4.Stram stasen og utfør venepunksjonen. Husk at den skrånede delen av kanylen skal vende oppover.
- 5.Når blodet renner godt løsnes stasen. Hold flasken lavere enn stikkstedet, og i oppreist posisjon. Husk flaske med grønn kork først.
- 6.Fyll blodkulturflaskene til angitt merke og i korrekt rekkefølge. Husk å merke blodkultursettene med I og II. Vend flaskene noen ganger.
- 7.Fjern den siste flasken før kanylen trekkes ut. Det er viktig at det ikke kommer luft i den oransje flasken. Press tupfer mot stikkstedet til det slutter å blø.
- 8.Sikre og kaste kanylen.
- 9.Merk flaskene med pasientens navn og fødsels- og personnummer.

## Prøvetakning barn.

For prøvetaking av barn **under 7 år** skal en pediatrik barneflaske (gul kork) benyttes. Flasken fylles med 3-4 ml.

For prøvetaking av barn **mellom 7 år- 14 år** skal kun 1 aerob flaske (grønn kork) benyttes. Flasken fylles likt som for voksne med 8-10 ml blod.

For prøvetaking av barn/unge **mellom 15-18 år** gjøres prøvetakingen som voksne 1 aerob og 1 anaerob.

## Justering av tidsfrister

Internasjonalt er det fokus på at man har fint lov til å avvente oppstart av behandling der det fremstår uklart om sepsis er korrekt diagnose, spesielt ved mild påvirkning av vitale funksjoner. Er man i tvil om diagnosen og alvorlighetsgraden av lidelsen er det derfor akseptabelt å bryte fristen på 1 time for å tilføre ekstra observasjonstid, eller gi mulighet for bloddyrking eller ytterligere diagnostikk på legevakt eller sykehus.

## Helse Midt-Norge Prehospitale tjenester

Tiltaksbok FRAM / 10 Infeksjon

### #25820 - Sepsis HMN, Østfold, Innlandet

#### 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 septisk 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.

Skåringssystemet brukes ikke på barn eller gravide.

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

# Helse Midt-Norge Prehospitale tjenester

---

## 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.

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

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

## Risikofaktorer

- Alder 65 år eller eldre eller 1 år eller yngre, svært skrøpelige
- 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)
- Inneliggende urinkateter eller sentralvenøst 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 fosterhinneruptur
  - Utsatt 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, psykisk sykdom
- Dårlig ernæringsstilstand
- 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 skrøpelige, pasienter under kreftbehandling, svært syke, nyfødte og barn. Noen pasienter er hypoterme.

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 fylningstid, kalde ekstremiteter, hypotensjon, hodepine, kvalme og brekninger.

Petekkier 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 pulsøkning, 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, petekkier, lysskyhet, nakkestivhet. Spent fontanelle hos spebarn.)
  - Kortpustethet, hoste, oppspytt, blodig oppspytt, økt RF?
  - Magesmerter/oppfylthet, diare/oppkast?
  - UVI? Redusert urinproduksjon, mage/flanke/ryggsmerter? Endret urinproduksjon siste 18 timer?
  - Varmt smertefullt ledd, kan ikke belaste
  - Hudforandringer, diabetessår, brannså

# Helse Midt-Norge Prehospitale tjenester

- 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. Tilstreb SpO<sub>2</sub>-verdi 90-95 %.
- Lav terskel for konsultasjon og bistand av lege/luftambulansse. Aktuelt å gi antibiotika prehospitalt ved lang transporttid (> 20 min), spesielt ved treff i qSOFA.
- Varsle akuttmottak ved mistanke om sepsis
- Hyppig reevaluering
- Ved feber over 39 °C og samtidig påvirket almentilstand kan 1 gram paracetamol gis p o. til voksne (eller dose i henhold til tiltakskort til barn)

## Vurdering av sepsis hos barn

	Høy risiko	Middels risiko	Lav risiko
Farge	Blek/spettet/askefarget/blå	Vurdert blek av foreldre	Normal farge på hud, lepper og tunge
Aktivitet	Ingen respons Fremstår svært syk vurdert av helsepersonell Ikke vekkbare/klarer ikke holde seg våken Svak, høyfrekvent gråt	Reagerer ikke normalt på stimuli/ vil ikke leke Vekkbare etter kraftig stimulering Betydelig nedsatt aktivitet Smiler ikke	Reagerer normalt på sosial aktivitet Smiler Våken/våkner lett Kraftig normal gråt/gråter ikke
Respirasjon	Grynting Svært rask respirasjon Moderat til sterk inndragninger SpO <sub>2</sub> under 90 % på luft	Nesevingespill Moderat rask respirasjon Oksygenmetning under 92 % på romluft Knirring	
Hydrering	Redusert hudspenst Alvorlig takykardi Bradykardi under 60 Ikke urinert/tørr bleie siste 18 timer	Tørre slimhinner Moderat takykardi Spiser dårlig Kapilærfylling på 3 sek eller mer Redusert urinproduksjon Kalde føtter og hender	Normal hud og øyne Fuktige slimhinner

### Vedlegg 3. Sjekkliste for metodisk kvalitet

Martel et al., (2020). Sjekkliste for retrospektiv kohortstudie		
Spørsmål	Svar	Forklaring
Er formål med studien klart formulert?	Ja	Studien undersøker om tidlig administrering av prehospital antibiotika forbedrer utfallet til pasienter med sepsis
Ble personene rekruttert til kohorten på en tilfredsstillende måte?	Uklart	Kontrollgruppen ble transportert av det vi tolker som forskjellige ambulansetjenester/distrikter. Kohortgruppen ble kun transportert av en tjeneste/distrikt. Kontrollgruppen kan derfor ha større demografiske forskjeller- noe studien selv nevner. Dette kan påvirke til seleksjonskjevhet. Likevel scorer både kontroll og kohortgruppen tilnærmet likt når det gjelder komorbiditet. Dette kan styrke spørsmål om rekruttering. Studie godkjent av Kaiser Permanente Northern California Institutional Review Board
Ble eksponeringen presist målt?	Ja	Hentet fra elektroniske pasientjournaler
Ble utfallet målt presist?	Ja	Det ble brukt objektive målemetoder på mortalitet, som vi undersøker. Vi finner ikke objektive mål som «28 dagers» mortalitet i motsetning til flere av de andre studiene.
Forvekslingsfaktorer Har forfatterne identifisert alle viktige forvekslingsfaktorer? Har forfatterne tatt hensyn til kjente, mulige forvekslingsfaktorer i design og/ eller analyse?	a) Uklart b) Nei	a) «Charlson comorbidity index», kjønn, alder er nevnt. De kunne mulig ha beskrevet forskjell i demografi angående områdene de forskjellige pasientene ble hentet fra. b) Det er beskrevet under kapittelet «begrensninger». De nevner blant annet at innføringen av prosedyren kan ha bedret behandling i hele akuttkjeden.
Oppfølging Ble mange nok av personene i kohorten fulgt opp? Ble personene fulgt opp lenge nok?	a) Ja b) Ja	a) Samtlige ble fulgt opp b) Pasientene ble fulgt opp til utskrivelse- eventuelt død på sykehus
Basert på resultat, punkt 1-6. Mener du at resultatene fra denne studien er til å stole på?	Uklart	Mulig en seleksjonskjevhet (se pkt.2).
Hva er resultatene i denne studien?		

		Betydelig endring i mortalitet, reduksjon i antall dager på intensiv, respirator, mindre behov for blodprodukter blant kohortgruppen.
Hvor presise er resultatene og hvor presist er risikoestimatet?		Vi ser kun på mortalitet. P = 0,1 noe som betyr at resultatene muligens er tilfeldige og har en lav statistisk signifikans
Tror du på resultatene?	Uklart	Kohortgruppen blir rekruttert sist. Dette kan innebære at både ambulanspersonell og sykehuset har blitt generelt bedre i å håndtere sepsis. I tillegg er kohortgruppen ganske liten i forhold til kontrollgruppen (47 av 345). Studien viser kanskje heller at økt fokus på sepsis reduserer blant annet mortalitet?
Kan resultatene overføres til praksis?	Uklart	Prehospital behandling som ble gjort i studien er tilnærmet lik som i Norge. Dette gjelder også qSOFA. Resultater kan overføres til praksis, men fare for seleksjonsskjevheter og forvekslingsfaktorer kan stille spørsmål angående metodisk kvalitet

Liu et al., (2017). Sjekkliste for retrospektiv kohortstudie		
Spørsmål	Svar	Forklaring
Er formål med studien klart formulert?	Ja	Studien ser på sammenhengen mellom in-hospital administrasjon av antibiotika og mortalitet innen et tidsvindu på 6 timer. Resultater trekkes ut for hver time som går
Ble personene rekruttert til kohorten på en tilfredsstillende måte?	Ja	35000 pasienter ble rekruttert over en periode på 3 år, via 21 forskjellige akutt-mottak i samme region. Noe lavere andel rekrutering første år- etter dette likt.
Ble eksponeringen presist målt?	Ja	Hentet fra elektroniske pasientjournaler
Ble utfallet målt presist?	Ja	Det ble brukt objektive målemetoder på mortalitet, som vi undersøker
Forvekslingsfaktorer Har forfatterne identifisert alle viktige forvekslingsfaktorer? Har forfatterne tatt hensyn til kjente, mulige forvekslingsfaktorer i design og/ eller analyse?	a) Ja  b) Ja	a) COPS2, LAPS 2, kjønn, alder er nevnt, samt antatt mortalitet. Verdien av disse er jevnt fordelt mellom gruppene. Med så mange sykehus kan likevel behandlingen og kompetanse variere. Det er heller ikke beskrevet om pasienter ble transportert med eller uten ambulanse og hvilken behandling de eventuelt fikk i forkant. Dette trekker ned.



		b) Forskjeller i sykehusbehandling og tiden før ankomst er beskrevet som en svakhet under «limitations»
Oppfølging Ble mange nok av personene i kohorten fulgt opp? Ble personene fulgt opp lenge nok?	a) Ja  b) Ja	a) Alle ble fulgt opp likt  b) Ja alle ble fulgt opp frem til en periode på 28 dager
Basert på resultat, punkt 1-6. Mener du at resultatene fra denne studien er til å stole på?	Ja	
Hva er resultatene i denne studien?		Sepsis: 0,3%/t. (P=0,04) Alvorlig sepsis: 0,4%/t (P=0,02) Septisk sjokk: 1,8%/ t (P=0,001)
Hvor presise er resultatene og hvor presist er risikoestimatet?		Vi ser kun på mortalitet. God statistisk signifikans mtp P-verdier. Dette gjelder spesielt ved septisk sjokk
Tror du på resultatene?	Ja	Ja
Kan resultatene overføres til praksis?	Uklart	Med spørsmål om prehospital antibiotikabehandling vil ha effekt på mortalitet vil ikke studien nødvendigvis svare på. Dette fordi den ikke sammenligner antibiotika vs. ikke antibiotika gitt prehospitalt. Studien kan likevel svare på at tidlig oppstart av antibiotika kan ha en effekt- spesielt ved septisk sjokk.

Alam et al., (2018). Sjekkliste for randomisert kontrollert studie		
Spørsmål	Svar	Forklaring
Er forskningsspørsmålet klart og tydelig?	Ja	Sammenligner prehospital blodkultur og antibiotikabehandling vs. kun standard behandling. Ser på hva dette har å si for 28 dagers mortalitet hos pasienter med sepsis. Studien ser også på effekt av trening på oppdagelse og behandling av sepsis. Dette måles i tid til antibiotika (TTA).
Ble deltakerne tilfeldig randomisert på en tilfredsstillende måte?		Det ble gjennomført blokkrandomisering ved hjelp av konvolutter.
Ble alle inkluderte deltakere gjort rede for ved slutten av studien?	Ja	
Blinding	Nei Nei	Det ble ikke utført «blinding». Både ambulanspersonell og deltakere var klar over

Ble deltakerne blindet med hensyn til tiltak Ble den som gav tiltaket blindet med hensyn til hvilket tiltak de fikk? Ble den som målte/ og eller analyserte utfallene blindet?	Nei	hvilke tiltak som ble utført. Dette måtte gjennomføres da et inklusjonskriterie var å samtykke til behandlingen.
Var gruppene like ved starten av studien? Ble gruppene behandlet likt bortsett fra tiltaket som ble evaluert?	Ja	
Er effektene av tiltakene omfattende rapportert?	Ja	
Er presisjon rundt effektestimater rapportert?	Ja	
Veier fordelene ved tiltaket opp for bivirkninger og kostnader?	Uklart	Allergi er nevnt og oppsto 7 ganger i mild form. Studien sier at dette ikke kan linkes opp mot behandlingen uten videre forklaring. Når det gjelder blodkulturer viser studien en noe høyere forekomst av forurensning
Kan resultatene overføres til din praksis?	Ja	Overførbarhet til norske forhold, også type antibiotika- se kapittel 3. UNN har vist at lik prosedyre er gjennomførbar. SIRS er generelle og utdaterte sepsis kriterier
Er tiltaket i studien bedre enn dagens praksis?	Uklart	Ved bruk av qSOFA hadde kanskje tiltaket vist bedre effekt. Likevel viser ikke tiltaket nødvendigvis noen bedring i mortalitet vs. dagens praksis. Tiltaket kan likevel føre til andre positive effekter- se tema 3

Jouffroy et al., (2021). Sjekkliste for retrospektiv kohortstudie		
Spørsmål	Svar	Forklaring
Er formål med studien klart formulert?	Ja	Studien ser på om prehospital antibiotikabehandling kan redusere mortalitet hos pasienter med septisk sjokk.
Ble personene rekruttert til kohorten på en tilfredsstillende måte?	Ja	Kohorten er trekt ut basert på en forhåndsdefinert mal for studien. Data ble hentet fra individuelle personer på hver instutisjon ut ifra forhåndsdefinerte kriterier. Alle 308 inkluderte pasientene var voksne og fra gitt tidsperiode.
Ble eksponeringen presist målt?	Ja	Hentet fra pasientjournaler
Ble utfallet målt presist?	Ja	Det ble utført utregninger ut ifra standard utregningsmetode som er godt gjort rede for i studien.
Forvekslingsfaktorer	a) Ja	Forfatteren har satt klare kriterier for definisjon av septisk sjokk og alvorlig seps er

Har forfatterne identifisert alle viktige forvekslingsfaktorer? Har forfatterne tatt hensyn til kjente, mulige forvekslingsfaktorer i design og/ eller analyse?	b) Ja	lik for alle inkluderte. Det er tatt i betraktning individuelle forskjeller som alder/kjønn/høyde/vekt i tillegg til egen liste for komorbiditet. Tid i prehospital fase er gjort rede for. I tillegg til volumbehandling prehospitalt. Det er ikke gjort forskjell på forskjellige type antibiotika, selv om det nevnes de fleste har fått samme type prehospitalt. Det er ikke gjort rede for forskjellig behandling som er mottatt innhospitalt. Likevel gjør ikke studien rede for differanse mellom pasienter med alvorlig sepsis og sjokk.
Oppfølging Ble mange nok av personene i kohorten fulgt opp? Ble personene fulgt opp lenge nok?	a) Ja b) Ja	a) Samtlige inkluderte ble likt fulgt opp over 30 dager. b) Personene ble fulgt opp over 30 dager ift. mortalitet, som er en god standard for målbar overlevelse. (studier henviser ofte til 28 dagers overlevelse)
Basert på resultat, punkt 1-6. Mener du at resultatene fra denne studien er til å stole på?	Ja	Studien er gjennomført med en høy standard, og god beskrivelse av metode. Svakheter med studien er at det er få inkluderte.
Hva er resultatene i denne studien?		Studiet viste en reduksjon av 30-dagers mortalitet hos pasienter som mottok prehospital antibiotikabehandling. HR: 0.56. KI: 95%. p=0.016
Hvor presise er resultatene og hvor presist er risikoestimatet?		Resultatene har gjennomgående statistisk signifikant p-verdi <0.05. Risikoestimatet er presist
Tror du på resultatene?	Ja	Studien inkluderer pasienter med fokus på likt forventet utfall (inkluderer kun med alvorlig sepsis/septisk sjokk). I tillegg er initial behandling utført av likt personell fra mobil intensivenhet, og studien tar god høyde for variabler hos pasientene.
Kan resultatene overføres til praksis?	Ja	Resultatene er relevant for dagens praksis i prehospitaltjenester, og viser til effekt av antibiotikabehandling prehospitalt.

Kim et al., (2018). Sjekkliste for retrospektiv kohortstudie		
Spørsmål	Svar	Forklaring
Er formål med studien klart formulert?	Ja	Formålet er med studiet er klart formulert. Studien ønsker å undersøke sammenheng mellom tid i akuttmottak samt behandlingsprosessen, og effekten dette har på mortalitet og lengde på sykehusinnleggelse hos pasienter med sepsis og septisk sjokk.

Ble personene rekruttert til kohorten på en tilfredsstillende måte?	Usikker	Pasientene ble rekruttert retrospektiv ut ifra fastsatte kriterier. Blir ikke nevnt i hvilken tidsperiode dette ble gjennomført, eller hvor mange som er ekskludert. Det er i tillegg en liten kohort med kun 117 pasienter.
Ble eksponeringen presist målt?	Ja	Hentet fra elektroniske pasientjournaler.
Ble utfallet målt presist?	Ja	Det ble gjort utregninger ut ifra gitte standarder som er godt gjort rede for i oppgaven
Forvekslingsfaktorer Har forfatterne identifisert alle viktige forvekslingsfaktorer? Har forfatterne tatt hensyn til kjente, mulige forvekslingsfaktorer i design og/ eller analyse?	a) usikker  b) Ja	Forfatter har gjort rede for mortalitetsrisiko og laktat ved innkomst av pasient. Det er ikke redegjort for vitale parameter, type antibiotika, infeksjonstype og grad av volumbehandling. Data er justert etter mortalitetsrisiko i etterkant.
Oppfølging Ble mange nok av personene i kohorten fulgt opp? Ble personene fulgt opp lenge nok?	a) Ja b) Ja	a) Alle ble fulgt opp under sykehusoppholdet. b) Pasienten ble fulgt opp fram til utskrivelse av sykehus. Ikke spesifisert antall dager som avviker fra standard oppfølging på 28 dager.
Basert på resultat, punkt 1-6. Mener du at resultatene fra denne studien er til å stole på?	Ja	Studien tar høyde for mortalitetsrisiko. Inkluderte pasienter har tilnærmet lik gjennomsnittlig alder. Baseline mortalitetsrisiko og laktat var høyere på gruppen som døde enn hos de som overlevde.
Hva er resultatene i denne studien?		Det var en signifikant økning i fare for mortalitet ved forsinket antibiotikabehandling, med 16,9% økning for hver time (15% etter justering med mortalitetsrisiko. 95% KI)  Det ble også påvist lengre sykehusopphold og tid på intensivbehandling ved sen oppstart av antibiotikabehandling.
Hvor presise er resultatene og hvor presist er risikoestimatet?		Resultatene er statistiske presise med p verdi <0,05.
Tror du på resultatene?	Ja	Resultatet er troverdig, men det er behov for en større studie for å underbygge teorien hos en større kohort.
Kan resultatene overføres til praksis?	Ja	Resultatet viser til god effekt av tidlig oppstart av antibiotikabehandling basert på time for time, spesielt de første 3 timene. Dette kan være svært relevant for prehospitaltjenester i Norge.

Kumar et al., (2006). Sjekkliste for retrospektiv kohortstudie		
Spørsmål	Svar	Forklaring
Er formål med studien klart formulert?	Ja	Studien ønsker å se på effekten på mortalitet av forsinket antibiotikabehandling etter debut av hypotensjon hos pasienter med septisk sjokk.
Ble personene rekruttert til kohorten på en tilfredsstillende måte?	Ja	Det er foretatt utvelgelse av pasienter basert på en forhåndsdefinert mal med fastsatte kriterier. Personene som har innhentet data har fått spesiell opplæring for dette. Det er også rekruttert et stort antall pasienter for studien.
Ble eksponeringen presist målt?	Ja	Hentet fra pasientjournaler hos sykehus, i tillegg til prehospitalt pasientjournaler (ambulansetjeneste, sykehjem og fastlege)
Ble utfallet målt presist?	Ja	Utfallet er regnet ut ifra en god standard for statistikk som er gjort rede for i studien.
Forvekslingsfaktorer Har forfatterne identifisert alle viktige forvekslingsfaktorer? Har forfatterne tatt hensyn til kjente, mulige forvekslingsfaktorer i design og/ eller analyse?	a) Ja b) Ja	Forfatteren har inkludert flere viktige forvekslingsfaktorer slik som morbiditetsrisikofaktor (med APACHE-score), type infeksjon, type antibiotika, volumbehandling, pressorbehandling, pasientdemografi (alder, kjønn, komorbiditet). Forfatteren har omregnet utfall med 95% KI og gjennomført analyse med forventet mortalitetsrisikofaktor.
Oppfølging Ble mange nok av personene i kohorten fulgt opp? Ble personene fulgt opp lenge nok?	a) Ja b) Ja	a) pasientene ble tilfredsstillende fulgt opp under sykehusinnleggelsen. Studien avviker fra dagens standard med 28-dagers overlevelse slik som andre studier gjerne følger b) Pasientene ble for hensikten fulgt opp lenge nok, med overlevelse fram til utskrivelse av sykehus.
Basert på resultat, punkt 1-6. Mener du at resultatene fra denne studien er til å stole på?	Ja	Studien har klar hensikt, med et stort datagrunnlag, og tatt hensyn til flere viktige variabler. I midlertidig er relevansen til dagens antibiotikabehandling vanskelig å vurdere da det ikke er pressisert hvilken type som er brukt i studien.
Hva er resultatene i denne studien?		Oppstart av effektiv antibiotikabehandling innen den første timen for debut av hypotensjon ved septisk sjokk gav betydelig reduksjon i mortalitet fram til utskrivelse av sykehusinnleggelse ved septisk sjokk. Mortalitetsraten steg også for hver time med forsinket oppstart av antibiotikabehandling.

		Det ble også oppdaget at bare halvparten av de analyserte pasientene mottok antibiotikabehandling innen de første 6 timene etter debut av hypotensjon.
Hvor presise er resultatene og hvor presist er risikoestimatet?		Resultatene er tilstrekkelig opplyst og presise. KI =95%, og statistisk signifikant p-verdi <0.005 på resultat.
Tror du på resultatene?	Ja	Resultatet er plausibelt, og blir støttet av et stort datagrunnlag under gjennomføring av studien.
Kan resultatene overføres til praksis?	Ja/ usikker	Resultatene kan overføres til også prehospitale tjenester da den viser til viktigheten av tidlig oppstart med antibiotikabehandling. Som nevnt tidligere er det også en stor svakhet i studien at datagrunnlaget kan være utdatert, og ikke basert på dagens standard på antibiotikabehandling.

Im et al., (2022). Sjekkliste for retrospektiv kohortstudie		
Spørsmål	Svar	Forklaring
Er formål med studien klart formulert?	Ja	Studien ønsker å undersøke hvilken effekt tidlig oppstart av antibiotika har på reduksjon av mortalitet, og sammenligne effekten dette har på pasienter med sepsis vs. de med septisk sjokk.
Ble personene rekruttert til kohorten på en tilfredsstillende måte?	Ja	Det ble inkludert 3035 pasienter. Inkluderte pasienter med gjennomført med an forhåndsdefinert mal med klare inklusjon- og eksklusjonskriterier. Det er fulgt gode etisk standard.
Ble eksponeringen presist målt?	Ja	Hentet fra elektroniske pasientjournaler.
Ble utfallet målt presist?	Ja	Utfallet ble presist målt ut ifra standardiserte statistiske utregninger som er godt gjort rede for i studien.
Forvekslingsfaktorer Har forfatterne identifisert alle viktige forvekslingsfaktorer? Har forfatterne tatt hensyn til kjente, mulige forvekslingsfaktorer i design og/ eller analyse?	a) Ja  b) Ja	Det er tatt høyde for viktige forvekslingsfaktorer som antibiotikatype, aktuellinfeksjon, antibiotikareistens, mortalitetsrisiko, kormobiditet, demografiske faktorer (alder, kjønn, BMI). Det er ikke gjort rede for aktuell volumbehandling. Kun 7% av pasientene mottok pressorbehandling. Forvekslingsfaktorer hensynstatt i analyse med subanalyser og omregning med og uten mortalitetsrisiko.
Oppfølging	a) Ja b) Ja	a) Alle ble fulgt opp til og med utskrivelse av sykehus.

Ble mange nok av personene i kohorten fulgt opp? Ble personene fulgt opp lenge nok?		b) Oppfølgingstiden var tilstrekkelig, men redegjør ikke etter standard på 28-dagers mortalitet slik andre studier ofte redegjør for.
Basert på resultat, punkt 1-6. Mener du at resultatene fra denne studien er til å stole på?	Ja	Studien er gjennomført med en større kohort etter fastsatte inklusjons og eksklusjonskriterer. Opptrer som en upartisk studie med gode redgjøringar.
Hva er resultatene i denne studien?		Tidlig oppstart av antibiotikabehandling hos pasienter med septisk sjokk viser til en signifikant reduksjon av mortalitet hvis behandling gis innen første timen, med en økning på 35% mortalitetsrisiko hver time første 3 timene. Ved sepsis uten sjokk viser studien ingen signifikant bedring av mortalitet ved tidlig oppstart av antibiotika (innen første 6 timene).
Hvor presise er resultatene og hvor presist er risikoestimatet?		Resultatene har p-verdi under 0.05, og KI på 95%.
Tror du på resultatene?	Ja	Resultatet opptrer troverdig, men inneholder en mindre kohort på pasienter med septisk sjokk som resultatet baseres på. Kohorten på sepsis uten sjokk er av større andel og opptrer derfor mer troverdig.
Kan resultatene overføres til praksis?	Ja	Resultatene kan være svært relevante for prehospitaltjenester som svarer på effekten av tidlig antibiotikabehandling. Skiller tydelig på pasienter med septisk sjokk og sepsis.

de Groot et al., (2015). Sjekkliste for retrospektiv kohortstudie		
Spørsmål	Svar	Forklaring
Er formål med studien klart formulert?	Ja	Studien ønsker å undersøke hvilken effekt tidlig oppstart av antibiotikabehandling har på lengde av sykehusinnleggelse og mortalitet hos pasienter med flere alvorlighetsgrader av sepsis.
Ble personene rekruttert til kohorten på en tilfredsstillende måte?	Ja	Alle pasienter >17 år med varierende grad av sepsis ble inkludert. Fastsatte kriterier før oppstart av studiet ble fulgt.
Ble eksponeringen presist målt?	Ja	Data hentet fra pasientjournal og lagt inn i en database av ressurspersoner på respektive sykehus.
Ble utfallet målt presist?	Ja	Utfall er analysert med god statistisk standard og redegjort i artikkel.
Forvekslingsfaktorer	a) Ja b)	a) Forfatteren har tatt høyde for viktige forvekslingsfaktorer som demografiske forhold (alder, kjønn), komorbiditet,



Har forfatterne identifisert alle viktige forvekslingsfaktorer? Har forfatterne tatt hensyn til kjente, mulige forvekslingsfaktorer i design og/ eller analyse?	Ja	Mortalitetsrisiko, Behandling gitt i akuttmottak, type infeksjon, antibiotika, vitale parameter, labsvar. b) Forfatteren har gjennomført analyse med og uten omregning av mortalitetsrisiko. KI 95%
Oppfølging Ble mange nok av personene i kohorten fulgt opp? Ble personene fulgt opp lenge nok?	a) Ja b) Ja	a) Alle pasientene ble fulgt opp i kohorten b) Pasientene ble fulgt opp over 28 dagers overlevelse, noe som følger god standard for oppfølgingstid i kohortstudier.
Basert på resultat, punkt 1-6. Mener du at resultatene fra denne studien er til å stole på?	Ja	Resultatet opptrer troverdig, men generalisert.
Hva er resultatene i denne studien?		Studien viser til ingen forskjell i utfall ved tidlig oppstart av antibiotika hos pasienter med mild til alvorlig sepsis.
Hvor presise er resultatene og hvor presist er risikoestimatet?		Det er ikke gjennomgående p-verdi under 0,05 på resultat. Risikoestimatet er presist gjennomført. KI 95%
Tror du på resultatene?	Ja/ usikker	Resultatet opptrer troverdig, men mangler en vesentlig større kohort på pasienter med alvorlig sepsis. Det er i tillegg en studie som er svært generalisert med grove tidsintervaller som kan gjøre at data ikke dermed viser til effekten av tidlig oppstart av antibiotikabehandling med slikt overslag.
Kan resultatene overføres til praksis?	ja	Resultatet er svært relevant for prehospitaltjenester da de fleste har en transporttid på under 3 timer. Dette er nyttig i diskusjon om effekt av oppstart med prehospital antibiotika.



