



UiT Norges arktiske universitet

Det helsevitenskapelige fakultet

Antibiotikabehandling av KOLS-eksaserbasjon ved UNN

En retrospektiv kvalitetssikringsstudie

Sofie Reiersen

Masteroppgave i profesjonsstudiet i Medisin, MED 3950, juni 2021

Veiledere: Gro Grimnes og Dag Seeger Halvorsen

Forord

Infeksjonsmedisin er noe jeg fattet interesse for tidlig på studiet, så da det skulle startes opp med femteårsoppgave høsten 2019 falt valget fort på dette feltet. Dette er absolutt et tema jeg kunne tenkt meg å jobbe mer med i fremtiden, og det har ikke endret seg etter denne oppgaven. Etter blod-, immunologi- og infeksjonskurset på 3. studieår var det for min del veldig aktuelt å spørre noen av de engasjerte foreleserne herfra om å veilede meg på min oppgave. Mine veiledere Gro Grimnes og Dag Seeger Halvorsen hadde mulighet til å veilede, og foreslo en kvalitetssikringsstudie for UNN Tromsø med fokus på antibiotikabehandling av KOLS-eksaserbasjoner. Dette har vært et spennende og interessant tema å jobbe med, og har absolutt vekket videre interesse.

Jeg ønsker å rette en stor takk til mine veiledere, Gro Grimnes og Dag Seeger Halvorsen, for tett og god oppfølging, forslag til tematikk, stort engasjement for oppgave og tema og god veiledning gjennom hele prosessen. I tillegg må jeg takke Helene Steinsvik for samarbeidet med å utarbeide registreringskjema og gjennomgang av journaler.



Sofie Reiersen, Trondheim 31.05.21

Innholdsfortegnelse

Forord	I
Sammendrag	IV
Begrepsavklaring.....	V
1 Innledning.....	1
2 Teoretisk grunnlag.....	1
2.1 Kronisk obstruktiv lungesykdom	1
2.2 Gradering av KOLS	2
2.3 Vedlikeholdsbehandling av KOLS.....	3
2.4 KOLS-eksaserbasjoner	4
2.5 Behandling av KOLS-eksaserbasjon.....	4
2.6 Pneumoni.....	7
2.7 CRB-65.....	8
2.8 Sepsis og sepsiskriterier	8
3 Materiale og metode.....	9
3.1 Studieprosessen og studiedesign	9
3.2 Studiepopulasjon	9
3.2.1 Inklusjons- og eksklusjonskriterier	10
3.3 Formelle aspekter	11
3.4 Registreringsskjema og datainnsamling	11
3.5 Variabler og innhentet informasjon.....	12
3.6 Nasjonal faglig retningslinje for antibiotika i sykehus.....	12
3.7 Statistiske metoder og analyser	13
4 Resultater.....	13
4.1 Studiepopulasjon	13
4.2 Diagnosekoder.....	13
4.3 Bruk av skåringsverktøy ved innleggelse.....	14

4.4	Oppstart av antibiotika	16
4.5	Retningslinjer	16
4.6	Penicillinallergi	17
5	Diskusjon.....	18
5.1	Vurdering av KOLS-stadium i forbindelse med oppstart av antibiotika	18
5.2	Oppstart av antibiotika ved KOLS-eksaserbasjon	19
5.3	Standardbehandling eller mer bredspektret antibiotika.....	20
5.3.1	Penicillinallergi	22
5.4	Revurdering og endring av antibiotika.....	23
5.5	Styrker og svakheter	24
6	Konklusjon	25
	Referanseliste	27
	Vedlegg	29
	Vedlegg 1, Registreringsskjema.....	29
	Vedlegg 2, Grade-skjemaer	32

Sammendrag

Bakgrunn og formål: Formålet med studien var å kartlegge bruk av antibiotika hos pasienter med KOLS-eksaserbasjon ved UNN. Gjennom arbeidet skal det undersøkes om det tas hensyn til grad av KOLS, om det foreligger indikasjon for antibiotikabehandling, om eventuell antibiotikabehandling er i tråd med retningslinjer og om antibiotikabehandling revurderes innen 48-72 timer.

Metode: Denne studien er en retrospektiv kvalitetssikringsstudie. Pasientene som er brukt i studien er funnet på bakgrunn av diagnosekoder ved utskrivelse. Informasjon til studien er hentet inn gjennom retrospektiv journalgjennomgang. Kandidatene hadde aktuelle diagnosekoder innenfor tidsrommet 01.07.19-30.06.20.

Resultater: 75 pasienter ble inkludert i studien. 71 av disse hadde dokumentert KOLS ved innleggelse. 97,3% fikk antibiotika på sykehuset. Valg av type antibiotika kan forsvares ut ifra retningslinjene i 82,7% av tilfellene. 42,7% av pasientene fikk benzylpenicillin intravenøst, som er anbefalt empirisk behandling, 17,3% cefotaksim og 13,3% benzylpenicillin i kombinasjon med gentamicin. 78,7% hadde SIRS-skår på over eller lik 2, 10,7% hadde qSOFA på over eller lik 2 og 6,7% hadde CRB-65-skår på over eller lik 3. Det ble journalført revurdering av antibiotika innen 48-72 timer etter oppstart i 90,7% av tilfellene.

Konklusjon: Grad av KOLS ble tatt lite hensyn til. Det var god dokumentasjon på om det forelå KOLS eller ikke. Det var lav terskel for oppstart av antibiotikabehandling. Flertallet begynner med standardbehandling, men det er fremdeles en andel som får bredspektret antibiotika uten dokumentert begrunnelse.

Begrepsavklaring

- KOLS/COPD Kronisk obstruktiv lungesykdom/Chronic obstructive pulmonary disease
- GOLD Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
- SABA Short acting beta-2-agonist
- SAMA Short acting muscarine antagonist
- LABA Long acting beta-2-agonist
- LAMA Long acting muscarine antagonist
- ICS Inhalasjonssteroider/inhaled corticosteroids
- SIRS Systemisk inflammatorisk responsyndrom
- qSOFA Quick sequential (sepsis-related) organ failure assessment score
- CRB-65 Confusion, respiratory rate, blood pressure, age over 65
- FEV1 Forsert ekspiratorisk volum etter 1 sekund
- PEF Peak expiratory flow/Toppstrøms hastighet
- FVC Forsert vitalkapasitet
- Iv. Intravenøst
- Po. Per os

1 Innledning

Denne studien er en retrospektiv kvalitetssikringsstudie gjort ved Universitetssykehuset Nord-Norge (UNN) Tromsø, som en del av 5. studieår på profesjonsstudiet i Medisin ved UiT. Formålet med studien er å kartlegge bruk av antibiotika hos pasienter innlagt med KOLS-eksaserbasjon ved UNN i tidsperioden 01.07.19 til 30.06.20. Det er et økt fokus rundt behandling med antibiotika og at dette skal gjøres på rett indikasjon. Denne studien skal kartlegge hvordan dette etterleves på UNN når det gjelder KOLS-eksaserbasjoner. Studien er lagt til lungemedisinsk- og medisinsk avdeling da det er her disse pasientene i hovedsak behandles. Gjennom studien ønsker jeg å svare på følgende problemstillinger:

- Om det tas det hensyn til grad av KOLS ved valg av antibiotikabehandling
- Om det gjøres revurdering av antibiotikabehandling innen 48-72 timer etter oppstart, og om dette journalføres
- Om det foreligger indikasjon for antibiotikabehandling, og om dette er dokumentert
- Om valg av antibiotika er i tråd med anbefalingene fra Nasjonal retningslinje for antibiotika i sykehus

Vi er to studenter som sammen har gått gjennom datamaterialet. Deretter er innsamlet data brukt i selvstendige oppgaver, hvor undertegnede studerer pasienter med KOLS-eksaserbasjon, mens medstudenten studerer behandling av pasienter med samfunnsservervet pneumoni.

2 Teoretisk grunnlag

2.1 Kronisk obstruktiv lungesykdom

Kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS) er karakterisert av vedvarende luftveissymptomer. Tilstanden skyldes sykelige forandringer i luftveiene vanligvis forårsaket av betydelig eksponering for skadelige gasser eller partikler (1). Grunnet disse forandringene oppstår en luftveisobstruksjon som ikke er fullstendig reversibel (1). De viktigste risikofaktorene for KOLS er røyking, yrkeseksponering for støv eller gasser, passiv røyking, innendørs forurensning, og astma fra barneår (2). Røyking er den viktigste og best studerte risikofaktoren, og risikoen er mye høyere for å utvikle KOLS dersom du fortsatt røyker eller har røykt tidligere (3). Tilstanden kan i tillegg være genetisk knyttet til mangel av enzymet

alfa-1-antitrypsin. Det finnes og andre gener koblet til risiko for utvikling av KOLS (2). Sammenlignet med røykere som har KOLS, har ikke-røykerne et mildere sykdomsforløp, færre symptomer, og mindre plager av systemisk inflammasjon (4). Det er viktig å fange opp sykdommen og igangsette rett behandling. Sykdommen er ikke reversibel og medikamenter stopper ikke sykdomsutvikling, men ved hjelp av medikamenter kan man minske symptomer som har stor innvirkning på livskvalitet og daglig funksjon (5).

Symptomer på KOLS er tungpust og langvarig hoste med ekspektorat. KOLS-begrepet omfatter emfysem, astma og kronisk bronkitt (6). Andre sykdommer kan også føre til luftveisobstruksjon, men de inngår ikke i dette begrepet. Hos den enkelte pasient kan de ulike tilstandene forekomme alene, eller som et mer sammensatt bilde med ulik grad av hver tilstand (2, 6). Astma påvirker i hovedsak luftveiene ved at lumen i bronkiene blir smalere. Dette skjer på grunn av konstriksjon av glatt muskulatur utløst av irritasjon og inflammasjon fra ulike irritanter (6). Emfysem er en destruktiv prosess i alveolene som fører til tap av elastisitet og sammenfall ved ekspirasjon (7). Kronisk bronkitt påvirker flere deler av luftveiene. I de sentrale luftveiene er hovedproblemet inflammasjon i epitel og i slimproduserende kjertler, samt hypertrofi og hyperplasi av glandelstrukturer (6, 7). I de mindre luftveisstrukturene er peribronkiolær fibrose og dermed smalere lumen i luftveiene årsaken til problemene (6). Klinisk defineres kronisk bronkitt som hoste med ekspektorat i over 3 måneder (8).

2.2 Gradering av KOLS

KOLS kan graderes ut ifra spirometriverdier, antall eksaserbasjoner det siste året og symptomskår. Spirometri er en enkel og lett tilgjengelig test som gir et objektivt mål på luftstrømsbegrensninger ved at pasienten puster maksimalt inn, og under ekspirasjon blåser inn i et munnstykke så kraftig, og så lenge som mulig (1). Spirometri gir blant annet mål på forsert vital kapasitet (FVC), forsert ekspiratorisk volum i 1 sekund (FEV1) og «peak expiratory flow» (PEF), som er topphastighet på luften pasienten puster ut. Stadieinndelingen av KOLS baseres på resultat fra spirometri, med særlig fokus på FEV1 og FVC.

Den mest brukte måten å inndele KOLS på er Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)-inndelingen. Her deles sykdommen inn i ulike grupper basert på FEV1 sammenlignet med forventet verdi. Ved gjennomføring av spirometri forutsettes at det benyttes en korttidsvirkende beta-2-agonist (SABA, *short-acting beta agonists*) for å relaksere glatt muskulatur. Diagnosen KOLS settes når FEV1/FVC er $< 0,70$, og pasienten

har karakteristiske symptomer som tungpust, kronisk hoste eller økt slimproduksjon (9). I **Tabell 1** er inndelingen fra GOLD-rapporten for 2020 illustrert. De legger til grunn at det foreligger en FEV1/FVC ratio $< 0,70$, og at målingene er tatt etter en tilstrekkelig dose med SABA for å minimere variabiliteten (1).

Tabell 1 GOLD-klassifisering av KOLS

GOLD 1:	Mild	FEV1 \geq 80% av forventet verdi
GOLD 2:	Moderat	50% \leq FEV1 $<$ 80% av forventet verdi
GOLD 3:	Alvorlig	30% \leq FEV1 $<$ 50% av forventet verdi
GOLD 4:	Svært alvorlig	FEV1 $<$ 30% av forventet verdi

(1)

I Helsedirektoratets retningslinjer for antibiotikabehandling ved KOLS-eksaserbasjon er inndelingen noe annerledes. Der deles det inn i mild, moderat og alvorlig KOLS. Her tilsvarer mild GOLD 1, moderat GOLD 2 og 3, og alvorlig GOLD 4. Dette forklares nærmere i kapittel 2.5.

2.3 Vedlikeholdsbehandling av KOLS

Medikamentell behandling av KOLS skal redusere symptomer, senke frekvensen og alvorlighetsgraden av eksaserbasjoner, bidra til å tolerere fysisk aktivitet bedre, samt ha en positiv innvirkning på pasientens helse (1). Medikamentell vedlikeholdsterapi er viktig for å forsinke sykdomsutvikling (5). Ved lite symptomgivende og mild KOLS er anfallsbehandling med korttidsvirkende beta-2-agonister (SABA, *short-acting beta agonists*) gunstig ved at de relakserer glatt muskulatur i luftveiene. Korttidsvirkende muskarinantagonister (SAMA, *short-acting muscarinic antagonists*) relakserer også glatt muskulatur ved å hemme effekten av acetylkolin på M3 muskarinreseptorer i luftveiene (1).

For mer symptomgivende sykdom, økt luftveisobstruksjon og systemisk inflammasjon kan man benytte behandling med langtidsvirkende preparater daglig. Behandling med langtidsvirkende beta-2-agonister (LABA, *long-acting beta agonists*) fungerer på samme

måte som SABA, men effekten varer lenger. De er vist å forbedre lungevolum, FEV1, dyspné, frekvens av eksaserbasjoner og fører til færre sykehusinnleggelser (1, 5).

Langtidsvirkende muskarinantagonister (LAMA, *long-acting muscarinic antagonists*) er og et viktig ledd i behandlingen. De er vist å øke livskvalitet, senke frekvens av eksaserbasjoner og påfølgende innleggelser, men har ingen signifikant effekt på mortalitet (10). Å kombinere disse preparatene har god effekt, og de virker ofte bedre i kombinasjon enn som enkeltpreparater alene (5). De kan også kombineres med inhalasjonssteroider som demper inflammasjonen som oppstår som følge av sykdommen.

2.4 KOLS-eksaserbasjoner

En KOLS-eksaserbasjon, eller KOLS-forverring, defineres av GOLD som en akutt forverring av respirasjonssymptomer i forhold til daglig funksjon, som fører til en endring i behandling (1, 11). Eksaserbasjoner er en naturlig del av sykdommen, og kan forekomme i milde og mer alvorlige varianter (1). De påvirker pasientens helse, risiko for sykehusinnleggelse og utvikling av sykdom negativt. Det er derfor viktig å optimalisere behandling.

Kardinalsymptomene er:

- Mer purulent ekspektorat
- Økt volum eller viskositet av ekspektorat
- Økt dyspné

(12)

De vanligste triggerne for en KOLS-eksaserbasjon er virale og bakterielle luftveisinfeksjoner, og miljøfaktorer (1). Tilsammen forårsaker ca. 70% av alle eksaserbasjoner av virale og bakterielle infeksjoner (11). Enkelte studier har funnet at viralt agens er bidragende årsak i opptil 64% av tilfellene (13, 14). Faktorer som luftforurensning og miljøforhold forårsaker antakelig 15-20% av eksaserbasjonene (13). De vanligste virus som forårsaker KOLS-eksaserbasjoner er rhinovirus, influensavirus og parainfluensavirus (13, 15). Rhinovirus påvirker epitelialcellene i de øvre luftveiene. Influensavirus er assosiert med mer alvorlige eksaserbasjoner (13). Ved bakterielle infeksjoner hos KOLS-pasienter er *Haemophilus (H.) influenzae*, *Moraxella catarrhalis* og *Streptococcus (S.) pneumoniae*, vanligste agens (13, 16).

2.5 Behandling av KOLS-eksaserbasjon

Grunnbehandling av KOLS-eksaserbasjon er bronkodilaterende medikasjon (SABA kombinert med SAMA) og kortikosteroider (inhalasjonssteroider eller systemisk behandling)

(9). Dette er behandlingen som har best symptomlindrende effekt, gjennom relaksasjon av glatt muskulatur som bedrer respirasjonen og antiinflammatorisk effekt. Antibiotika er ikke indisert hos alle med eksaserbasjon. Dette avhenger av grad av KOLS og symptomer ved forverring, samt antatt årsak til eksaserbasjon (**Tabell 2**). Studier viser at antibiotikabehandling reduserer risikoen for mortalitet og tilbakefall i nær fremtid dersom økt hoste og purulent ekspektorat er to av symptomene (17, 18). De dårligste pasientene som trenger sykehusinnleggelse er ofte i behov av oksygen, non-invasiv ventilasjonsstøtte (NIV), og en sjelden gang respiratorbehandling (19). Nasjonale retningslinjer for antibiotika hos pasienter med KOLS-eksaserbasjon utgitt av Helsedirektoratet fra den ureviderte utgaven er oppført i **Tabell 2**.

Tabell 2 Nasjonale retningslinjer for antibiotikabehandling ved KOLS-eksaserbasjon

Mild KOLS	FEV1 > 80% av forventet	Ikke indisert med antibiotika
Moderat KOLS	FEV1 = 30-80% av forventet	Indisert med antibiotika ved 2/3 følgende kriterier: <ul style="list-style-type: none"> • Økt dyspne • Økt ekspektorasjon • Mer purulent ekspektorat
Alvorlig KOLS	FEV1 < 30% av forventet	Alltid antibiotika

(16)

Overforbruk av antibiotika har vært et stort problem og et tema for debatt de siste årene, da overforbruk og uriktig bruk av antibiotika kan føre til resistensutvikling. Dette er også viktig innenfor behandling av KOLS-eksaserbasjoner, og effekten av antibiotika i denne forbindelsen er forsket mye på. Flere studier viser reduksjon i terapivikt ved tidlig administrert antibiotika, samt lavere risiko for tilbakefall av eksaserbasjon ved oppstart av antibiotika sammenlignet med pasienter som ikke behandles med antibiotika (18, 20). En systematisk review-artikkel fra Vollenweider et al. finner positive effekter av antibiotikabruk hos intensivpasienter, mens hos inneliggende og polikliniske pasienter er resultatene uklare (21). Det ble sett en redusert risiko for terapivikt, men ingen signifikant effekt på lengde av opphold og dødelighet. Terapivikt regnes her som manglende tilbakegang eller forverring av

symptomer fra 7 dager til en måned etter behandlingsoppstart. Forfatter påpeker at det trengs ytterligere forskning for å avgjøre hvilke pasienter som har nytte av antibiotika, og hvem som ikke har nytte av antibiotika og som kunne unngått ulemper ved antibiotikabehandling som bivirkninger og resistensutvikling (21).

Anbefalt empirisk antibiotikavalg ved KOLS-eksaserbasjon med indikasjon for antibiotika er benzylpenicillin intravenøst 1,2 g x 4. Overgang til peroral antibiotika er vanligvis mulig etter 2-3 dager. Det anbefales overgang til fenoksymetylpenicillin tablett 1,3g x 4, med amoksisillin som et alternativ. Anbefalt behandlingsvarighet er 5 dager (16).

S. pneumoniae responderer godt på penicillin som er et betalaktamantibiotika. Felles for alle betalaktamantibiotika er at de har en betalaktamring, og effekten er avhengig av en intakt ring. De binder penicillinbindende proteiner i bakterienes cellevegg og hemmer celleveggssyntesen. Resistensforhold for *S. pneumoniae* og *H. influenzae* foreligger ikke i NORM (Norsk overvåkningssystem for antibiotikaresistens for mikrober)-rapporten fra 2019, derfor er 2018-rapporten brukt. Her fremgår det at 91,1% av *S. pneumoniae*-stammer i blodkultur og cerebrospinalvæske (CSF) var følsomme (*S. susceptible*) for benzylpenicillin. 8,3% var følsom ved økt eksponering (*I. susceptible increased exposure*) og 0,6% var resistente (*R. resistant*) (22). I luftveisprøver var 92,9% S for benzylpenicillin, 6,9% I og 0,2% R. Blant *H. Influenzae* i blodkultur og CSF var 85,7% S for ampicillin, og 14,3% R. NORM-rapporter har de siste årene vist en økende betalaktamresistens hos *H. Influenzae* og bakterier med betalaktamaseproduksjon er resistente mot alle penicilliner (22, 23). Ved infeksjon med *H. Influenzae* er derfor standardbehandling ampicillin eller amoksisillin, da disse betalaktamantibiotika har et utvidet spekter i forhold til benzyl- og fenoksymetylpenicillin.

Tross økende betalaktamaseproduksjon er det valgt å beholde benzylpenicillin intravenøst som standardbehandling i de reviderte retningslinjene. Helsedirektoratet skriver i de ureviderte retningslinjene at «Fordi *H. influenzae* meget sjelden gir invasiv sykdom har vi valgt å beholde penicillin/amoksisillin som førstevalg på tross av økende penicillinresistens.» (16). Samtidig skriver de også at *H. influenza* er et av de vanligste agens ved KOLS-eksaserbasjon. Ved at ca. 15% av *H. influenza* har betalaktamaseproduksjon vil dette standardregime medføre manglende respons ved en liten andel av eksaserbasjonene. Ved svikt på standardregime eller annen indikasjon for alternativt regime er ampicillin intravenøst 1g x 4 et av alternativene. Ved straksallergi mot penicilliner er anbefalt behandling doksyklin

per os 100mg x 1 i 5 dager eller erytromycin intravenøst eller per os 500 mg x 4 i 5 dager (16). Ved ikke-straksallergi mot penicillin anbefales behandling med ecfuroksim intravenøst 1,5 g x 3 i 5 dager (16).

Overforbruk av antibiotika er et globalt problem, og forårsaker økende resistensutvikling hos bakterier. Det vil ha store konsekvenser for kritisk syke, fordi infeksjoner med multiresistente mikrober kan bli svært vanskelig å behandle. I 2015 ble det utarbeidet en nasjonal strategi mot antibiotikaresistens, med mål om 30% reduksjon i totalvolumet av antibiotikaforskrivninger fra 2012 til 2020 (22). God diagnostikk og god indikasjon før forskrivning av antibiotika er viktige redskap for å bremse resistensutvikling.

2.6 Pneumoni

Pneumoni er infeksjon i lungevevet (24), som kan deles inn i to hovedkategorier; samfunnservert pneumoni og nosokomial pneumoni (pneumoni som erverves etter mer enn 48 timers innleggelse ved sykehus på grunn av annen årsak) (2).

Pneumoni oppstår oftest på en av følgende tre måter:

- Inhalasjon eller aspirasjon av en mikrobe
- Spredning av mikrobe via blod (hematogen spredning)
- Spredning av mikrobe fra omkringliggende vev

Pneumoni varierer i alvorlighetsgrad avhengig av mikrobielt agens og vertsfaktorer som komorbiditet og immunrespons. Vanligste agens ved samfunnservert pneumoni er *S. pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *H. influenzae*, og *Chlamydia pneumonia* (24). Det er essensielt å igangsette behandling med riktig antibiotika tidlig i forløpet hos disse pasientene. Dette er en viktig tilleggsdiagnose hos pasienter med en mistenkt KOLS-eksaserbasjon (1).

Pneumoni er definert som nyoppstått eller progredierende infiltrat på røntgen thorax og to av følgende kriterier: ekspektorat, hoste, thoraxmerter og temperatur over 38 eller under 36,1 grader Celsius (16). Inflammasjonsmarkører som C-reaktiv protein (CRP) og leukocytter er som oftest forhøyet og understøtter mistanke om pneumoni. Behandling startes på bakgrunn av klinikk, funn på røntgen thorax og biokjemiske prøvesvar. Før oppstart av antibiotikabehandling anbefales mikrobiologisk prøvetakning, særlig blodkultur og ekspektorat til dyrkning. Andre aktuelle prøver er nasofarynxprøve for påvisning av virus

eller atypiske bakterier og urinprøve for pneumokokkantigentest (16). Ved påvist agens kan antibiotikabehandling målrettes og ofte smales inn til mindre resistensdrivende antibiotika.

2.7 CRB-65

CRB-65 er et verktøy som brukes for å vurdere alvorlighetsgraden av en pneumoni. Retningslinjer for behandling av samfunnservvert pneumoni baserer seg på å vurdere alvorlighetsgraden av sykdommen før man velger type behandling. I retningslinjene for antibiotikabehandling på norske sykehus anbefaler man bruk av CRB-65 ved vurdering av en pneumoni (16). Denne skåren har parameterne *forvirring*, *respirasjonsfrekvens*, *blodtrykk* og *alder*, med maksimal skår på 1 poeng for hver (16, 25).

Figur 1 CRB-65

C – Forvirring (confusion)
R – respirasjonsfrekvens ≥ 30
B – blodtrykk < 90 mmHg systolisk eller > 60 mmHg diastolisk
65 – Alder over 65 år

CRB-65 på 0-2 poeng indikerer en mild pneumoni, mens CRB-65 på 3-4 indikerer en alvorlig pneumoni hvor det anbefales sykehusinnleggelse og intravenøs antibiotikabehandling.

2.8 Sepsis og sepsiskriterier

Sepsis defineres som en livstruende organfunksjon forårsaket av en dysregulert vertsrespons på en infeksjon (26). Ubehandlet kan dette forårsake multiorgansvikt og død. Infeksjon og bakteriemi kan over tid utvikle seg til sepsis i alvorlige forløp. Den nyeste definisjonen for sepsis er fra 2016. Her brukes SOFA (Sequential Organ Failure Assessment), for å vurdere om det foreligger infeksjon med organfunksjon- sepsis- og alvorlighetsgrad av denne (26). I SOFA vurderes respirasjon, koagulasjon, leverfunksjon, kardiovaskulær funksjon, sentralnervesystemet og nyrefunksjon. Quick (q) SOFA er en forenklet versjon av SOFA med parameterne respirasjonsfrekvens, systolisk blodtrykk og endret mental status. Ved skår over eller lik 2 øker risikoen for mortalitet. I den forrige definisjonen av sepsis fra 1992 brukes SIRS (systemisk inflammatorisk responssyndrom) som et verktøy for å

identifisere sepsis. SIRS inneholder fire parametere; respirasjonsfrekvens, puls, temperatur og leukocytter (27). Disse parameterne er tilstede hos mange inneliggende pasienter på sykehus, også hos septiske pasienter. Parameterne blir derfor uspesifikke ettersom de kan oppfylles ved enhver infeksjon, og indikerer ikke nødvendigvis sepsis med organpåvirkning (26). I de ikke-reviderte retningslinjene til Helsedirektoratet for antibiotika i sykehus brukes sepsisdefinisjonen fra 1992, hvor sepsis er definert som infeksjon + 2 av 4 SIRS-kriterier oppfylt (16).

Tabell 3 Skåringsverktøy ved sepsis

SIRS	qSOFA
<ul style="list-style-type: none"> • Respirasjonsfrekvens > 20/minutt • Temperatur < 36 eller >38 °C • Puls > 90/minutt • Leukocytter < 4 x 10⁹/L eller > 12 x 10⁹/L 	<ul style="list-style-type: none"> • Respirasjonsfrekvens ≥ 22/minutt • GCS < 15 • Systolisk blodtrykk ≤ 100 mmHg

3 Materiale og metode

3.1 Studieprosessen og studiedesign

Denne studien ble planlagt og startet opp høsten 2019. Studien er en kvalitetssikringsstudie hvor data ble gjennomgått retrospektivt. Det ble laget en tentativ tidsplan, veilederkontrakt ble underskrevet, og det ble søkt til Personvernombudet (PVO) ved UNN for å få tilgang til nødvendig datamateriale. Registreringsskjema til bruk ved gjennomgang av pasientjournaler og datainnsamling ble utarbeidet våren 2020. Datainnsamlingen ble gjennomført fra juni 2020 til februar 2021.

3.2 Studiepopulasjon

Kandidater til denne studien er pasienter som har vært innlagt ved UNN Tromsø på lungemedisinsk- og medisinsk avdeling fra 01.07.19-30.06.20 med en eller flere av følgende ICD-10 diagnosekoder:

- J44.0 Kronisk obstruktiv lungesykdom med akutt infeksjon i nedre luftveier
- J44.1 Kronisk obstruktiv lungesykdom med akutt uspesifisert forverring
- J44.8 Annen spesifisert kronisk obstruktiv lungesykdom
- J44.9 Uspesifisert kronisk obstruktiv lungesykdom

- J15.9 Uspesifisert bakteriell pneumoni
 - Pasientene med denne diagnosekoden er inkludert dersom de har en journalført KOLS-diagnose

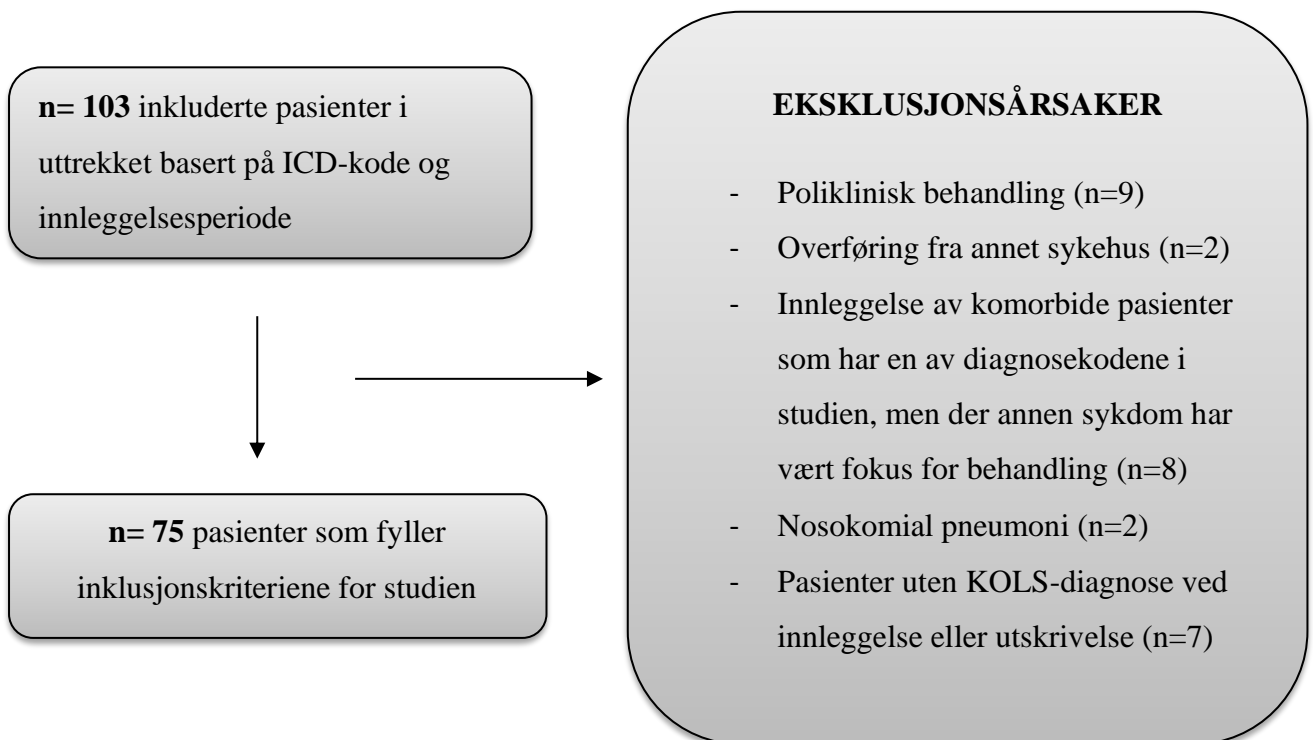
Det var bred dekning på ICD-10 diagnosekodene for å sikre at man får med flest mulig av de aktuelle innleggelsene. Undertegnede gikk gjennom journalene med en medstudent. I det fullstendige uttrekket var det med flere diagnosekoder for å kartlegge pasienter til begge studie. Det ble utarbeidet anonymiserte lister med nummer-id på pasientene fra Norsk pasientregister (NPR) som hadde en av de nevnte diagnosekodene ved utskrivelse.

3.2.1 Inklusjons- og eksklusjonskriterier

Pasienter som ble inkludert, ble utskrevet med en av de nevnte diagnosekodene for obstruktiv lungesykdom. Pasienter med tydelig journalført KOLS, som ble behandlet for en eksaserbasjon uten av dette var kodet som forverring av obstruktiv lungesykdom, ble og inkludert i studien. Pasienter ble ekskludert dersom det var overflytting fra et annet sykehus, en poliklinisk konsultasjon, sykdom som oppsto på sykehuset og dersom det var stor grad av komorbiditet og antibiotikabehandling var rettet mot noe annet enn luftveiene.

Totalt ble 103 pasientjournaler gått igjennom. I løpet av gjennomgangen ble 21 pasienter ekskludert fra studien. 82 pasienter ble inkludert i datasettet som begge studentene tar utgangspunkt i. Etter gjennomgang av inklusjons- og eksklusjonskriterier for denne studien alene, ble totalt 75 pasienter inkludert i studien, som vist i **Figur 2**.

Figur 2 Flytskjema over inklusjon og eksklusjon



3.3 Formelle aspekter

Søknad om datatilgang ble sendt til Personvernombudet (PVO) ved UNN Tromsø. PVO har anbefalt prosjektet, og finner at behandlingen av personopplysningene har hjemmel i Personvernforordningen artikkel 6.1.e), artikkel 9.2h) og artikkel 9.3. Nasjonalt rettsgrunnlag er Pasientjournalloven §6 andre ledd og Helsepersonelloven §26. Det var ikke nødvendig å søke Regional etisk komité for dette prosjektet da det faller inn under kvalitetssikringsarbeid. Data ble lagret på angitte mapper på Helse Nord sin server etter avtale, og aidentifisert før statistisk analyse.

3.4 Registreringsskjema og datainnsamling

Registreringsskjemaet (**Vedlegg 1**) for datainnsamling ble utformet våren 2020, og inneholder kategoriske variabler. Innsamling av data foregikk fra juni 2020 til februar 2021. I tillegg til undertegnede var det en medstudent som gjennomgikk journalene. De 10 første journalene ble gjennomgått i fellesskap, og det ble utformet et flytskjema for å sikre at gjennomgangen ble mest mulig lik. Ved tvil knyttet til informasjon i journalene ble det diskutert oss imellom og begge veiledere ble involvert ved skjønsmessig tvil. Data fra registreringsskjemaene ble overført til REDCap og derfra til statistikkprogrammet SPSS. Det ble ikke registrert sensitive opplysninger fra journalene på disse skjemaene, og kun anonymiserte pasientdata som er brukt. Registreringsskjemaene har vært, og er fortsatt, innelåst og utilgjengelig for andre.

3.5 Variabler og innhentet informasjon

Informasjonen ble hentet fra innkostjournal, journaldokument fra behandlende lege og fra epikrisen. Svar på biokjemiske og mikrobiologiske prøver ble hentet fra laboratoriefunksjonen i DIPS, UNNs elektroniske pasientjournal. Beskrivelse av radiologiske undersøkelser ble hentet fra eget dokument i journal eller fra Sectra, som er dataprogrammet for billedundersøkelser ved sykehuset.

Symptomer ved innkomst, vitale parametre (blodtrykk, puls, respirasjonsfrekvens, oksygenmetning og temperatur), informasjon om KOLS-status, SIRS, qSOFA og CRB-65 og oppstart av antibiotika ble hentet fra innkostjournalen til pasienten. Informasjon om utførte og planlagte mikrobiologiske prøver ble også hentet herfra. Dersom dette ikke var beskrevet ble det undersøkt i laboratorie-funksjonen i DIPS om det forelå prøvesvar, og når prøven ble tatt. Opplysninger om oppstart av antibiotika ble dobbeltsjekket med medikamentkurven til pasienten.

For å kartlegge om antibiotikabehandling ble revurdert ble alle journaldokumenter fra de første 72 timene gått gjennom. Det ble vurdert at det forelå en revurdering dersom det ble journalført et valg om å kontinuere eller endre antibiotika, og om det forelå en begrunnelse for beslutningen. Epikrisen ble brukt til dette formålet dersom pasienten ble skrevet ut i løpet av de første 72 timene. Informasjon om å kontinuere eller endre antibiotika ble også sjekket med medikamentkurven i journalen.

3.6 Nasjonal faglig retningslinje for antibiotika i sykehus

For å vurdere indikasjon for antibiotikabehandling og hvilken type antibiotika som var anbefalt er det tatt utgangspunkt i *Helsedirektoratets nasjonale faglige retningslinje for antibiotika i sykehus* (16). Kapitlene som har vært brukt er Kapittel 2, Sepsis og Kapittel 8, Nedre luftveisinfeksjoner. Sistnevnte ble revidert våren 2020, mens sepsiskapittelet fortsatt er under revisjon. Kopier av disse ble lastet ned og lagret i oktober 2019 for å sikre at vi hadde tilgang til versjonen som var gjeldende innenfor datoene for studieperioden. Det er vurdert at retningslinjene er fulgt dersom et av behandlingsregimene i retningslinjene kan forsvares ut ifra de gitte opplysningene.

3.7 Statistiske metoder og analyser

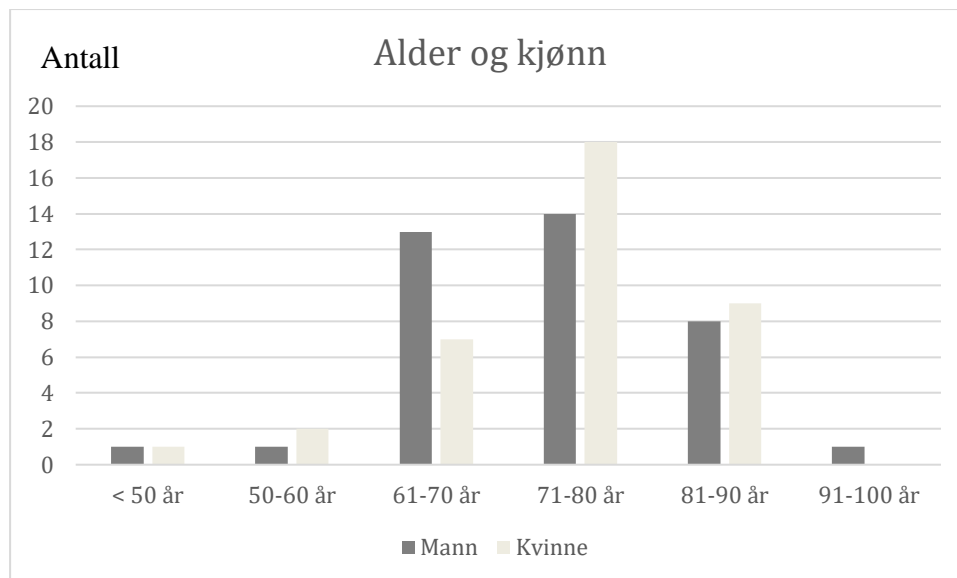
Alle statistiske analyser ble gjort i IBM SPSS Statistics, versjon 27, for Mac OS. Det ble brukt deskriptiv statistikk for å beskrive og illustrere funnene i studien. Det ble brukt kategoriske variabler. Resultater ble angitt som antall (n) og prosentandel (%) i de respektive tabellene. Tabeller og figurer er utformet i Microsoft Word og Microsoft Excel.

4 Resultater

4.1 Studiepopulasjon

Det var 75 inkluderte pasienter i studien. Deltakerne i studien var jevnt fordelt på kjønn. 37 (49,3%) deltakere var kvinner og 38 var menn (50,7%) Det var flest i aldersgruppen 71-80 år (**Figur 3**).

Figur 3 Alder og kjønn



4.2 Diagnosekoder

Av de 75 pasientene hadde 61 av pasientene diagnosekoden J15.9 *Uspesifisert bakteriell pneumoni* som hoved- eller bidiagnose (**Tabell 4**). Derneft kom J44.1 og J44.0, som var dokumentert som hoved- eller bidiagnose hos henholdsvis 33 av 75 og 20 av 75.

Tabell 4 Registrerte diagnosekoder, både som hoved- og bidiagnose

ICD-kode	n
J15.9 Uspesifisert bakteriell pneumoni (i tillegg til KOLS-diagnose)	61
J44.0 Kronisk obstruktiv lungesykdom med akutt infeksjon i nedre luftveier	20
J44.1 Kronisk obstruktiv lungesykdom med akutt uspesifisert forverring	33
J44.8 Annen spesifisert kronisk obstruktiv lungesykdom	1
J44.9 Uspesifisert kronisk obstruktiv lungesykdom	17

Av de 75 pasientene hadde 71 (94,7%) dokumentert KOLS-diagnose ved innleggelse. De 4 (5,3%) pasientene uten KOLS-diagnose ved innleggelse, ble utskrevet med én av de fire diagnosekodene for KOLS, og informasjon i journalen sannsynliggjorde KOLS-diagnosen. De ble derfor inkludert i studien. 53 (70,7%) av de 71 pasientene med dokumentert KOLS ved innleggelse hadde journalført GOLD-gradering (**Tabell 5**). Der GOLD-gradering ikke var dokumentert ble det undersøkt om det var journalført informasjon om mild, moderat eller alvorlig KOLS, ettersom det er de betegnelsene som brukes i Helsedirektoratets retningslinjer for antibiotikabehandling i sykehus, og fordi de også finnes i GOLD-graderingen. Disse er også ført opp i **tabell 5**. Grad av KOLS ble journalført i sammenheng med oppstart av antibiotika hos 11 av de 53 med kjent grad (21,2%).

Tabell 5 Gradering av KOLS

Hvilken grad av KOLS er dokumentert?	n (%)
Mild	1 (1,3)
Moderat	2 (2,7)
Alvorlig	1 (1,3)
Grad 1 (GOLD)	4 (4,0)
Grad 2 (GOLD)	9 (12,0)
Grad 3 (GOLD)	21 (28,0)
Grad 4 (GOLD)	16 (21,3)
Total	53 (70,7)
Mangler data	22 (29,3)
Total	75 (100,0)

4.3 Bruk av skåringsverktøy ved innleggelse

Bruk av skåringsverktøyene SIRS, qSOFA og CRB-65 ble undersøkt. 21 (28,0%) hadde journalført SIRS-skår i journal, 18 (24,0%) qSOFA og 0 (0%) CRB-65. Der skåringsverktøy ikke var dokumentert, ble skår beregnet utfra tilgjengelige opplysninger i innkomstjournalen (**tabell 6**).

29 (38,7%) av pasientene hadde 3 av 4 SIRS-kriterier, 20 (26,7%) hadde 2 av 4 kriterier, 10 (13,3%) hadde 1 av 4, og 1 (2,7%) hadde ikke nok dokumentasjon i journalen til å beregne SIRS-skår. 8 (10,6%) pasienter hadde 2 av 3 qSOFA-kriterier, 42 (62,7%) hadde 1 av 3 kriterier, og 20 (26,7%) hadde 0 av 3 kriterier.

Av totalt 75 pasienter hadde 74 (97,3%) nok informasjon i journalene sine til å beregne CRB-65 skår. Av disse hadde 5 (6,7%) en skår på 3, 19 (25,3%) en skår på 2, 43 (57,3%) en skår på 1 og 7 (9,3%) hadde 0.

Tabell 6 Dokumentasjon av skår på SIRS, qSOFA og CRB-65

Ulike skåringsverktøy i mottak	n (%)
<u>SIRS</u>	
Journalført	21 (28,0)
Ikke journalført	54 (72,0)
0/4 kriterier tilstede	4 (5,3)
1/4 kriterier tilstede	10 (13,3)
2/4 kriterier tilstede	20 (26,7)
3/4 kriterier tilstede	29 (38,7)
4/4 kriterier tilstede	10 (13,3)
Pasienter uten nok opplysninger til å vurdere SIRS	2 (2,7)
<u>qSOFA</u>	
Journalført	18 (24,0)
Ikke journalført	57 (76,0)
0/3 kriterier tilstede	20 (26,7)
1/3 kriterier tilstede	47 (62,7)
2/3 kriterier tilstede	8 (10,6)
3/3 kriterier tilstede	0 (0,0)
<u>CRB-65</u>	
Journalført	0 (0,0)
Ikke journalført	75 (100,0)
0/4 kriterier tilstede	7 (9,3)
1/4 kriterier tilstede	43 (57,3)
2/4 kriterier tilstede	19 (25,3)
3/4 kriterier tilstede	5 (6,7)
4/4 kriterier tilstede	0 (0)
Pasienter uten nok opplysninger til å vurdere CRB-65	1 (1,3)

4.4 Oppstart av antibiotika

I tabell 7 er en oversikt over de ulike typene antibiotika som ble startet opp, antall og prosentandel disse utgjorde. Hos 73 (97,3%) av pasientene ble det startet antibiotikabehandling, og 2 (2,7%) fikk ikke antibiotika. 32 (42,7%) av pasientene fikk benzylpenicillin intravenøst i monoterapi, 10 (13,3%) av pasientene fikk startet opp benzylpenicillin intravenøst i kombinasjon med gentamicin og 13 (17,3%) fikk cefotaksim.

Tabell 7 Antibiotikaregimer ved KOLS-forverring

Hvilken type antibiotika ble startet?	n	%
Benzylpenicillin iv.	32	42,7
Cefotaksim iv	13	17,3
Benzylpenicillin iv + Gentamicin iv	10	13,3
Piperacillin iv	5	6,7
Erytromycin iv	3	4,0
Cefuroksim iv	1	1,3
Ampicillin iv	1	1,3
Amoksicillin po	1	1,3
Andre*	7	9,3
Total	73	97,3
Ingen antibiotika	2	2,7
Total	75	100,0

*I kategorien andre finnes ampicillin i kombinasjon med gentamicin, ampicillin i kombinasjon med metronidazol og gentamicin, ceftazidim, og trimetoprim-sulfametoxazol

4.5 Retningslinjer

Av de 10 pasientene med 4 av 4 SIRS-kriterier fikk 2 benzylpenicillin i monoterapi, 2 fikk benzylpenicillin med tillegg av gentamicin, 2 cefotaksim og 4 fikk andre antibiotika. Av de 29 med 3 av 4 kriterier fikk 13 benzylpenicillin i monoterapi, 7 cefotaksim, 5 benzylpenicillin med tillegg av gentamicin, 1 fikk cefuroksim og de resterende 3 fikk andre behandlinger.

Av de 8 pasientene med 2 av 3 qSOFA-kriterier fikk 3 cefotaksim, 2 benzylpenicillin med gentamicin, 1 benzylpenicillin i monoterapi og 2 andre antibiotika. Blant de 47 pasientene med 1 av 3 kriterier fikk 22 benzylpenicillin i monoterapi, 8 cefotaksim, 5 benzylpenicillin med gentamicin, 3 erytromycin og de resterende 11 fikk andre av de oppgitte antibiotikabehandlingene. Av de 20 pasientene med 0 av 3 kriterier fikk 9 benzylpenicillin i monoterapi, 3 fikk benzylpenicillin med gentamicin, 2 fikk cefotaksim og 6 fikk andre antibiotikabehandlinger.

62 (82,7%) pasienter fikk antibiotika som kan forsvares ut ifra nasjonale retningslinjer (**Tabell 8**). 11 (14,7%) pasienter har fått antibiotika som ikke er i tråd med retningslinjene.

Tabell 8 Oppstart av antibiotika utifra retningslinjer

Er oppstart av antibiotika gjort i tråd med retningslinjer fra Helsedirektoratet?	N	%
Nei	11	14,7
Ja	62	82,7
Total	73	97,3
Ingen antibiotika	2	2,7%
	75	100,0

I 68 (90,7%) av journalene er det dokumentert revurdering av antibiotika. I 63 (84,0%) av tilfellene er det endret antibiotika etter revurdering. 58 (77,3%) er i tråd med retningslinjer eller som følge av påvist agens, mens 5 (6,7%) er ikke i tråd med retningslinjer eller påvist agens. 12 (16,0%) har ikke endret antibiotika og ikke dokumentert hvorfor de eventuelt har valgt å beholde antibiotikabehandlingen, og oppføres derfor som uendret antibiotika (**Tabell 9**).

Tabell 9 Revurdering av antibiotika

Er det dokumentert en revurdering etter 48-72 timer etter oppstart av antibiotika?	N	%
Nei	7	9,3
Ja	68	90,7
Total	75	100,0
<u>Hvis</u> antibiotika er endret, er det i henhold til retningslinjene?		
Nei	5	6,7
Ja	58	77,3
Total	63	84,0
Uendret antibiotika	12	16,0
	75	100,0

4.6 Penicillinallergi

Allergi mot antibiotika finnes journalført hos 15 (20,0%) av pasientene. Penicillinallergi var vanligst og var oppført hos 13 pasienter. En pasient var oppført med type 1 allergi (straksallergi) mot penicillin, resten var registrert som ikke-straksallergi.

5 Diskusjon

Antibiotikabehandling ble satt i gang hos 97,3% ved innleggelse. Valg av type antibiotika kan forsvares ut ifra retningslinjene i 82,7% av tilfellene. Henholdsvis 28%, 24% og 0% hadde journalført SIRS, qSOFA og CRB-65. 42,7% av pasientene fikk benzylpenicillin intravenøst, som er anbefalt empirisk behandling. Cefotaksim (17,3%) og benzylpenicillin i kombinasjon med gentamicin intravenøst. (13,3%) var oftest brukt etter benzylpenicillin. SIRS-skår på over eller lik 2 var tilstede hos 78,7% av pasientene, 10,7% hadde qSOFA på over eller lik 2, og 6,7% hadde CRB-65-skår på over eller lik 3. Det ble journalført revurdering av antibiotika innen 48-72 timer etter oppstart i 90,7% av tilfellene, antibiotika ble endret i 84,0% av tilfellene og 77% var i tråd med retningslinjene. 21,3% av pasientene var oppført med penicillinallergi i sin journal.

5.1 Vurdering av KOLS-stadium i forbindelse med oppstart av antibiotika

I Norge diagnostiseres og behandles KOLS primært hos fastlege. Anbefalingene fra Norsk elektronisk legehåndbok og GOLD sier at det skal gjennomføres en årlig spirometri, samt klinisk undersøkelse og blodprøver (1, 9). Dårlig kommunikasjon mellom datasystemer på sykehus og hos fastlege medfører at spirometriverdier ikke alltid er oppdaterte og kan gi et ufullstendig bilde av aktuelt sykdomsbilde. Hos flere av pasientene var det registrert KOLS-graderinger fra flere år tilbake, og det fantes sjeldent oppdatert informasjon om stadium i henvisningene. At informasjonen ikke finnes i henvisningene kan også forklares med at pasienten ble innlagt fra legevakt der denne informasjonen ikke nødvendigvis er tilgjengelig. Dette gjør det vanskelig å vurdere indikasjon for oppstart av antibiotika ut ifra gradering basert på KOLS-stadium.

Totalt var 71 av de 75 pasientene i studien innlagt med KOLS-diagnose. 74,6% av disse 71 hadde dokumentert grad av KOLS. Spirometri for å vurdere grad av KOLS kan ikke tas i akutfasen. Dersom det ikke finnes oppdaterte opplysninger vil dette bli problematisk om pasienten er på grensen mellom grad 1 og 2, og mellom grad 3 og 4. KOLS ble journalført i sammenheng med oppstart i antibiotikabehandling i 21,2% av tilfellene. Med dette menes det at det var tydelig ut ifra journalen at de hadde tatt grad av KOLS til vurdering før oppstart. Ut ifra dette kan man si at mye tyder på at graderingen av KOLS ikke vektlegges i så stor grad som retningslinjene legger opp til. I de oppdaterte retningslinjene er det et skille ved FEV1 over og under 30%, og det deles derfor inn i to kategorier; mild/moderat og alvorlig (28).

Dette tilrettelegger i større grad for en vurdering basert på symptomer. Funnene i denne studien støtter oppunder denne vurderingen da informasjon om FEV1 og stadium av KOLS er varierende.

5.2 Oppstart av antibiotika ved KOLS-eksaserbasjon

97,3% av pasientene ble satt på antibiotika etter ankomst sykehus. Kun 2 pasienter i denne studien fikk ikke startet opp antibiotika på sykehuset. Som nevnt tidligere viser flere studier fordeler ved å behandle med antibiotika, blant annet reduksjon i risiko for terapivikt og mindre risiko for tilbakefall (18, 20, 21), men det er også viktig å ikke sette i gang unødvendig behandling for å unngå resistensutvikling og unødvendige bivirkninger. Det var lav terskel for oppstart av antibiotika, og det er kanskje vanskeligere å ta et valg om å la være.

I en amerikansk retrospektiv kohortstudie av Rothberg et al. (20) med 84 621 innleggelser fant man at det var 13% reduksjon i terapivikt hos pasienter med KOLS-eksaserbasjon som fikk antibiotika de to første dagene sammenlignet med en gruppe uten antibiotikabehandling og behandling senere enn de to første dagene. 79% av de innlagte pasientene ble satt på antibiotikabehandling. I en amerikansk kohortstudie av Adams et al (18) var det redusert risiko for tilbakefall av eksaserbasjon behandlet utenfor sykehus hos de som fikk antibiotikabehandling sammenlignet med de som ikke fikk antibiotika, uavhengig av alvorlighetsgrad av underliggende sykdommer og alvorlighetsgrad av eksaserbasjon (19% vs. 32%). Quon et al. fant sin oversiktsartikkel (29) sees en 46% reduksjon i terapivikt ved antibiotikabehandling av pasienter med KOLS-eksaserbasjon som ble innlagt på sykehus (29). Den samme studien viste også reduksjon i terapivikt på 46% både hos inneliggende og polikliniske pasienter ved bruk av systemiske kortikosteroider.

Behandling av en KOLS-eksaserbasjon er SABA kombinert med SAMA og kortikosteroider (inhalasjon eller systemisk behandling). Dersom det foreligger mistanke om infeksjon er også antibiotika aktuelt i tillegg (9, 14). Studier har vist at virale luftveisinfeksjoner er vanligste infeksjøs årsak til KOLS-eksaserbasjon (13, 14), og det er derfor sannsynlig at mange pasienter i denne studien ikke hadde en bakteriell infeksjon. Vollenweider et al. poengterte i sin systematiske review-artikkel at resultatene som tydet på positive effekter ved antibiotikabehandling på inneliggende og polikliniske pasienter var noe usikker (21). Quon pekte i sin oversiktsartikkel på at også systemiske kortikosteroider reduserer terapivikt på nivå med det du oppnår ved bruk av antibiotika (29). Ut ifra resultatene i studien kan man spørre seg om det er for stort fokus på antibiotikabehandling kontra kortikosteroider. Flere

studier er nødvendig for å kartlegge dette. I praksis får mange pasienter både steroider og antibiotika, og det kan være vanskelig å vurdere effekten av den enkelte behandling.

Dokumentasjon av purulent ekspektorat og økt hoste var varierende og ofte manglende. Dette er subjektive pasientopplysninger da deres behandler sjeldent kjenner til deres habitualtilstand. 80% hadde journalført hoste og 64% ekspektorat. Ut ifra retningslinjene for antibiotikabehandling ved KOLS og pneumoni kan man argumentere for oppstart av antibiotika ved å vise til at flere oppfyller kriteriene som finnes i de gamle retningslinjene (16). De oppdaterte retningslinjene for antibiotikabehandling av KOLS-eksaserbasjon legger vekt på purulent ekspektorat som et grunnleggende kriterium. Her skriver de at en infeksjøs KOLS-eksaserbasjon er kjennetegnet av; en kombinasjon av økt dyspné, økt ekspektoratvolum og purulent ekspektorat, eller en kombinasjon av purulent ekspektorat plus økt dyspné eller økt ekspektoratvolum (28). Det er også vurdert at dersom kun et av symptomene er til stede er det sjeldent nødvendig med antibiotika. Om dette har en innvirkning på fremtidige forskrivninger gjenstår å se.

5.3 Standardbehandling eller mer bredspektret antibiotika

I retningslinjene fra Helsedirektoratet er benzylpenicillin intravenøst standardbehandling for KOLS-eksaserbasjon. Pasienter som kan bruke et annet antibiotikum, eller tillegg av et annet antibiotikum er pasienter med:

- SIRS-skår over eller lik 2
- CRB-65-skår på 3 eller 4
- Penicillinallergi
- Alternativt regime grunnet behandlingssvikt på standardbehandling eller annen årsak til å unngå fra penicillin
- Påvist agens som krever annen behandling grunnet resistens

(16)

Flertallet (42,7%) fikk standardbehandling, 13,3% fikk gentamicin intravenøst i kombinasjon med benzylpenicillin, 17,3% fikk cefotaksim intravenøst og 16,4% fikk andre antibiotika. Tross at dette er mer bredspektrede valg kan 82,7% begrunnes ut ifra retningslinjene. Valg av antibiotika kan hos noen forsvares ut ifra retningslinjene basert på høy skår på skåringsverktøy, som indikasjon på mer alvorlig sykdom. De færreste har dette begrunnet i

journal, så om dette ligger til grunn for oppstart av mer bredspektret behandling er vanskelig å vurdere. Blant tilfellene som er i strid med retningslinjene er de fleste (70%) ikke begrunnet.

Forskjellen mellom qSOFA og SIRS som skåringsverktøy hos disse pasientene er interessant. I sepsisdefinisjonen fra 1992 er det poengtert at SIRS skal være en respons på infeksjon for at det skal tolkes som sepsis (27). Takypné er svært naturlig ved en KOLS-eksaserbasjon grunnet påvirkning av luftveiene, takykardi kan utløses av SABA eller som respons på takypné. Dette betyr at to av SIRS-kriteriene kan oppnås på grunn av en naturlig respons på KOLS-eksaserbasjon og behandling. Å begrunne oppstart av bredspektret behandling med SIRS-skår kan derfor være problematisk. Det er derfor viktig å vurdere om det er infeksjon eller KOLS-forverring i seg selv som er årsaken til at pasienten oppfyller kriteriene.

SOFA og qSOFA fra den nyeste sepsisdefinisjonen er bedre egnet for å vurdere sepsis med livstruende organfunksjon, og ved økt skår sees økt risiko for mortalitet (26). Av pasientene med qSOFA-skår på henholdsvis 0 og 1 har 16,7% og 10,6% fått benzylpenicillin i kombinasjon med gentamicin intravenøst som blant annet er sepsisbehandling. Med 0-1 av 3 qSOFA-kriterier er det ikke grunnlag for å sette i gang behandling rettet mot sepsis uten annen åpenbar årsak til å mistenke dette. Dersom pasienten ikke oppfyller kriteriene, men det fortsatt foreligger mistanke bør man utrede videre med en fullstendig SOFA-vurdering (26). Dette er ikke dokumentert gjennomført hos noen av pasientene i studien. Hos pasienter med SIRS-skår på 0 og 1 har ingen fått kombinasjonsbehandling med benzylpenicillin og gentamicin, men antallet øker med stigende skår. Pasientene som har fått denne behandlingen, og hvor det er i tråd med retningslinjer, har i de aller fleste tilfeller fått dette begrunnet i vårt skjema med en SIRS-skår lik 2 eller mer. I retningslinjene er det ingen entydig anbefaling om tillegg av gentamicin ved SIRS-skår lik 2 eller mer (16). Det står at dette kan vurderes ved truende organpåvirkning. At 2 kriterier alene er god nok grunn til oppstart med gentamicin er vanskelig å forsvare uten at det foreligger dokumentasjon om organpåvirkning eller annen begrunnelse for antibiotikavalg.

Benzylpenicillin med gentamicin vurderes som nevnt etter retningslinjene på grunn av SIRS-kriterier hos flere. Gentamicin har ingen plass i behandling av en KOLS-eksaserbasjon, og er lagt til på grunn av høy SIRS-skår i de fleste tilfeller. Basert på dagens sepsisdefinisjon er dette ikke grunnlag nok for å sette i gang gentamicin (26). Kun 10,7% av pasientene hadde qSOFA skår på 2, og ingen hadde mer enn 2, mens 38,7% og 13,3% hadde henholdsvis SIRS-skår på 3 og 4. Som nevnt tidligere står det i den gamle definisjonen (27) at SIRS skal være

en respons på infeksjon for at det skal tolkes som sepsis, noe det er vanskelig å argumentere for at det er her basert på det man vet om vertens respons på en KOLS-eksaserbasjon. Dersom det foreligger mistanke om alvorlig KOLS-eksaserbasjon burde det heller brukes anbefalte antibiotika fra retningslinjene for alvorlig eksaserbasjon fremfor tillegg av gentamicin som ikke anbefales ved KOLS-eksaserbasjon. Helsedirektoratet understreker tydelig i det ureviderte kapittelet om sepsis at klinisk skjønn overstyrer en SIRS-skår (16). Ved kun 2 av 4 SIRS-kriterier bør man vurdere nøye om det er indikasjon for sepsisbehandling, og klinisk skjønn bør ha en sentral rolle i denne beslutningen for å unngå å behandle for bredspektret med mindre det er nødvendig. Om verktøyene som brukes gjør at det blir mindre plass for klinisk skjønn er vanskelig å si, men som retningslinjene beskriver bør det tas med i vurderingen. Dette gjelder særlig om man benytter seg av SIRS-kriterier for å vurdere situasjoner som dette, da man bør ta stilling til årsak bak oppfylte kriterier.

I studien til Haydar et al. beregnes positiv prediktiv verdi og negativ prediktiv verdi for SIRS og qSOFA til henholdsvis 11,2 og 17,2, og 90,9 og 97,6. Dette viser at qSOFA har høyere spesifisitet sammenlignet med SIRS og lavere sensitivitet (30). SIRS fanger dermed opp flere pasienter enn qSOFA, særlig i en akutsituasjon som det var fokusert på i denne studien. På en side er det bra at pasienter med reell sepsis fanges opp, men i denne konteksten vil det fanges opp langt flere enn nødvendig, ettersom flere faktorer ved en KOLS-eksaserbasjon fører til oppfylte SIRS-kriterier. Med bakgrunn i dette vil flere pasienter vurderes for sepsisbehandling enn det antallet som reelt ville trengt det. Dette kan være en av årsakene til at det behandles noe mer bredspektret enn nødvendig.

Oppstart av cefuroksim vurderes som i tråd med retningslinjer hos de det gjelder grunnet «ikke-straksallergi» for penicillin. Cefotaksim har derimot ulike begrunnelser i journalene, blant annet «god effekt etter oppstart prehospitalt», «forsøkt penicillin for en tid tilbake uten effekt» og «bedre dekning ettersom fokus er noe usikkert». Noen tilfeller med cefotaksim kan forsvares med at CRB-65-skår er 3, dette er derimot ikke dokumentert i journal, så om det har blitt tatt hensyn til er usikkert.

5.3.1 Penicillinallergi

13 pasienter i studien var oppført med en type penicillinallergi. I flere tilfeller finnes ingen dokumentasjon på en hendelse med allergisk reaksjon, kun oppføringen, mens noen dokumenterer tydelig hudreaksjon, urtikaria og anafylaksi. Magesmerter er også dokumentert hyppig som et symptom etter bruk av penicillin, selv om det ikke er allergisk betinget i den

forstand. Hos noen av pasientene er penicillin oppført som CAVE på bakgrunn av en reaksjon med magesmerter. Dette er misvisende, og fører til unødvendig bruk av annen antibiotika enn empirisk behandling.

Det er sannsynlig at flere av disse pasientene ikke har reell penicillinallergi. Rundt 10-15% av pasienter som legges inn på sykehus rapporterer penicillinallergi (31). Flere studier understøtter at en andel av disse ikke er allergiske, eller at allergien kan avta over tid og de kan trygt motta penicillin (31, 32). Under 5% av de som er oppført med penicillinallergi har en IgE-mediert allergi, straksallergi, mot penicillin, og det er denne type som forårsaker anafylaksi (33, 34). Denne typen allergi kan også avta over tid, og rundt 80% av de med reell straksallergi blir tolerante over tid (34). Eksponering for penicillin for de med allergi kan gi blant annet makulopapuløst utslett, urtikaria, angioødem, kløe og anafylaksi (33). Dette kan forekomme på nytt ved reeksposisjon for penicillin, men det gjør ikke alltid det.

På grunn av penicillinallergi vil denne gruppen få annen antibiotika, og mulig mer bredspektret antibiotika, og dette vil kunne medføre økende antibiotikaresistens. Samtidig skal det vises forsiktighet da det kan forekomme medikamentindusert anafylaksi. Behandling med alternativer til penicillin kan bidra til å øke antall innleggelsesdøgn, og de blir ofte behandlet med antibiotika som er mer resistensdrivende og som har økt risiko for bivirkninger inkludert *Clostridium difficile*-kolitt (31).

5.4 Revurdering og endring av antibiotika

15,1% av pasientene fikk empirisk antibiotikabehandling som ikke var i tråd med retningslinjene ved innleggelse. I 90,7% av tilfellene ble det dokumentert revurdering, og 77% har endret antibiotika og samtidig fulgt retningslinjene ved endring av antibiotika. Det er ikke ført statistikk over hvilken type det ble endret til. De fleste fikk mer smalspektret behandling etter noen dager, og overgang til per os istedenfor intravenøs behandling. Det er svært positivt at så mange hadde dokumentert antibiotika-revurdering, og at revurderingen ofte førte til mer smalspektret og per oral behandling.

Mange av pasientene fikk kun en dose gentamicin initialt, og deretter benzylpenicillin intravenøst i monoterapi. Det er sjeldent begrunnet nøyaktig hvilke vurderinger som ligger bak å starte bredspektret, men det kan tenkes at det i noen tilfeller kan være tvil om fokus for infeksjon, eller usikkerhet rundt alvorlighetsgrad av sykdom. Basert på skårene, blodprøvene

og videre journaldokumenter oppfattes de færreste av pasientene som septiske, og ikke alvorlig påvirket av sin eksaserbasjon.

5.5 Styrker og svakheter

Denne studien inkluderer alle innleggelser av de gitte diagnosekodene fra 01.07.19-30.06.20. En svakhet ved studien er pasientantallet. Med et større antall kan resultatene være mer overførbare til den generelle gruppen. Det er gjort retrospektiv gjennomgang av pasientjournaler, noe som gjør oss avhengige av informasjonen som er dokumentert av behandlere, og vi får ikke sett klinikken opp imot det som blir skrevet i journalen. Det er enklere å hente inn data til en retrospektiv studie, men det medfører også risiko for ufullstendige eller manglende data.

I både qSOFA og CRB-65 vurderes mental status. Dette kan være vanskelig å hente ut fra journal retrospektivt. I mange av tilfellene er det godt dokumentert ved beskrivelse, men i andre tilfeller er det mer vag informasjon, eller kun Glasgow Coma Scale (GCS) som ikke er så godt egnet til dette formålet. Dette kan være en potensiell feilkilde, og det kan ha resultert i at noen av pasientene skulle hatt en høyere skår på disse skåringssystemene. Dette er i tillegg en pasientgruppe med høy alder, og forvirring i forbindelse med infeksjon og mulig kognitiv svikt kan være vanskelig å skille i denne typen situasjon.

Covid-19-pandemien har hatt innvirkning på antall og type innleggelser på sykehus i studieperioden. For denne pasientgruppen medførte det isolasjon på grunn av luftveisplager som et symptom ved ankomst til sykehus dersom de hadde uavklart covid-19-status. De ble testet for SARS-CoV-2 (viruset som forårsaker Covid-19), og fikk i de fleste tilfeller startet empirisk antibiotika i påvente av prøvesvar.

Vi har vært to studenter som har gjennomgått materiale, og menneskelige feil og diskrepans i gjennomgangen er mulig. Dette ble forsøkt forhindret ved å utarbeide en felles gjennomgangsmetode, og ved å gå gjennom de første journalene sammen. Samtidig har det vært nyttig å ha en å diskutere funn og vurderinger med underveis. En styrke ved studien er at de aller fleste innleggelsene er på lungemedisinsk avdeling. Det er i stor grad de samme rutinene som følges, hvilket styrker sammenhengene som sees.

Dokumentasjon i pasientjournalene har vært av varierende kvalitet, og det er ikke alltid at en endring eller en vurdering journalføres samme dag. Det har i noen tilfeller vært vanskelig å vite når ulike vurderinger og beslutninger har blitt tatt. I flere tilfeller er det mangelfull

begrunnelse for oppstart av antibiotika, og det dokumenteres sjeldent hva som er tentativ diagnose eller mulige differensialdiagnoser.

81,3% av pasientene hadde J15.9 Uspesifisert bakteriell pneumoni som hoved- eller bidiagnose. Flere av pasientene har flere av diagnosekodene sammen, noen har kun en av dem. Det er i stor grad observert ulik praksis i forbindelse med kodingen på epikrisene. Dette kan også ha ført til at noen pasienter ikke har blitt fanget opp.

6 Konklusjon

Vurdering av mulig bakteriell årsak til KOLS-eksaserbasjon og antibiotikabehandling kan være utfordrende. I denne studien ble tilgjengelige verktøy og retningslinjer ikke dokumentert brukt like mye som retningslinjene legger opp til. Grad av KOLS ble lite hensyn til. Det var god dokumentasjon på om det forelå KOLS eller ikke, men utover dette er det vanskelig å ta hensyn til grad da oppdatert informasjon ofte ikke var tilgjengelig. Dette understreker at symptomer og klinikk er det viktigste å ta hensyn til, og blant annet purulent ekspektorat er mer vektlagt i de oppdaterte retningslinjene.

I denne studien fikk 97,3% av pasientene startet opp antibiotika etter ankomst til sykehuset. Ut ifra daværende retningslinjer var det indikasjon for å starte opp antibiotika i flertallet av innleggelsene, basert på målte kliniske parametere. Det ble det gjort en revurdering i over 9/10 tilfeller, hvilket er positivt. Der antibiotika ble endret etter revurdering var nesten samtlige av endringene i tråd med retningslinjene. I denne studien er det vist at flertallet begynner med standardbehandling, men at det fremdeles er en andel som får bredspektret antibiotika uten dokumentert begrunnelse. Det positive er at det i en stor andel av tilfellene revurderes, og at bredspektret behandling ikke kontinueres med mindre det er nødvendig. Det kan være et poeng å spørre seg om antibiotika er nødvendig i alle tilfellene, eller om noen av disse kunne klart seg fint uten. Det er viktig å nevne at det er fordeler og ulemper ved å behandle med antibiotika, og at en beslutning om oppstart bør overveies nøye, særlig om det er oppstart av antibiotika som ikke er i tråd med retningslinjene.

Det må understrekes at denne studien kun har pasienter som har blitt henvist fra en instans som fastlege eller legevakt, eller har kommet med ambulanse. De vil derfor ikke gi et fullstendig bilde av alle KOLS-eksaserbasjoner. Man antar at en viss andel av KOLS-eksaserbasjoner, særlig de milde, behandles i primærhelsetjenesten. Så selv om andelen som får startet opp antibiotika er stor så utgjør ikke disse hele pasientgruppen.

Jeg tror at ved å vri fokuset mot purulent ekspektorat som hovedsymptom, slik de har gjort i de reviderte retningslinjene, vil man kunne selektere ut de tilfellene der det er helt nødvendig med antibiotikabehandling, samt avvente hos de mer tvilsomme tilfellene. SIRS er ikke et gunstig verktøy i denne sammenheng for å avgjøre om det foreligger indikasjon for mer bredspektret-behandling. For å vurdere alvorlig sykdom og indikasjon for mer bredspektret behandling er verktøy som qSOFA og CRB-65 mer spesifikke og egnet for denne problemstillingen. Et annet punkt å nevne er viktigheten av begrunnelse for valg av annet behandlingsregime. Flere av behandlingene med bredspektret antibiotika kan ha vært fornuftige, men dette er vanskelig å si når det ikke journalføres. I tillegg er det viktig å vurdere om journalført CAVE mot penicillin er reelt, eller om pasienten faktisk tåler penicillinbehandling. Med dette håper jeg studien kan bidra til økt fokus rundt rett antibiotikabehandling av KOLS-eksaserbasjoner i fremtiden.

Referanseliste

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: 2020 Report [cited 2021 09.02.21]. Available from: <https://goldcopd.org/gold-reports/>.
2. Birkeland. KI, Gullestad. L, Aabakken L. Indremedisin: Fagbokforlaget; 2017.
3. Løkke A, Lange P, Scharling H, Fabricius P, Vestbo J. Developing COPD: a 25 year follow up study of the general population. *Thorax*. 2006;61(11):935-9.
4. Thomsen M, Nordestgaard BG, Vestbo J, Lange P. Characteristics and outcomes of chronic obstructive pulmonary disease in never smokers in Denmark: a prospective population study. *Lancet Respir Med*. 2013;1(7):543-50.
5. Celli BR, Thomas NE, Anderson JA, Ferguson GT, Jenkins CR, Jones PW, et al. Effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in chronic obstructive pulmonary disease: results from the TORCH study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178(4):332-8.
6. Rennard SI. COPD: overview of definitions, epidemiology, and factors influencing its development. *Chest*. 1998;113(4 Suppl):235s-41s.
7. Hogg JC. Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*. 2004;364(9435):709-21.
8. Mejza F, Gnatiuc L, Buist AS, Vollmer WM, Lamprecht B, Obaseki DO, et al. Prevalence and burden of chronic bronchitis symptoms: results from the BOLD study. *Eur Respir J*. 2017;50(5).
9. Melbye H. Kols: Norsk Elektronisk Legehåndbok; 2019 [Available from: <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/lunger/tilstander-og-sykdommer/obstruktive-sykdommer/kols/>].
10. Karner C, Chong J, Poole P. Tiotropium versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012(7):Cd009285.
11. Stoller J. COPD exacerbations: Clinical manifestations and evaluation. In: Barnes P, editor. UpToDate. UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on February 2021).
12. Sethi S, Murphy T. Management of infection in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. In: Sexton D, editor. UpToDate. UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on February 2021).
13. Sethi S, Murphy TF. Infection in the pathogenesis and course of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2008;359(22):2355-65.
14. Rochester CL, Martinello RA. Acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: BMJ Best Practice; 2021 [Available from: <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-us/8/pdf/8/Acute%20exacerbation%20of%20chronic%20obstructive%20pulmonary%20disease.pdf>].
15. Greenberg SB, Allen M, Wilson J, Atmar RL. Respiratory viral infections in adults with and without chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(1):167-73.
16. Helsedirektoratet. Antibiotika i sykehus 2019 [Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/antibiotika-i-sykehus>].
17. Ram FS, Rodriguez-Roisin R, Granados-Navarrete A, Garcia-Aymerich J, Barnes NC. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006(2):Cd004403.

18. Adams SG, Melo J, Luther M, Anzueto A. Antibiotics are associated with lower relapse rates in outpatients with acute exacerbations of COPD. *Chest*. 2000;117(5):1345-52.
19. Stoller JK. Clinical practice. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2002;346(13):988-94.
20. Rothberg MB, Pekow PS, Lahti M, Brody O, Skiest DJ, Lindenauer PK. Antibiotic therapy and treatment failure in patients hospitalized for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Jama*. 2010;303(20):2035-42.
21. Vollenweider DJ, Jarrett H, Steurer-Stey CA, Garcia-Aymerich J, Puhan MA. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;12:Cd010257.
22. NORM/NORM-Vet. 2018 .Usage of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in Norway. Tromsø/Oslo 2019. Report No.: ISSN: 1502-2307 (print) / 1890-9965 (electronic).
23. Simonsen GS. [Surveillance and prevalence of antimicrobial resistance in Norway]. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2009;129(7):623-7.
24. Løge I. Lungebetennelse: Norsk Elektronisk Legehåndbok; 2019 [Available from: <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/lunger/tilstander-og-sykdommer/infeksjoner/lungebetennelse/>].
25. Høgli JU, Garcia BH, Skjold F, Skogen V, Småbrekke L. An audit and feedback intervention study increased adherence to antibiotic prescribing guidelines at a Norwegian hospital. *BMC Infect Dis*. 2016;16:96.
26. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *Jama*. 2016;315(8):801-10.
27. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*. 1992;101(6):1644-55.
28. Helsedirektoratet. Antibiotika i sykehus 2021 [Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/antibiotika-i-sykehus>].
29. Quon BS, Gan WQ, Sin DD. Contemporary management of acute exacerbations of COPD: a systematic review and metaanalysis. *Chest*. 2008;133(3):756-66.
30. Haydar S, Spanier M, Weems P, Wood S, Strout T. Comparison of QSOFA score and SIRS criteria as screening mechanisms for emergency department sepsis. *Am J Emerg Med*. 2017;35(11):1730-3.
31. Macy E, Contreras R. Health care use and serious infection prevalence associated with penicillin "allergy" in hospitalized patients: A cohort study. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(3):790-6.
32. Park M, Markus P, Matesic D, Li JT. Safety and effectiveness of a preoperative allergy clinic in decreasing vancomycin use in patients with a history of penicillin allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006;97(5):681-7.
33. Shenoy ES, Macy E, Rowe T, Blumenthal KG. Evaluation and Management of Penicillin Allergy: A Review. *Jama*. 2019;321(2):188-99.
34. Trubiano JA, Adkinson NF, Phillips EJ. Penicillin Allergy Is Not Necessarily Forever. *Jama*. 2017;318(1):82-3.

Vedlegg

Vedlegg 1, Registreringsskjema

NPR:

Registreringsskjema

Personalia

Mann Kvinne Alder: _____

ICD-kode

- J18.9 Uspesifisert pneumoni
- J18.0 Bronkopneumoni uspesifisert mikroorganisme
- J18.1 Lobær pneumoni, uspesifisert mikroorganisme
- J12.9 Uspesifisert viruspneumoni
- J15.9 Uspesifisert bakteriell pneumoni
- J14 Pneumoni som skyldes haemophilus influenzae
- J13 Pneumoni som skyldes Streptococcus pneumoniae
- A40.3 Sepsis som skyldes Streptococcus pneumoniae
- A41.3 Sepsis som skyldes Haemophilus influenzae
- J44.0 Kronisk obstruktiv lungesykdom med akutt infeksjon i nedre luftveier
- J44.1 Kronisk obstruktiv lungesykdom med akutt uspesifisert forverring
- J44.8 Annen spesifisert kronisk obstruktiv lungesykdom
- J44.9 Uspesifisert kronisk obstruktiv lungesykdom
- J15.7 Pneumoni som skyldes Mykoplasma pneumoniae
- J15.0 Pneumoni som skyldes Klebsiella pneumoniae

Prehospital behandling

1. Har pasienten fått antibiotika prehospitalt? JA NEI
 - Hvis JA: Hvilken type antibiotika har de fått? _____

Kriterier for pneumoni:

Progredierende infiltrat på røntgen pluss minst to andre kriterier: hoste, ekspektorat, thoraxmerter og temperatur > 38°C eller < 36,1°C

Kriterier	JA	NEI
Funn på røntgen thorax etter definisjon		
Hoste		
Ekspektorat		
Thoraxmerter		
Temperatur > 38°C eller < 36,1°C		
Diagnose bekreftet:		

NPR:

Journalført skåring i mottak

Skår:	JA	NEI	Skår
SIRS			
qSOFA			
CRB65			
Kommentar:			

Diagnostiske prøver og funn (om relevant)

Tester	JA	NEI	Funn
Røntgen thorax			
Blodkultur			
Nasopharynx			
Dyrkning ekspektorat			
Pulsoksymetri			
Leukocytter			
CRP			
Temperatur			
Pneumokokkantigen i urin			

Kols

1. Har pasienten KOLS?
JA NEI
2. Er det dokumentert grad av KOLS?
JA NEI
 - Hvis JA: Hvilken grad er dokumentert? Mild Moderat Alvorlig
 - Eventuelt GOLD-kriterier: Grad I Grad II Grad III Grad IV
3. Er grad av KOLS journalført i sammenheng med vurdering av antibiotikabehandling?
JA NEI

Antibiotika intrahospitalt

1. Har pasienten fått startet antibiotika etter ankomst til sykehus? JA NEI
 - Hvis JA – hvilken type antibiotika er satt i gang?

Antibiotika	JA (X)	Kommentar:
Benzylpenicillin iv.		
Fenoksymetylpencillin po		
Amoksicillin po		
Benzylpenicillin iv + Gentamycin iv		
Benzylpenicillin iv + Erytromycin iv		
Erytromycin iv		
Klindamycin iv		
Cefuroksim iv		
Cefotaksim iv		
Ampicillin iv		
Ciprofloksacin iv		
Doksycylin iv		
Azitromycin iv		
Levofloksacin iv		
Andre:		

NPR:

2. CAVE:

3. Er oppstart av antibiotika gjort i tråd med veileder? JA NEI

- Hvis NEI: Er dette begrunnet i journal? JA NEI

Kommentar:

Revurdering etter 48-72 timer


1. Er det journalført en revurdering etter 48-72 timer etter oppstart av antibiotika? JA NEI

- Hvis NEI: Er det endret antibiotika på kurven uten begrunnelse? JA NEI

2. Hvis antibiotika er endret, er det i henhold til veileder? JA NEI

Kommentarer:

Vedlegg 2, Grade-skjemaer

Referanse: Haydar S, Spanier M, Weems P, Wood S, Strout T. Comparison of QSOFA score and SIRS criteria as screening mechanisms for emergency department sepsis. Am J Emerg Med. 2017;35(11):1730-3.			Studiedesign: Retrospektiv kohortestudie
			Grade - kvalitet Middels 
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste
<p>Å vurdere sensitiviteten til qSOFA-skåringen, samt vurdere tiden det tar å vurdere kriteriene i mottak, tid før innleggelse, og tid før utskrivelse.</p> <p>Konklusjon qSOFA er et nyttig verktøy for å identifisere pasienter med sepsis med økt risiko for mortalitet, mens er ikke fullstendig egnet som et screening-verktøy for sepsis i akuttmottak på grunn av lav sensitivitet sammenlignet med SIRS.</p> <p>Land USA</p> <p>Ar data innsamling 1. Januar 2006 til og med 31. desember 2007. Samlet inn fra 413 foretak som tar imot akuttpasienter.</p>	<p>Populasjon: Hentet ut 200 voksne pasienter med dokumentert sepsis fra Medicare og Meicaid systemet med tilfeldig nummergenerering. Pasientene skal ha blitt behandlet med antibiotika for mistenkt infeksjon, innlagt på sykehus og utskrevet med en «Center for Medicare Services Diagnosis Related Grouping» for sepsis i løpet av perioden fra september 2014 til september 2015.</p> <p>n = 199, 1 pas ekskludert grunnet overføring fra et annet sykehus.</p> <p>Viktige konfunderende faktorer - Ingen oppgitte</p> <p>Statistiske metoder: 95% konfidensintervall, deskriptiv statistikk, Cohen's kappa statistics. Sensitivitet, spesifisitet, negativ og positiv prediktiv verdi.</p>	<p>Hovedfunn 188 (94,5%) av pasientene oppfylte SIRS-kriteriene i akuttmottaket, 116 (58,3%) oppfylte qSOFA-kriteriene. 22 av pasientene døde på sykehuset, og 19 av disse oppfylte både SIRS og qSOFA-kriteriene.</p> <p>(95% CI)</p> <ul style="list-style-type: none"> Sensitivitet: SIRS = 95,5 (75,1-99,8), qSOFA = 90,9 (69,4-98,4) Spesifisitet: SIRS = 5,6 (2,9-10,4), qSOFA = 45,8 (38,3-53,4) NPV: SIRS=90,9 (57,1-99,5), qSOFA = 97,6 (90,8-99,6) PPV: SIRS = 11,2 (7,2-16,8), qSOFA = 17,2 (11,1-25,6) <p>Bifunn</p> <ul style="list-style-type: none"> Gjennomsnittstid for å dokumentere SIRS-kriterier etter ankomst var 47,1 minutter og for qSOFA var dette 84,0 minutter. Gjennomsnittstiden for å få positiv SIRS og qSOFA-kriterer var henholdsvis 12 minutter og 29 minutter. 	<p>Sjekkliste:</p> <ul style="list-style-type: none"> Formålet klart formulert? Ja Er gruppene rekruttert fra samme populasjon/befolkningsgruppe? (seleksjons bias) Ja Var gruppene sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? (seleksjons bias)* Ja. Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/populasjon? Ja, pasienter med en sepsisdiagnose innenfor et visst tidsrom. Ble eksposisjon og utfall målt likt og pålitelig (validert) i de to gruppene? Ja. Er den som vurderte resultatene (endepunkt-ene) blindet for gruppetilhørighet? Nei Var studien prospektiv? Nei Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp? (Attrition bias/follow-up-bias) Ja Er det utført frafallanalyser? (Eval. attrition bias) Ja Var oppfølgingstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall? Ja Er det tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/ gjennomføring/analyser? Nei Tror du på resultatene? Ja Kan resultatene overføres til den generelle befolkningen? Ja Annen litteratur som styrker/svekker resultatene? Ja Hva betyr resultatene for endring av praksis? Funnene poengterer viktigheten av å benytte seg av flere parametre når det vurderes en sepsisdiagnose og behandling. SOFA, qSOFA og SIRS utfyller hverandre. <p>Hva diskuterer forfatterne som:</p> <ul style="list-style-type: none"> Styrke: Hentet ut et tilfeldig utvalg pasienter fra tidsrommet ved å bruke nummergenerering. Tydelige inklusjons- og eksklusjonskriterier. Svakhet: Retrospektiv studie, vanskelig å hente inn korrekt informasjon om mental status på qSOFA da det ikke finnes en standardisert måte å vurdere dette på, selvom det blant mange blir mer og mer vanlig å bruke GCS. Ved sykehuset som er brukt har de en aggressiv fremgangsmåte for å tidlig identifisere sepsis og begynne behandling, for å unngå endeorganskade. Dette er nevnt som et punkt som kan ha påvirket forskjellene som nevnes i studien.

Referanse: Celli BR, Thomas NE, Anderson JA, Ferguson GT, Jenkins CR, Jones PW, et al. Effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in chronic obstructive pulmonary disease: results from the TORCH study. Am J Respir Crit Care Med. 2008;178(4):332-8.			Studiedesign: RCT
			Grade - kvalitet
			Middels ⊕⊕⊕
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste
Å undersøke behandlingsmuligheter ved KOLS, og sammenligne Salmeterol 50 mikrog kombinert med fluticasone propionate 500 mikrog, enten som komponent alene eller som placebo, og se hvilken effekt det hadde på FEV1.	Rekruttering deltakere Deltakere ble hentet fra TORCH-studien, som er en multi-center, randomisert, dobbelblindet, parallellgruppe, placebokontrollert studie. 6112 deltakere ble fordelt i studien. Spirometri ble målt hver 24 uke i 3 år. Salmeterol/fluticasone n=1533 Salmeterol n= 1521 Fluticasone n=1534 Placebo n=1524	Hovedfunn 26 539 «on-treatment» observasjoner. Den justerte raten for fall i FEV1 var 55ml/år for de som fikk placebo, 42 ml/år for Salmeterol, 42 ml/år for Fluticasone propionate og 39ml/år for Salmeterol + fluticasone propionate. Bifunn – andre viktige endepunkter FEV1 falt fortere hos pasienter som fremdeles røykte og hos pasienter med høyere BMI. Hos alle pasientgrupper som fikk behandling i studien var frekvensen av eksaserbasjoner mindre.	Sjekkliste: <ul style="list-style-type: none"> • Er formålet klart formulert? Ja • Hvem er inkludert/ekskludert? (seleksjon/generaliserbarhet) Se inklusjon og eksklusjonskriterier. • Var gruppene like ved starten? (seleksjon?, har randomiseringen fungert?) Ja • Randomiseringsprosedyre? Dobbeltblindet, parallellgruppe, placebokontrollert • Ble deltakere/studiepersonell blindet mht gruppetilhørighet? Ja. • Ble gruppene behandlet likt utover «intervensjonen»? Ja • Primære endepunktet – validert? Ja • Ble deltakerne gjort rede for på slutten av studien? Ja • Hva er resultatene? Presisjon? Mindre fall i FEV1 med kombinasjon av de to preparatene og ved å bruke de hver for seg. • Kan resultatene overføres til praksis? Ja • Ble alle utfallsmål vurdert? Ja • Er fordelene verdt ulemper/kostnader? Ja Hva diskuterer forfatterne som: -styrke: Stort utvalg, andre studier som støtter funnene, randomiseringsprosedyre, stort utvalg. -svakheter: Flere pasienter som ikke fullførte studien. Ofte frafall i placebogruppen. Tallene som er brukt i denne artikkelen er brukt for å se på FEV1, men dette var ikke hovedutfallet som skulle undersøkes i den opprinnelige TORCH-studien.
Konklusjon Farmakoterapi med Salmeterol pluss Fluticasone propionate, eller komponentene i det bidrar til å redusere fallet i FEV1 hos pasienter med moderat til alvorlig KOLS, samt senker sykdomsprogresjonen noe.	Inklusjons-/eksklusjonskriterier I: 40-80 år K/M, røykehistorie, FEV1 kriterier for KOLS. E: Astma eller andre luftveissykdommer, annen radiologisk diagnose enn KOLS, kirurgi i lungene, LTOT, langtids kortikosteroid behandling. Utfall (outcome) validering (for eks. diagnose) Fall i FEV1 post-bronkodilator. Viktige konfunderende faktorer Statistiske metoder Koeffisient modeller, regresjonsanalyse, ANCOVA		
Land			
Data hentet fra flere land.			
År data innsamling			
2000-2006			

Referanse: Rothberg MB, Pekow PS, Lahti M, Brody O, Skiest DJ, Lindenauer PK. Antibiotic therapy and treatment failure in patients hospitalized for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. <i>Jama</i> . 2010;303(20):2035-42.			Studiedesign: Retrospektiv kohortestudie
Grade - kvalitet			Middels
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste
<p>Å sammenligne resultater hos pasienter med KOLS-eksaserbasjon som ble behandlet med antibiotika de 2 første dagene med pasienter som ble behandlet senere eller ikke i det hele tatt. Dette for å vurdere antibiotikabruk sin plass i behandling av KOLS-eksaserbasjoner.</p> <p>Konklusjon</p> <p>Tidlig igangsetting av antibiotika viste forbedrede resultater hos pasienter som ble innlagt i sykehus for behandling av akutt KOLS-eksaserbasjon uavhengig av risikoen for behandlingssvikt.</p> <p>Land</p> <p>United States of America</p> <p>Ar data innsamling</p> <p>1. Januar 2006 til og med 31. desember 2007. Samlet inn fra 413 foretak som tar imot akutt pasienter.</p>	<p>Populasjon:</p> <p>Pasienter som ble inkludert i studien hadde en hoveddiagnose som var «<i>Acute exacerbation of COPD</i>» eller «<i>Emphysema</i>» eller en hoveddiagnose med «<i>Respiratory failure</i>» kombinert med «<i>COPD with acute exacerbation</i>» eller «<i>Emphysema</i>». For å unngå blande med usikre astmadiagnoser ble de gjort et cut-off til 40 år og eldre. I tillegg ble de med andre infeksjoner som pneumoni og cellulitt ekskludert da de hadde annen indikasjon for antibiotika, og de som var innlagt kortere enn 2 dager, og de som nylig hadde vært innlagt med lungeemboli eller pneumothorax.</p> <p>Kohorter:</p> <p>Pasientene som fikk intervensjonen, antibiotika, de 2 første dagene, og pasientene som ikke fikk antibiotika i det hele tatt eller som fikk det etter de 2 første dagene.</p> <p>Hoved utfall:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 79% fikk antibiotika innen de to første dagene. - Antibiotikabehandlede hadde mindre risiko for å trenge mekanisk ventilasjon, lavere inneliggende mortalitet, og lavere insidens for behandlingssvikt. <p>Viktige konfunderende faktorer</p> <p>Pasientene som ble behandlet var i hovedsak yngre, hadde mindre komorbiditet, hvite i hudfarge, og færre innleggelser de siste årene.</p> <p>Statistiske metoder:</p> <p>X2-test for kategoriske variabler, z-test eller Kruskal Wallis test for kontinuerlige variabler. Deskriptiv statistikk.</p>	<p>Hovedfunn</p> <p>Av 213 917 innleggelser ble 84 621 inkludert. 79% av innleggelserne fikk antibiotikabehandling de første to dagene. Av de ikke-behandlede fikk 6% antibiotika ilt innleggelsen, men etter de to første dagene. Behandlede pasienter var ofte yngre, var mer sannsynlig til å ha forsikring, og var hvite i huden. De hadde i tillegg mindre komorbiditet og færre innleggelser de siste 12 mnd. Pasienter som ble behandlet hadde en OR for terapissvikt på 0,82 (0,78-0,87) sammenlignet med ubehandlede pasienter.</p> <p>Bifunn</p> <p>Antibiotika-behandlede pasienter hadde færre allergiske reaksjoner (0,13% vs 0,20%), men høyere insidens for reinnleggelse med <i>C. Difficile</i> diaré (0,19% vs 0,09%). Pasienter med og uten behandling hadde lignende varighet på innleggelsen. De behandlede hadde større sannsynlighet for å være hvite i huden, fra landlige sykehus, større sannsynlighet for å være forsikret, hadde mer hjertesvikt, diabetes og nyresvikt, og fikk mer SABA, steroider, morfin og LOOP-diuretika. De fleste av disse forskjellene var signifikante.</p>	<p>Sjekkliste:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Formålet klart formulert? JA • Er gruppene rekruttert fra samme populasjon/befolkningsgruppe? (seleksjons bias) JA • Var gruppene sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? (seleksjons bias)* Ja, på grunn av et stort utvalg og flere forskjellige sykehus og områder. • Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/populasjon? Ja, pasienter med KOLS • Ble eksposisjon og utfall målt likt og pålitelig (validert) i de to gruppene? Ja. • Er den som vurderte resultatene (endepunkt- ene) blindet for gruppetilhørighet? Nei • Var studien prospektiv? Nei • Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp? (Attrition bias/follow-up-bias) Ja • Var oppfølgingstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall? Ja • Er det tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/ gjennomføring/analyser? Nei • Tror du på resultatene? Ja • Kan resultatene overføres til den generelle befolkningen? Ja • Annen litteratur som styrker/svekker resultatene? • Hva betyr resultatene for endring av praksis? Resultatene må sees i sammenheng med et større bilde, de fleste KOLS-eksaserbasjoner fører ikke til sykehusinnleggelse, og denne studien fokuserer på hva som skjer inne på en sykehus og ikke ute i allmennpraksis. Det må også tas hensyn til resistensproblematikk og bivirkninger av behandling. <p>Hva diskuterer forfatterne som:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Styrke: Nasjonalt representerende utvalg av sykehus. Med et høyt pasientall. Mange variabler med pasientkarakteristikk og mulighet til å justere for mange variabler. • Svakhet: risiko for seleksjonsbias. Prøvde å unngå dette ved å ha multivariabel justering. De brukte i tillegg administrative data og kunne ikke justere for fysiologiske forskjeller mellom behandlede og ikke behandlede. I tillegg finnes det ingen validerte metoder for å identifisere pasienter med eksaserbasjon gjennom administrative data, så det er mulig at noen av pasientene ikke hadde KOLS-eksaserbasjon.

Referanse: Roede BM, Bresser P, Prins JM, Schellevis F, Verheij TJ, Bindels PJ. Reduced risk of next exacerbation and mortality associated with antibiotic use in COPD. Eur Respir J. 2009;33(2):282-8.			Studiedesign: Kohortestudie
			Grade - kvalitet Middels ⊕⊕⊕
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste
<p>Å sammenligne behandling av eksaserbasjoner med orale kortikosteroider og med antibiotika for å sammenligne langtidseffektene.</p> <p>Konklusjon</p> <p>Å legge til antibiotika i behandlingen i tillegg til kortikosteroider viste en redusert risiko for senere eksaserbasjon, særlig hos pasienter som hadde hyppig residiverende eksaserbasjoner. I tillegg viste det en reduksjon i risiko for mortalitet på generelt grunnlag.</p> <p>Land</p> <p>Nederland</p> <p>Ar data innsamling</p> <p>2001-2005</p>	<p>Populasjon:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hentet fra pasienter som er registrert i det Nederlandske registeret i allmennpraksis (DNSGP-2). - Pasientene måtte være registrert med KOLS innen det første året (2001), og ha hatt minst to forskrivninger med vedlikeholdsterapi (B2-agonister, anticholinergika, ICS, teofyllin, eller kombinasjon). - For å fjerne flest mulig med astma ble det satt en cut-off på 50 år og eldre. - Pasientene skal også ha hatt en eller flere eksaserbasjoner i perioden 2001-2005. - Pasienter som kun ble behandlet med antibiotika alene ved en eksaserbasjon ble ekskludert. - Data fra 54 legekantor ble brukt, et totalt antall på 842 etter eksklusjon. <p>Kohorter:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pasienter med eksaserbasjon som fikk kun orale kortikosteroider (OS) - Pasienter med eksaserbasjon som fikk antibiotika i tillegg til kortikosteroider (OSA). <p>Viktige konfunderende faktorer</p> <ul style="list-style-type: none"> - Komorbiditet <p>Statistiske metoder</p> <ul style="list-style-type: none"> - Kaplan Meier survival analysis - Cox proportional hazards model - HR 	<p>Hovedfunn</p> <p>Totalt registrert 4038 eksaserbasjoner hvor 54% ble behandlet med OS og 46% med OSA.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Liten forskjell i tid mellom første og andre eksaserbasjon i gruppene. Median på 331 dager i OS gruppe og 312 dager i OSA. - Blant de 595 som hadde en andre eksaserbasjon ble 52% behandlet med OS og 48% med OSA. - Tiden mellom den andre og tredje eksaserbasjonen blant de 450 som fikk en tredje var mye kortere blant de som ble behandlet med kortikosteroider sammenlignet med de med antibiotikabehandling. Henholdsvis mediantid på 258 og 189 dager. - HR for en eksaserbasjon etter behandling med OSA sammenlignet med OS var 0,73 (95% CI 0,63-0,84). - I Cox proportional hazards model etter justering for mulig konfunderende faktorer ble HR for en eksaserbasjon etter behandling med OSA beregnet til 0,72 (95% CI 0,62-0,83). <p>Bifunn</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mortaliteten etter første eksaserbasjon var 14% i OSA gruppen og 20% i OS-gruppen (p=0,02) - HR for total mortalitet etter behandling med kortikosteroider og antibiotika sammenlignet med kun kortikosteroider var 0,67 (95% CI 0,48-0,93). 	<p>Sjekkliste:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Formålet klart formulert? Ja • Er gruppen rekruttert fra samme populasjon/befolkningsgruppe? Ja • Var gruppen sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? Ja, dette kommenteres også. Gruppene var like med tanke på alder, kjønn, medikasjon og bruk av medisiner for diabetes og hjertesykdom. • Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/populasjon? Ja, stort utvalg fra 54 legekantor i Nederland. • Ble eksposisjon og utfall målt likt og pålitelig i de to gruppene? Ja • Er den som vurderte resultatene (endepunkt- ene) blindet for gruppetilhørighet? Nei • Var studien prospektiv? Nei • Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp? Ja, 842 • Er det utført frafallsanalyser? (Eval. attrition bias) Ja • Var oppfølgingstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall? Ja, en av de lengste studiene av sitt slag. • Er det tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/gjennomføring/analyser? Ja • Tror du på resultatene? Ja • Kan resultatene overføres til den generelle befolkningen? Diskuterbart. Antakeligvis de mest alvorlige eksaserbasjonene som har blitt inkludert. I tillegg behandles de fleste i allmennpraksis. • Annen litteratur som styrker/svekker resultatene? Ja, flere studier argumenterer for nyttige effekter av antibiotikabehandling. • Hva betyr resultatene for endring av praksis? Antakeligvis lite. Vanskelig å benytte dette da det er mange andre faktorer som spiller inn på hvor alvorlig en eksaserbasjon blir og hvor hyppig det inntreffer, særlig da pasientens tilstand og lungefunksjon. <p>Hva diskuterer forfatterne som:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Styrke: stort utvalg. Resultatet som passer godt til klinisk erfaring, Antibiotikabehandling uten kortikosteroider virket enda bedre enn kombinert med steroider, noe som understøtter konklusjonen om at antibiotika er fordelaktig. • Svakhet: Datainnsamling fra database uten relevant informasjon som lungefunksjon og kliniske parametere, samtidig var baseline hos begge gruppene lik.

Referanse: Adams SG, Melo J, Luther M, Anzueto A. Antibiotics are associated with lower relapse rates in outpatients with acute exacerbations of COPD. Chest. 2000;117(5):1345-52.			Studiedesign: Kohortestudie
			Grade - kvalitet (++)
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste
<p>Vurdere om pasienter med KOLS-eksaserbasjon har nytte av antibiotikabehandling, og vurdere prediktive faktorer for tilbakefall blant pasienter med eksaserbasjon.</p> <p>Konklusjon Tilbakefall var ikke relatert til alvorlighet av underliggende sykdom eller til alvorlighetsgrad av eksaserbasjon. Lavere frekvens av tilbakefall blant de som fikk antibiotika kontra de som ikke fikk.</p> <p>Land USA</p> <p>År data innsamling 1. Desember 1995 til 30. juni 1997.</p>	<p>Populasjon: Pasienter med utskrivelsesdiagnose for KOLS og bronkitt fra akuttmottaket fra 1. Des 1995- 30. juni 1997. Pasienter med spirometriverdier som tydet på KOLS fra de siste 3 årene ble brukt. Pasientene ble ekskludert dersom de ble lagt inn på sykehuset eller det var mistenkt pneumoni. Anthonisen et al. sine kriterier ble brukt til å gruppere eksaserbasjonene fra mild til moderat og alvorlig.</p> <p>Totalt ble det registrert 1754 besøk til akuttmottaket for de nevnte diagnosekodene. 632 hadde spirometriverdier innenfor inklusjonskriteriene. 362 møter (176 pasienter) møtte kriteriene for studien.</p> <p>Kohorter: - Konsultasjoner som endte med antibiotikabehandling - Konsultasjoner som ikke endte med antibiotikabehandling.</p> <p>Hoved utfall: Færre i gruppe som fikk antibiotika fikk tilbakefall sammenlignet med gruppen som ikke fikk.</p> <p>Statistiske metoder - Deskriptiv statistikk - Enkel signifikansutregning.</p>	<p>Hovedfunn Antibiotika ble utskrevet under 270 av konsultasjonene (75%), og 50 (19%) av disse hadde tilbakefall innen 14 dager, 42% av disse krevde sykehusinnleggelse. Av de som ikke fikk antibiotika fikk 29 av 192 (32%) tilbakefall, 17% av disse krevde sykehusinnleggelse.</p> <p>Bifunn Høyere andel tilbakefall blant de som ble satt på Amokisicillin. Ratioen for tilbakefall var større blant de som fikk Amokisicillin kontra de som ikke fikk antibiotika.</p> <p>Verken underliggende sykdom eller alvorlighetsgrad av eksaserbasjonen viste seg å være av prediktiv verdi for sykdomsforløpet.</p>	<p>Sjekkliste:</p> <ul style="list-style-type: none"> Formålet klart formulert? Ja Er gruppene rekruttert fra samme populasjon/befolkningsgruppe? Ja Var gruppene sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? Ja, dette er begrunnet Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/populasjon? Ja, for KOLS-pasienter med samme grad av komorbiditet. Ble eksposisjon og utfall målt likt og pålitelig (validert) i de to gruppene? Ja Er den som vurderte resultatene (endepunkt- ene) blindet for gruppetilhørighet? Nei Var studien prospektiv? Nei, retrospektiv Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp? Ja Er det utført frafallsanalyser? (Eval. attrition bias) Ja, lite frafall, 1 pasient som døde under studien. Var oppfølgingstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall? Ikke gjort i denne studien. Er det tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/ gjennomføring/analyser? Ja Tror du på resultatene? Ja Kan resultatene overføres til den generelle befolkningen? Til en viss grad. Kan overføres til pasienter med spirometrikriterier som møter en KOLS-diagnose Annen litteratur som styrker/svekker resultatene? Ja, Anthonisen et al. er en viktig studie som støtter resultatene. Hva betyr resultatene for endring av praksis? Eldre stuide, retningslinjene i dag lener seg mer mot resultatene i denne studien. <p>Hva diskuterer forfatterne som:</p> <ul style="list-style-type: none"> Styrke: Stort utvalg over en lengre tidsperiode. Pasienter som var i stor grad likestilt når det gjelder komorbiditet og grad av KOLS. Svakhet: Retrospektiv gjennomgang av data, alt avhenger av hvor mye som er dokumentert av behandlere, og hvor godt det er dokumentert. Siden data om KOLS-diagnose er hentet ut fra tolkning av symptomer, verdier, og undersøkelse kan det være mulig at pasientene kan ha hatt annen obstruktiv sykdom. Ingen undersøkelse er gjort for å undersøke pasientens compliance.

