

**Behandling av akutt pneumoni ervervet utenfor institusjon  
hos pasienter innlagt på RiTØ (UNN); gjennomgang av  
mikrobiologisk diagnostikk og valg av antibiotikaterapi**

**5. årsoppgave i stadium IV, medisinstudiet ved Universitetet i  
Tromsø**

**Bjarte Åsrum Skille og Fredrik Sund, kull-99**

**Veiledere**

**Dag S. Halvorsen, Mikrobiologisk avdeling, UNN**

**Lars Småbrekke, RELIS, UNN**

**Tromsø, September 2004**

## **Førord**

Pneumoni er en hyppig årsak til sykehusinnleggelse i Norge, og fortsatt en viktig årsak til mortalitet. Før introduksjonen av penicillin hadde sykdommen en betydelig letalitet sammenlignet med i dag. Det er en infeksjonssykdom hvor man fortsatt har god effekt ved behandling med smalspektret antibiotika i Norge. Dette skyldes en svært begrenset resistensproblematikk. Det er viktig at et samlet Helsenorge jobber for å opprettholde antibiotikaresistens på et akseptabelt nivå slik at enn unngår problemer i fremtiden. Vi trenger ikke kaste blikket langt utenfor landets grenser for å avdekke konsekvensene med et antibiotikaforbruk ute av kontroll.

Da vi høsten 2000 jaktet på en mikrobiolog som kunne fortelle oss noe om HIV/AIDS ble vi tilbudt et prosjekt som skulle se på antibiotikaforbruket hos pasienter innlagt på RiTØ (UNN) med diagnosen pneumoni. Dette syntes vi var en svært god idé, og en mulighet til å utvide vår horisont innenfor den medisinske verden.

Vi ønsker å takke våre veiledere overlege Dag S. Halvorsen ved Mikrobiologisk avdeling UNN og cand. pharm Lars Smårekke ved RELIS for et godt samarbeid og god støtte under denne læringsprosessen.

Vi retter også en takk til de ansatte ved Mikrobiologisk avdeling UNN for lån av nødvendig utstyr, Journalarkivet UNN for nitid leting etter de svært ettertraktede journalene og Siss Dahl på IT-avdelingen UNN for hennes hjelp. Vi takker spesielt de som har ventet på oss hjemme sene kvelder mens vi har arbeidet med oppgaven.

For oss har dette vært en krevende, men svært lærerik periode som har vart i flere år. Vi håper sluttproduktet står til den høye standarden som kreves innen medisinsk forskning.

Bjarte Skille og Fredrik Sund

Tromsø, september 2004.

# Innholdsfortegnelse

Innholdsfortegnelse .....	1
Sammendrag .....	3
1 Innledning .....	4
1.1 Epidemiologi og etiologi .....	4
1.2 Risikofaktorer .....	4
1.3 Diagnose og klinikk .....	4
1.4 Behandling .....	5
1.5 Forløp, komplikasjoner og prognose .....	5
2 Formål .....	7
3 Materiale og metode .....	8
4 Resultater .....	10
4.1 Demografiske data, letalitet og liggetid .....	10
4.2 Ekskluderte .....	10
4.3 Mikrobiologiske undersøkelser .....	10
4.4 Initial antibiotikabehandling .....	11
4.4.1 Preparat ved initial behandling .....	11
4.4.2 Doser ved initial behandling .....	11
4.4.3 Antall preparater brukt .....	12
4.4.4 Endringsårsak av initial terapi .....	12
4.4.5 Tid til endring av initial terapi .....	12
4.5 Komorbide tilstander .....	13
5 Diskusjon .....	14
5.1 Demografiske data, letalitet og liggetid .....	14
5.2 Ekskluderte .....	14
5.3 Mikrobiologiske undersøkelser .....	14
5.4 Initial antibiotikabehandling .....	15
5.4.1 Preparat ved initial behandling .....	15
5.4.2 Doser ved initial behandling .....	15
5.4.3 Endringsårsak av initial terapi .....	15
5.4.4 Tid til endring av initial behandling .....	16
5.5 Komorbide tilstander .....	16
5.6 Kommentarer til studien .....	16
6 Konklusjon .....	17
7 Referanser .....	18



## Sammendrag

*Innledning:* Pneumoni ervervet utenfor institusjon står for en stor del av innleggelsene ved medisinske avdelinger ved norske sykehus. Empirisk antibiotikabehandling er av avgjørende betydning for morbiditet og letalitet hos pasientene.

*Formål:* Hensikten med studien er å beskrive bruk av antibiotika mot akutt pneumoni ervervet utenfor institusjon (CAP) hos pasienter innlagt RiTø (nå UNN) i årene 1993, 1996 og 1999. Vi ønsket også å undersøke i hvilken utstrekning mikrobiologisk diagnostikk ble brukt ved CAP, samt om dette resulterte i endring av terapi der mikrobiologiske funn ga grunnlag for det.

*Material og metode:* I en retrospektiv undersøkelse registrerte vi bruken av mikrobiologisk diagnostikk og hvilken antimikrobiell terapi pasientene fikk under innleggelse for pneumoni ved RiTø i årene 1993, 1996 og 1999. Av totalt 793 pasienter ble 270 inkludert. Hovedkriteriet for inklusjon var nyoppstått infiltrat ved røntgen toraks. Data ble analysert i SPSS 11.0.

*Resultater:* I 1993 fikk 83% av pasientene betalaktamaseømfintlige penicilliner som initial behandling, i 1996 56% og i 1999 47%. I 1993 fikk 6% cefalosporiner som initial behandling, i 1996 29% og i 1999 38%. Det ble tatt mikrobiologiske undersøkelser fra 143 (53%) av de 270 inkluderte. Kun 2% av alle pasientene fikk endret initial behandling grunnet mikrobielle funn.

*Konklusjon:* Studien viser en signifikant nedgang i andelen pasienter som fikk betalaktamaseømfintlige penicilliner fra 1993 til 1999. Det er en signifikant økning i andelen pasienter som fikk cefalosporiner i samme tidsperiode. Resultatene ved de mikrobiologiske undersøkelsene påvirket behandlingen av pasientene i liten grad.

# 1 Innledning

## 1.1 Epidemiologi og etiologi

Pneumoni har i Norge en insidensrate på ca 5 pr 1.000 innbyggere per år. Internasjonale data viser insidensrate på 12/1000 per år, mest uttalt om vinteren og blant de yngste og eldste (1-3). De mest alvorlige pneumoniene er forårsaket av pneumokokker, stafylokokker, Legionella og gram negative bakterier. Mindre alvorlige er de «atypiske pneumonier» forårsaket av Mycoplasma pneumoniae og klamydier, samt de virale pneumoniene (4).

## 1.2 Risikofaktorer

Det fins en rekke faktorer som disponerer for pneumoni, slik som røking (5), svekket hosterefleks og/eller dysfunksjon av svelgrefleks. Andre faktorer er alkoholbruk, hjertesykdom, akutt bronkitt på grunn av influensa, sinusitt, apopleksi eller høy alder (4).

## 1.3 Diagnose og klinikk

Klinisk stilles diagnosen ved en typisk sykehistorie og funn. Et nyoppstått infiltrat på røntgen toraks er gullstandard for sikker pneumonidiagnose. Sykdomsbildet ved pneumoni viser betydelig variasjon. I de mest alvorlige tilfellene dominerer feber, dårlig allmenntilstand, tung pust og tegn til sepsis. Høy feber, sterke pleurasmerter og hoste med farget eller blodig ekspektorat, er velkjente symptomer ved lobær pneumoni. Respirasjonsfrekvensen er sjelden forhøyet hos voksne ved mindre alvorlige pneumonier. Fremmedlyder over lungene kan høres hos omtrent halvparten av pasientene med pneumoni, men det betyr også at nesten halvparten er uten fremmedlyder. Pipelyder gir en liten økning i sannsynligheten for pneumoni. Pleural gnidningslyd høres sjelden, men har høy prediktiv verdi for pneumoni. Svekket respirasjonslyd kan av og til høres over affiserte lungeavsnitt. Dempning ved perkusjon høres først og fremst ved lobære pneumonier, men er som regel et upålitelig funn ved bronkopneumoni. Perifer cyanose er et illevarslende tegn som kan tyde på sepsis og sirkulasjonssvikt. Forvirring og ustøhet er ofte fremtredende hos eldre med pneumoni (4). Kliniske lungefunn har begrenset sensitivitet (40%) og spesifisitet (88%) for pneumoni (6). Når det høres knatrelyder og pipelyder, er det ofte mer sannsynlig at det foreligger annen lungesykdom, som akutt bronkitt, kronisk obstruktiv lungesykdom eller fibrose (4). CRP > 50 mg/l ved kortere sykdomsvarighet enn en uke og > 20

mg/l når sykdommen har vart lenger, øker sannsynligheten for en pneumonidiagnose. Ved normal CRP er pneumoni svært lite sannsynlig (4). Andre diagnostiske undersøkelser er ekspektoratprøve, blodkulturer, røntgen toraks og mykoplasma/klamydia antistoffer 7-14 dager etter sykdomsstart. Hos pasienter med pneumoni ervervet utenfor sykehus (community-acquired pneumonia, CAP) dominerer pneumokokker, H. influenzae og virus for alle aldersgrupper som etiologisk agens. Mycoplasma og Chlamydia pneumoniae forekommer oftest hos pasienter under 60 år (7). Gule stafylokokker hos pasienter over 60 år og etter influensa. Gramnegative, intestinale stavbakterier er sjelden årsak til CAP. Ingen spesifikk årsak blir funnet i 25-50% av pasienter med CAP(8).

#### **1.4 Behandling**

Behandlingsmessig skilles det mellom ulike typer pneumoni. Hos pasienter med CAP er antibiotikabehandlingen først og fremst rettet mot pneumokokker. Kun 0,2% (9 av 538) av systemiske pneumokokkisolater samlet inn av norske mikrobiologiske laboratorier i 2002, viste nedsatt følsomhet for benzylpenicillin (9). Benzylpenicillin er anbefalt ved CAP både i nasjonal (5 mill IE x 4 i.v.) og lokal antibiotikaveileder (2-5 mill IE x 4 i.v.) (7,10). Samme regimet skal brukes ved ukjent mikrobe (10). Behandlingstid for pasienter med pneumokokkinfeksjon er 7-10 dager og for ukjent etiologi 7-14 dager. Behandlingen blir i hovedsak gitt på empirisk grunnlag (7).

#### **1.5 Forløp, komplikasjoner og prognose**

Det er stor variasjon i alvorlighetsgrad, avhengig av etiologisk agens og pasientens infeksjonsforsvar. Mange får pneumoni i terminalfasen av annen alvorlig sykdom. I kjølvannet av en pneumoni kan det oppstå komplikasjoner som lungesvikt, lungeabscess og sepsis. Pasientene med de mest alvorlige pneumoniene har en betydelig økt letalitet, særlig blant eldre og svekkede pasienter. Av de 80% som behandles utenfor sykehus er letalitet under 1%. Blant innlagte er letaliteten 5-15%, og halvparten av disse pasientene har pneumokokker som etiologisk agens. Samlet letalitet er i størrelsesorden 2-5%. Letaliteten av CAP var i en større amerikansk studie 13,7%, og varierte mellom 5,1% blant dem som ble behandlet hjemme og 36,5% blant dem som ble innlagt på sykehus. Faktorer som predikerte dårlig prognose var:

mann, hypotermi, systolisk hypotensjon, takypne, neoplastisk sykdom, nevrologisk sykdom, bakteriemi, leukopeni og multilobære lungeinfiltrater på røntgen (11).



## **2 Formål**

Hensikten med studien er å beskrive bruk av antibiotika mot akutt pneumoni ervervet utenfor institusjon (CAP) hos pasienter innlagt RiTø (nå UNN) i årene 1993, 1996 og 1999. Vi ønsket også å undersøke i hvilken utstrekning mikrobiologisk diagnostikk ble brukt ved CAP, samt om dette resulterte i endring av terapi der mikrobiologiske funn ga grunnlag for det.

### 3 Materiale og metode

Det ble gjort et søk i det pasientadministrative systemet ved RiTØ, for å identifisere pasienter som hadde vært innlagt med diagnosekodene J13, J14, J15, J16 og J18 i journalen. Dette ble gjort for årene 1993, 1996 og 1999. ICD-9 kodene for årene 1993 og 1996 ble konvertert til ICD-10. Kun pasienter >15 år med CAP, positivt røntgenfunn innleggelsesdagen og minst ett delkriterium ble inkludert. Delkriteriene var: temperatur over 38°C, CRP over 50mg/l, leukocytter over 10,0 10<sup>9</sup>/l og granulocytose over 60%. For å være sikker på at tilstanden ble tolket som en pneumoni, inkluderte vi kun de pasientene som fikk administrert antibiotika første døgn etter innleggelse. I studien inkluderte vi kun første innleggelse med en av nevnte diagnoser for det gjeldende året. Vi ekskluderte pasienter der andre infeksjoner hadde betydning for valg av antibiotika, pasienter med pneumoni ervervet på sykehus, eller pasienter innlagt på sykehus siste 30 døgn før innleggelsen. Vi ekskluderte pasienter hvis vi etter to forsøk ikke fant journalen i arkivet. Fra journalene til de inkluderte registrerte vi variabler i anledning den aktuelle innleggelsen. Fra journalene til de ekskluderte registrerte vi den første innlysende eksklusjonsårsaken (vedlegg 1). Manglende respons/terapisvikt er oppgitt som endringsårsak når dette er registrert i journalen, ved økning av dose eller ved bytte til et mer bredspektret antibiotikum.

Journalene ble bestilt og hentet av forfatterne. Det ble utarbeidet et skjema for registrering av data. En pilotstudie ble gjennomført, og skjemaet ble deretter revidert (vedlegg 2, gammelt og nytt skjema). Pilotstudien omfattet de 30 første inkluderte pasientene. På skjemaet fikk hver pasient et løpenummer, samtidig som fødselsnummer ble registrert. Data fra skjemaene ble lagt inn i en database laget i EpiInfo 6.0 hvor løpenummer ble registrert. Løpenummeret gjorde det mulig å identifisere pasienten, samtidig som personvernet var ivaretatt. Registreringen av data ble utført av forfatterne. Ved tvil om tolkning av journalopplysningene ble det konferert med medforfatter eller veilederne. For å redusere faren for tilfeldige feil ved inntasting ble det benyttet en database laget i EpiInfo med faste antall mulige sifre for de forskjellige variablene.

Data ble analysert i SPSS 11.0. Resultatene ble fremstilt som gjennomsnitt eller median, med standardavvik (SD) eller range som spredningsmål. Kontinuerlige variabler ble hypotesetestet ved to-utvalgs t-test eller one-way ANOVA post hoc med bonferroni-korreksjon etter hva som

var hensiktsmessig. Kategoriske variabler ble hypotesetestet ved  $\chi^2$ - test. Signifikansnivået for å forkaste 0-hypoteser ble satt til 0,05.

## 4 Resultater

### 4.1 Demografiske data, letalitet og liggetid

Vi inkluderte 270 av totalt 793 pasienter innlagt på RiTØ (UNN) i årene 1993, 1996 og 1999 med diagnosene J13, 14, 15, 16 og 18. I 1993 var 53 inkluderte. Av disse var 29 menn og 24 kvinner. I 1996 var 84 inkluderte. Av disse var 46 menn og 38 kvinner. I 1999 var 133 inkluderte. Av disse var 77 menn og 56 kvinner. I 1993 var letaliteten 9,4% (5 pasienter døde). I 1996 var letaliteten 6,0% (5 pasienter). I 1999 var letaliteten 11,3% (15 pasienter). Det er ingen signifikant endring i letaliteten over årene 1993, 1996 og 1999 ( $0,25 < p < 0,5$ ). Median liggetid var i 1993 seks (1-33) døgn, i 1996 5,5 (1-30) døgn og i 1999 var median liggetid syv (1-71) døgn. Det var ingen signifikant endring i liggetid mellom 1993 og 1999 ( $p=0,2$ ). I 1993 var median alder 70 (22-100) år, i 1996 var den 66 (16-92) år og i 1999 var median alder var 74 (17-99) år. Det var ikke signifikant endring i alder mellom 1993 og 1999 ( $p > 0,25$ ). Gjennomsnittlig liggetid for de inkluderte var 8,0 (SD 7,3).

### 4.2 Ekskluderte

Av de 793 pasientene som var innlagt med diagnosene J13, 14, 15, 16 og 18 ble 523 (66%) ekskludert. Av de 523 ekskluderte var de dominerende eksklusjonsgrunnene negativt røntgen toraks (259 pasienter, 50%) og nosokomial pneumoni (137 pasienter, 26%) (Vedlegg 1).

### 4.3 Mikrobiologiske undersøkelser

Det ble tatt prøve til mikrobiologisk undersøkelse fra 143 (53%) av de 270 inkluderte pasientene. Av disse ble det tatt ekspektorat av 17 (6%), blodkultur av 84 (31%) og av 42 (16%) ble begge undersøkelsene gjort. I 1993 ble det tatt ekspektorat av 2 pasienter (4%), blodkultur av 11 (21%), og begge undersøkelsene av 9 (17%). I 1996 ble det tatt ekspektorat av 5 (6%), blodkultur av 26 (31%), og begge undersøkelsene av 16 (19%). I 1999 ble det tatt ekspektorat av 10 (8%), blodkultur av 47 (35%), og begge undersøkelsene av 17 (13%) (Vedlegg 3).

## 4.4 Initial antibiotikabehandling

### 4.4.1 Preparat ved initial behandling

I henhold til retningslinjer for bruk av antibiotika ved RiTø (UNN) er benzylpenicillin førstevalget ved behandling av pneumoni ervervet utenfor sykehus (10). I 1993 fikk 83% betalaktamaseømfintlige penicilliner som initialbehandling. Den resterende andel initialbehandling fordelte seg slik; tetracykliner 7,5%, cefalosporiner 5,7% og andre 3,8%. I 1996 var det 56% som fikk betalaktamaseømfintlige penicilliner som initialbehandling, 28,6% fikk cefalosporiner, 6% fikk tetracykliner og 9,4% fikk andre preparater. I 1999 fikk 47,4% betalaktamaseømfintlige penicilliner som initialbehandling. Andelen pasienter som fikk cefalosporiner som startbehandling hadde økt til 38,3%. Det var signifikant fall i andelen pasienter som fikk betalaktamaseømfintlige penicilliner som initial terapi fra 1993 til 1999 ( $p < 0,001$ ). Samtidig er det signifikant økning i andelen pasienter som fikk cefalosporiner i samme periode ( $p < 0,001$ ) (Vedlegg 4).

### 4.4.2 Doser ved initial behandling

I henhold til retningslinjene for RiTø er det anbefalt å gi benzylpenicillin som 2-5 millioner IE x 4 (4,8-12,0 g/døgn). Fenoksymetylpenicillin og cefalexin er perorale medikamenter og er ikke tatt med i sykehusets anbefalinger, og vil derfor ikke bli belyst i denne studien. Cefuroxim er anbefalt administrert 0,75-1,5 gram x 3 (2,25-4,5 g/døgn). For cefotaxim er anbefalingen 2 gram x 3 (6 g/døgn) (10). Av de 39 som i 1993 fikk benzylpenicillin som initialbehandling, var det 36 (92%) som fikk doseringer i henhold til veiledende retningslinjer. De resterende tre lå under anbefalt dosering. Det var tre pasienter som fikk cefuroxim i 1993. Alle disse fikk døgndoser på 4,5 gram, altså innenfor anbefalt dosering. I 1996 var det 42 pasienter som fikk benzylpenicillin som initialbehandling og 39 (93%) av disse ble behandlet i henhold til veilederen, mens tre lå under anbefalingene. Ved bruk av cefuroxim ble 12 av 13 (92%) behandlet i henhold til veilederen. Den siste lå under anbefalingene. Ved bruk av cefotaxim fikk seks av 10 (60%) i henhold til anbefalt dosering, mens fire lå under. I 1999 fikk 51 av 56 (91%) dosering av benzylpenicillin i henhold til veilederen, mens de øvrige fikk lavere doser enn anbefalingene. Ved bruk av cefuroxim fikk samtlige 12 pasienter doser i henhold til veilederen. 16 (55%) av de 29 som fikk cefotaxim fikk doser i henhold til veilederen, mens 12 lå under anbefalingene og en over. Det var i 1999 ni pasienter som fikk ceftriaxon som initialbehandling. Dette preparatet er ikke omtalt i sykehusets veileder. Av disse ni fikk to 1 gram x 1 og syv 2 gram x 1. I 1993 fikk

31 av 39 (80%) benzylpenicillin med doseringen 5 mill IE x 3. En av 39 (3%) fikk 5 mill IE x 4. I 1996 var det 21 av 42 (50%) som fikk 5 mill IE x 3, mens 12 av 42 (29%) fikk 5 mill IE x 4. I 1999 var det fire av 56 (7%) som fikk 5 mill IE x 3, mens 31 av 56 (55%) fikk 5 mill IE x 4. Det er en signifikant endring fra dosering 5 mill IE x 3 til 5 mill IE x 4 i årene 1993 til 1999 ( $p < 0,001$ ). Hos seks av pasientene innlagt i 1999 var dose ved initial behandling missing. Årsakene til dette var uleselig medisinarke eller manglende medisinarke (Vedlegg 5).

#### 4.4.3 Antall preparater brukt

Av de 270 inkluderte var det 27 pasienter (10%) som ble behandlet med kun ett preparat under innleggelsen, 124 (46%) fikk to preparater, 67 (25%) fikk tre, 35 (13%) fikk fire, 10 (4%) fikk fem og syv pasienter (3%) fikk seks preparater. I 1993 var det fem pasienter (9%) som ble behandlet med kun ett preparat, 31 (59%) ble behandlet med to, ni (17%) ble behandlet med tre, fire (8%) med fire, to (4%) med fem og to (4%) med seks preparater. I 1996 var det 11 (13%) som ble behandlet med ett preparat, 39 (46%) med to preparater, 19 (23%) med tre, 10 (12%) med fire, to (2%) med fem og tre (4%) med seks preparater. I 1999 var det 11 (8%) som ble behandlet med ett preparat, 54 (41%) ble behandlet med to preparater, 39 (29%) med tre, 21 (16%) med fire, seks (5%) med fem og to (2%) med seks. Det bemerkes her at endring i dosering og endring fra intravenøs til peroral behandling også er registrert som endring i regime (Vedlegg 6).

#### 4.4.4 Endringsårsak av initial terapi

Den vanligste årsaken til endring av initial terapi var utskrivning 34,8%, etterfulgt av respons på terapi 29,3% og terapivikt 26,3%. Terapivikt øker som endringsårsak fra 23% til 31% fra 1993 til 1999. Respons avtar fra 37% til 23% fra 1993 til 1999. Det var lite forskjell blant de øvrige endringsårsakene. Kun fem av 270 pasienter (2%) fikk endret initial terapi grunnet mikrobielle funn. Fem pasienter (2%) fikk senere i innleggelsen endret terapi av samme grunn, slik at totalt 4% fikk endringer i terapi grunnet mikrobielle funn (Vedlegg 7).

#### 4.4.5 Tid til endring av initial terapi

Median tid for initial behandling var 3 døgn for 1993 (range 0-14), 4 døgn for 1996 (range 0-13) og 3 døgn for 1999 (range 0-14). Det er ingen signifikant endring av initial behandlingstid mellom årene ( $0,5 < p < 1,0$ ). Hos 20% av pasientene ble initial behandling byttet innen utgangen

av påfølgende døgn, 38% innen utgangen av andre døgn og 52% innen utgangen av tredje døgn (Vedlegg 8).

#### **4.5 Komorbide tilstander**

Det var totalt 164 (61%) av de 270 inkluderte pasientene som hadde en eller flere komorbide tilstander. 77 (29%) hadde to eller flere og 21 (8%) hadde tre eller flere komorbide tilstander. I 1993 var det 37 som hadde en eller flere komorbide tilstander, 15 hadde to eller flere og 1 hadde mer enn to komorbide tilstander. I 1996 var det 46 som hadde en eller flere komorbide tilstander, 20 hadde to eller flere og 5 hadde mer enn to komorbide tilstander. For 1999 var tallene 81, 42 og 15. Av de komorbide tilstandene dominerer hjertesvikt i 1993, mens KOLS forekommer hyppigst i 1999. Kun de diagnosene som var oppført i journalens diagnoseark eller på den aktuelle epikrisen er tatt med i studien (Vedlegg 9). I 1993 var det fem pasienter (9%) som hadde KOLS som komorbid tilstand. I 1996 var det fire pasienter (5%) som hadde KOLS, mens det i 1999 var 22 pasienter (17%) med KOLS som komorbid tilstand. Det er en signifikant økning i antallet pasienter med KOLS over årene ( $p < 0,05$ ).

## **5 Diskusjon**

### **5.1 Demografiske data, letalitet og liggetid**

De demografiske data, letalitet og liggetid i vår populasjon samsvarer godt med funn i andre studier som har undersøkt lignende problemstillinger. Det er ingen signifikant endring i letalitet, alder eller liggetid over årene i vår studie. Gjennomsnittlig liggetid var i vår studie 8,0 dager (SD 7,3). I en studie utført ved Bærum sykehus var median liggetid 7 dager. I utenlandske studier varierte dette fra 7,5 til 15 dager (12-16). Aldersfordelingen er relativt lik andre studier (13-16). Letaliteten var i vår studie 9%. I studien fra Bærum sykehus var letaliteten 5%, mens det i studier fra utlandet var 5-15% (12,14,15,17). I en metanalyse fra 1998 var letaliteten av CAP 13,7% (11).

### **5.2 Ekskluderte**

I vår studie ble 66% av pasientene ekskludert. Til sammenligning ble 51% av pasientene i studien fra Bærum ekskludert (15). De strenge kriteriene for inklusjon i vår studie var nødvendig for å optimalisere homogeniteten ved populasjonen. Ulempen er et redusert antall inkluderte, og dette påvirker muligheten for å generalisere.

### **5.3 Mikrobiologiske undersøkelser**

Det ble tatt mikrobiologiske prøver fra 53% av pasientene i studien, noe som er betydelig lavere enn i studien fra Bærum sykehus hvor denne andelen til sammenligning var 92% (15).

I vårt materiale ble det tatt blodkultur av 31% av pasientene. I utenlandske studier varierer dette mellom 11-49% (12-14). I vår studie fikk 2% av pasientene endring av initial terapi med bakgrunn i mikrobielle funn. Dette funnet samsvarer med andre studier (12,15). Enkelte studier konkluderer med at det er lite kostnadseffektivt å ta mikrobiologiske prøver ved CAP. Klinikere tar i liten grad hensyn til resultatet av slike undersøkelser i valg av antimikrobiell behandling, mens klinikk, empiri og infeksjonsparametere ble vektlagt i større grad. Selekterte pasienter med kompliserende faktorer, som HIV, bronkiektasi, eller nylig utskrivelse fra sykehus, har større sannsynlighet for å være infisert med agens som har nedsatt følsomhet for antibiotika. Hos disse er det av større betydning for sykdommens utfall å gjøre mikrobiologisk diagnostikk tidlig



(12,15,17). Initiale mikrobiologiske undersøkelser har liten innvirkning på klinisk relevante endepunkt av ukomplisert CAP (12,17-19).

## **5.4 Initial antibiotikabehandling**

### **5.4.1 Preparat ved initial behandling**

Vår studie viser en økning i initial bruk av cefalosporiner og en nedgang i bruk av betalaktamaseømfintlige penicilliner. Det er lite endring av de øvrige antibiotikagruppene (Vedlegg 6). Endringen i liggetid fra 1993 til 1999 er ikke signifikant ( $p=0,2$ ). Det var ikke signifikant endring i alder mellom 1993 og 1999 ( $p>0,25$ ). Det er ingen signifikant endring i letaliteten over årene ( $0,25<p<0,5$ ). Det er ingen samvariasjon mellom disse tre variablene og den økte bruken av cefalosporiner fra 1993 til 1999. I vår studie fikk 56% av pasientene betalaktamaseømfintlige penicilliner i 1996, mens 16% fikk cefuroxim. Studien fra Bærum sykehus var fra 1997, og her fikk 73% av pasientene penicillin som monoterapi initialt, mens 12% fikk cefuroxim som initial behandling (15). I 1999 fikk 6,8% ceftriaxon som initial terapi på RiTø.

### **5.4.2 Doser ved initial behandling**

Vi ser en endring mot økte doser av benzylpenicillin. Det er mer vanlig å bruke øvre anbefalte dose i 1999 enn i 1993. Studien viser en endring i doseringsintervall av benzylpenicillin fra 3 til 4 doser per døgn ( $p<0,001$ ). I studien har vi ikke mulighet til å vurdere om antibiotika er korrekt dosert, da veileder i bruk av antibiotika for RiTø ikke tar hensyn til pasientens vekt eller komorbide tilstander som har betydning for doseringen (10).

### **5.4.3 Endringsårsak av initial terapi**

I vår studie hadde 26% terapivikt av initial behandling. Dette er høyere enn i andre studier (12,13). Kun 2% av pasientene fikk endring av initial behandling grunnet mikrobielle funn. Totalt 4% av pasientene fikk i løpet av innleggelsen endret terapi grunnet mikrobielle funn. Ved Bærum sykehus fikk 16% endring i terapi grunnet dårlig klinisk respons, mens 2% fikk endring grunnet mikrobiologiske funn (15). I en utenlandsk studie fikk 2% bytte av initial terapi grunnet mikrobiologiske funn (12).

#### 5.4.4 Tid til endring av initial behandling

Det var ingen endring over årene på median behandlingstid av initial behandling (henholdsvis 3, 4 og 3 døgn for årene 1993 til 1999). Vi fant at 20% av pasientene har fått endret antibiotikaterapi innen utgangen av påfølgende døgn (Vedlegg 8). I følge den nasjonale veilederen bør initial empirisk behandling ved spørsmål om terapivikt ikke avsluttes før tidligst etter 72 timer (10).

### 5.5 Komorbide tilstander

I vår studie hadde 61% en eller flere komorbide tilstander. I studier fra utlandet var det en høyere andel pasienter med komorbide tilstander (80-88%) (13,14). Vi påviste en signifikant økning i KOLS blant de inkluderte fra 1993 til 1999 ( $p < 0,05$ ). Den ene studien påviste ved en univariat analyse av risikofaktorer for alvorlig CAP at KOLS ( $p = 0,88$ ) og DM ( $p = 0,69$ ) ikke gir økt risiko for alvorlig CAP. I denne studien var kriteriet for alvorlig CAP behandling i intensivhet. Den fastslo også at det å ha to eller flere komorbide tilstander ikke ga signifikant økt risiko for alvorlig CAP ( $p = 0,88$ ) (14). Vi kan derfor ikke forklare den økte bruken av cefalosporiner på bakgrunn i det økte andelen pasienter med KOLS.

### 5.6 Kommentarer til studien

Vi har i vår studie ikke mulighet til å vurdere over- eller underbehandling, da vi ikke har vurdert pasientenes kliniske tilstand ved innleggelse. Dette vil være mulig ved en prospektiv studie, der man klassifiserer pasientene etter risikogrupper, for eksempel ved hjelp av Fines severity score (20). Det kan diskuteres om pasienter med malignitet og immunsuppresjon kunne vært ekskludert, ettersom deres røntgenfunn kan representere et ikke-infeksiøst infiltrat eller en mer uvanlig opportunistisk infeksjon (12,15). Det er kun 31 av de 270 inkluderte pasienter i vårt materiale som har malignitet eller immunsuppresjon.

## 6 Konklusjon

Pasientpopulasjonen synes å være lik for årene 1993, 1996 og 1999 basert på alder, liggetid og letalitet. Studien viser en signifikant nedgang i andelen pasienter som fikk betalaktamase-ømfintlige penicilliner fra 1993 til 1999. Det er en signifikant økning i andelen pasienter som fikk cefalosporiner i samme tidsperiode. Resistensmønsteret for pneumokokker kan ikke forklare disse endringene (9). Forfatterne har ikke kunnet oppdrive publisert materiale som viser bedret klinisk respons eller redusert letalitet ved empirisk behandling med bredspektret antibiotika. De lokale og nasjonale retningslinjene for antibiotikabehandling anbefaler benzylpenicillin ved CAP, både ved pneumokokkinfeksjon og ukjent etiologi (7,10). Et stort antall pasienter ble behandlet med mange ulike preparater, og skiftene mellom preparater kommer tidlig. Det synes å være behov for en mer ensartet behandlingsstrategi ved CAP på RiTø/UNN.

Det ble tatt mikrobiologiske prøver fra 53% av de inkluderte pasientene. Det ble tatt blodkultur av 31% av pasientene. Hos kun 2% av pasientene ble den initiale terapien endret med bakgrunn i mikrobielle funn.

## 7 Referanser

1. Marrie TJ. Community acquired pneumonia. *Clin Evid* 2001; 6: 1171-80.
2. Porath A, Schlaeffer F, Liebermann D. The epidemiology of community-acquired pneumonia among hospitalized adults. *J Infect* 1997; 34: 41-8.
3. Nordic Statistical Secretariat. Yearbook of Nordic statistics 1984. Stockholm: Nordic Council, 1985: 64-5.
4. Norsk Elektronisk Legehåndbok <file:///O:\Legehåndbok\dok\document\docu2162.htm> (21.01.2004)
5. Almirall J, Gonzalez CA, Balanco X, Bolibar I. Proportion of community-acquired pneumonia attributable to tobacco smoking. *Chest* 1999; 116: 375-9.
6. Melbye H, Straume B, Aasebø U and Dale K. Diagnoses of pneumonia in adults in general practice. *Scand J Prim Health Care* 1992; 10: 226-33.
7. Statens Helsetilsyn. Bruk av antibiotika i sykehus. Oslo: Elanders Publishing AS, 2001.
8. Brown PD, Lerner SA. Community-acquired pneumonia. *Lancet* 1998; 352: 1295-302.
9. NORM/NORM-VET 2002. Consumption of Antimicrobial Agents and Occurrence of Antimicrobial Resistance in Norway. Tromsø/Oslo 2003. ISSN:1502-2307. 51-2.
10. Legemiddelrådet. Veileder i bruk av antibiotika. RiTø 1999.
11. Fine MJ, Smith MA, Carson CA et al. Prognosis and outcome of patients with community-acquired pneumonia: a meta-analysis. *JAMA* 1995; 274: 134-41.
12. Sanyal S, Smith PR, Saha AC et al. Initial microbiologic studies did not affect outcome in adults hospitalized with community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 346-8.
13. Ewig S, Seifert K, Kleinfeld T et al. Management of patients with community-acquired pneumonia in a primary care hospital: a critical evaluation. *Respiratory Medicine* 2000; 94: 556-63.
14. Ruiz M, Ewig S, Torres A, et al. Severe community-acquired pneumonia: Risk factors and follow-up epidemiology. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 923-9.
15. Bucher A, Olsen P, Müller F. Pneumoni ervervet utenfor institusjon – håndtering i sykehus. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2003; 123: 797-9.

16. Menéndez R, Ferrnando D, Vallés JM, Vallterra J. Influence of deviations from guidelines on the outcome of community-acquired pneumonia. *Chest* 2002; 122: 612-7.
17. Theerthakarai R, El-Halees W, Ismail M et al. Nonvalue of the initial microbiological studies in the management of nonsevere community-acquired pneumonia. *Chest* 2001; 119: 181-4.
18. Pachon J, Prados MD, Capote F et al. Severe community-acquired pneumonia, etiology, prognosis and treatment. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 369-73.
19. Moine P, Vercken J-B, Chevret S et al. Severe community-acquired pneumonia: etiology, epidemiology and prognosis factors. *Chest* 1994; 105: 1487-95.
20. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *New Engl J Med* 1997; 336: 243-250.

## Vedlegg 1

### Eksklusjonsårsaker

	N
Rtg negativ	259
Rtg ikke tatt	13
Nosokomial pneumoni	137
Journal mangler	44
Manglende delkriterier	22
Manglende journalopplysninger	13
Annen infeksjon	25
Ikke antibiotikaehandling	15
Annet	2
Total	523

## Vedlegg 2

### Registreringsskjema, revidert

Løpenummer

Kjønn

Fødselsdato

Avdeling

Avdeling overflyttet

Innleggelsesdato

Utskrivelsesdato

Hoveddiagnose

-J13,14,15,16,18

Andre diagnoser 1-3

Reinnleggelse

-med pneumoni innen 30 døgn, Ja/nei

Antibiotikallergi

-anafylaksi

-urtikariell

-udokumentert

Preparat 1-6

-døgnose

-initiering

-seponering

-endringsårsak

-behandlingsvikt

-respons

-mikrobiologiske funn

-allergi

-utskrivning

-annet

Auskultasjon/perkusjon

-dempning

-knatrelyder

-surkling

-bronkiell blåst

Røntgen thorax

-antall lapper, 1, >1

Temperatur

Bakteriologisk dyrking

-Blodkultur

-Ekspeltorat

-Begge

-Ingen

-Prøvedato

-Svardato

CRP

Leukocytter (målt ved innleggelse)

-wbc

-lymfocytter

-polymorfonucleære

Blodgass, ja/nei

Mors

## Registreringskjema, pilotstudie

Løpenummer

Kjønn

Fødselsdato

Vekt

Innleggesdato

Utskrivelsesdato

Hoveddiagnose

-J13,14,15,16,18

Andre diagnoser 1-3

Reinnleggelse

-med pneumoni innen 30 døgner, Ja/nei

Antibiotikallergi

-anafylaksi

-urtikariell

-udokumentert

Preparat 1-6

-døgnose

-initiering

-seponering

-endringsårsak

-behandlingsvikt

-mikrobiologiske funn

-allergi

Auskultasjon/perkusjon

-dempning

-knatrelyder

-surkling

-bronkiell blåst

Røntgen thorax

-ja/nei

-infiltrat

-antall lapper

Temperatur

Bakteriologisk dyrking

-ja/nei

-Prøvedato

-Svardato

CRP

Leukocytter (målt ved innleggelse)

-wbc

-lymfocytter

-polymorfonucleære

Blodgass, ja/nei

Mors



## Vedlegg 3

### Mikrobiologiske undersøkelser

		Innleggelsesår						Total	
		1993		1996		1999			
		Antall	%	Antall	%	Antall	%	Antall	%
Mikrobiologiske undersøkelser	Ekspektorat	2	3,8%	5	6,0%	10	7,5%	17	6,3%
	Blodkultur	11	20,8%	26	31,0%	47	35,3%	84	31,1%
	Begge	9	17,0%	16	19,0%	17	12,8%	42	15,6%
	Ingen	31	58,5%	37	44,0%	59	44,4%	127	47,0%
Total		53	100%	84	100%	133	100%	270	100%

## Vedlegg 4

### Initial antibiotikabehandling

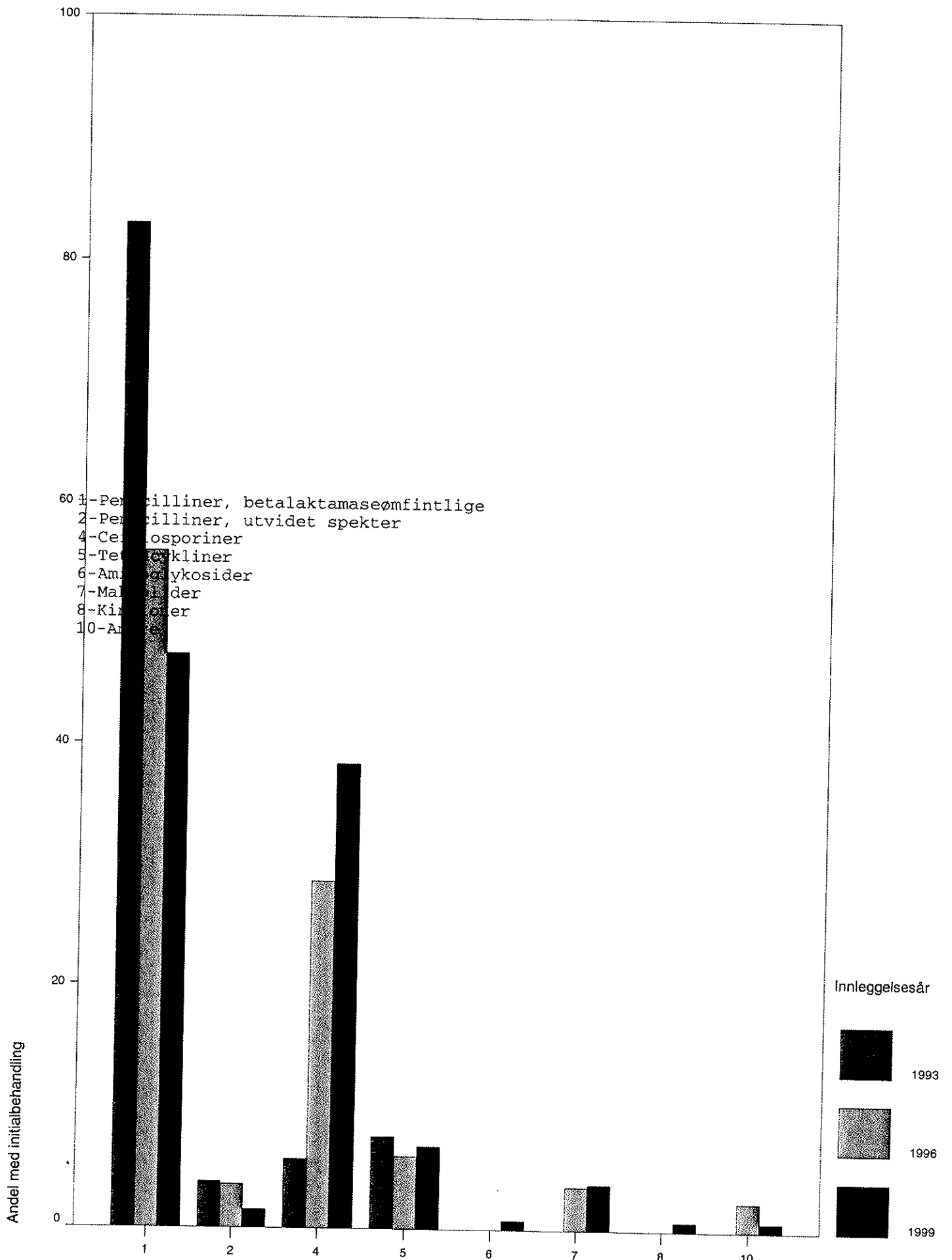
Preparat	Innleggelsesår						Total	
	1993		1996		1999		Antall	%
	Antall	%	Antall	%	Antall	%		
Penicilliner, betalaktamaseømfintlige	44	83,0%	47	56,0%	63	47,4%	154	57,0%
Penicilliner, utvidet spekter	2	3,8%	3	3,6%	2	1,5%	7	2,6%
Cefalosporiner	3	5,7%	24	28,6%	51	38,3%	78	28,9%
Tetracykliner	4	7,5%	5	6,0%	9	6,8%	18	6,7%
Aminoglykosider					1	,8%	1	,4%
Makrolider			3	3,6%	5	3,8%	8	3,0%
Kinoloner					1	,8%	1	,4%
Andre			2	2,4%	1	,8%	3	1,1%
Total	53	100%	84	100%	133	100%	270	100%

## Vedlegg 5

### Doser ved initial behandling

Count

År	Preparat 1							Total
	Benzyl- penicillin	Fenoksy- metyl- penicillin	Cefolexin	Cefuroxim	Cefotaxim	Ceftriaxon		
1993	Dose	2,64	4					4
	g	3,60						2
		3,96	1					1
		4,50			3			3
		4,60	1					1
		5,40	2					2
		7,20	2					2
		8,00						2
		9,00	31					31
		12,00	1					1
	Total		39	5		3		53
1996	Dose	1,50		1	1			3
	g	2,25			1			1
		2,64		1				1
		3,00				1		2
		3,60	3					3
		3,96		4				4
		4,00			1	3		4
		4,50			10			10
		4,80	2					2
		5,40	3					3
		6,00				6		6
		7,20	1					1
		9,00	21					21
		12,00	12					12
Total		42	5	1	13	10	84	
1999	Dose	1,00					2	4
	g	2,00				1	7	10
		2,25			1			1
		2,64		2				2
		3,00			1	2		4
		3,60	5					5
		3,96		2				2
		4,00				9		10
		4,50			10			10
		4,80	5					5
		5,40	1					1
		6,00	2			16		18
		7,20	4					4
		9,00	4			1		5
	9,60	4					4	
	12,00	31					31	
Total		56	4		12	29	9	127



## Vedlegg 7

### Endringsårsak av initial behandling

	Innleggelsesår						Total	
	1993		1996		1999		Antall	%
	Antall	%	Antall	%	Antall	%		
Terapisvikt	12	22,6%	17	20,2%	42	31,6%	71	26,3%
Respons	17	32,1%	31	36,9%	31	23,3%	79	29,3%
Mikrobielle funn	1	1,9%	1	1,2%	3	2,3%	5	1,9%
Allergi	1	1,9%	2	2,4%			3	1,1%
Utskrivning	20	37,7%	27	32,1%	47	35,3%	94	34,8%
Annet	2	3,8%	6	7,1%	10	7,5%	18	6,7%
Total	53	100,0%	84	100,0%	133	100,0%	270	100,0%

## Vedlegg 8

### Varighet av initial behandling

		Frekvens	%	Valid %	Kumulativ %
Døgn etter initiert behandling	,00	16	5,9	5,9	5,9
	1,00	39	14,4	14,5	20,4
	2,00	46	17,0	17,1	37,5
	3,00	40	14,8	14,9	52,4
	4,00	36	13,3	13,4	65,8
	5,00	28	10,4	10,4	76,2
	6,00	23	8,5	8,6	84,8
	7,00	8	3,0	3,0	87,7
	8,00	6	2,2	2,2	90,0
	9,00	8	3,0	3,0	92,9
	10,00	5	1,9	1,9	94,8
	11,00	6	2,2	2,2	97,0
	12,00	5	1,9	1,9	98,9
	13,00	1	,4	,4	99,3
	14,00	1	,4	,4	99,6
	15,00	1	,4	,4	100,0
Total		269	99,6	100,0	
Missing System		1	,4		
Total		270	100,0		

			Median	Range
Innleggelsesår	1993	Prepatat 1,tid	3,00	14,00
	1996	Prepatat 1,tid	4,00	13,00
	1999	Prepatat 1,tid	3,00	14,00

#### Prepatat 1,tid

Innleggelsesår	Gjennomsnitt	N	SD
1993	3,9245	53	3,10613
1996	4,3333	84	2,84259
1999	3,7500	132	3,05765
Total	3,9665	269	3,00168

## Vedlegg 9

### Komorbide tilstander

Count

		Innleggelsesår			Total
		1993	1996	1999	
Diagnose 1	KOLS	5	4	22	31
	DM	2	1	3	6
	Hjertesvikt	15	6	15	36
	Malignitet	3	6	4	13
	Immunosuppresjon	3	7	1	11
	Apopleksi	1	3		4
	Andre	8	19	36	63
Total		37	46	81	164

Count

		Innleggelsesår			Total
		1993	1996	1999	
Diagnose 2	DM	2	2	3	7
	Hjertesvikt		2	3	5
	Malignitet	3		2	5
	Immunosuppresjon		1	1	2
	Apopleksi	1			1
	Andre	9	15	33	57
Total		15	20	42	77

Count

		Innleggelsesår			Total
		1993	1996	1999	
Diagnose 3	Hjertesvikt			1	1
	Andre	1	5	14	20
Total		1	5	15	21

