

Antibiotikaforbruk til barn ved Rikshospitalet

Målemetoder og analyse av forbruk i klinisk praksis



MASTEROPPGAVE I FARMASI

Christina Helene Larsen
2007/2008

Utført ved RELIS Sør
Avdeling for klinisk farmakologi, Rikshospitalet

Institutt for farmasi
Det medisinske fakultet
Universitetet i Tromsø

Forord

Denne masteroppgaven er utført ved Regional Legemiddelinformasjonscenter (RELIS) Sør, Avdeling for klinisk farmakologi, Rikshospitalet i Oslo høst- 07 og vår -08.

Jeg vil først og fremst rette en stor takk til veilederen min Tone Westergren, seksjonsleder ved RELIS Sør, for god veiledning underveis og konstruktive tilbakemeldinger på det skriftlige arbeidet.

Alle ved RELIS Sør må også takkes for at de velvillige satte et kontor til min disposisjon.

Barneklubben og Kirurgisk avdeling ved Rikshospitalet fortjener en takk for at jeg fikk være ute på sengepostene å gjøre innsamling av materiale til oppgaven.

Jeg vil også takke Egil Lingaas, overlege ved Avdeling for sykehus hygiene og Gaut Gadeholt, overlege ved Avdeling for klinisk farmakologi som har fulgt opp prosjektet med stort engasjement, og vært ivrige pådrivere for arbeidet.

Ellers vil jeg takke kjæresten min Frank, samt familie og venner, som alltid har vært der og stilt opp med ros og gode ord gjennom hele studiet, og medstudent Sølvi, som jeg har delt kontor med denne tiden, og hatt mange faglige og flere ikke fullt så faglige samtaler med i hverdagen mens arbeidet har pågått.

Oslo, mai 2008

Christina Helene Larsen

Sammendrag

Bakgrunn

Ved Rikshospitalet har man fulgt forbruket av antibiotika nøye i en årrekke ved å benytte data fra sykehusapotekets legemiddelleveranser, som er basert på måleenheten definerte døgndoser (DDD). Bakgrunnen for dette prosjektet var et ønske fra Avdeling for sykehushygiene om å undersøke forbruket hos barn nærmere, da det er flere årsaker til at DDD ikke er en passende måleenhet for denne pasientgruppen.

Formål

Undersøke hvordan DDD fungerer som måleverktøy og hvorvidt dette gir et riktig bilde av klinisk praksis, når det gjelder antibiotikaforbruk til barn på sykehuset.

Kartlegge den praktiske bruken med hensyn på administrasjonsform, dosestørrelse, kombinasjonsbehandling og om terapi skyldes profylakse eller behandling.

Materiale og metode

Studien omfattet alle pasienter som fikk systemiske antibiotika ved to sengeposter for barn på Rikshospitalet fra 13.11.07 til 13.12.07 og 14.01.08 til 28.02.08. Data ble hentet manuelt fra pasientenes journaler, med legemiddelkurver som hovedkilde. Innsamlingen foregikk ved at opplysninger som ble ansett som relevant for pasientenes antibiotikabruk ble overført fra journal til et registreringsskjema utviklet av studenten. Innsamlede data ble lagt inn i statistikkprogrammet SPSS.

Opplysninger om mengde antibiotika levert fra sykehusapoteket ble innhentet, samt at beholdning ved sengepostenes medisinrom ble kvantifisert før start og etter slutt av innsamlingsperioden, slik at uttak av antibiotika fra medisinrom i løpet av perioden kunne kvantifiseres. Disse kildene til data om forbruk ble så sammenliknet med mengdene registrert som administrert til pasientene i følge journalmaterialet.

Svinn ble kartlagt i andre periode ved å kvantifisere kasserte antibiotikarester.

Resultater

Ved registreringsslutt var det 171 pasienter som hadde fått antibiotika. Disse utgjorde 32 % av det totale antall inneliggende pasienter.

Ingen av de ulike kildene samsvarte når det gjaldt det totale antibiotikaforbruket oppgitt som antall DDD. Bare 69 % av mengden levert fra apoteket kunne gjenfinnes som administrert til pasientene.

Den gjennomsnittlige ordinerte barkedosen som andel av DDD varierte fra 0,17 til 1,06 for de ulike antibiotika omfattet av studien.

Konklusjon

Det var ikke overensstemmelse mellom de ulike kildene benyttet for å beskrive forbruket av antibiotika. Salgsstatistikk fra apoteket representerte ikke den reelle bruken registrert ved sengepostene.

Det var stor variasjon blant de ulike midlene i forholdet mellom den faktiske dosen forskrevet til pasientene og DDD. For å kunne få et riktigere bilde av antibiotikaforbruk i form av pasienteksponering og utbredelse, må forbruket målt i DDD korrigeres for vanlig barkedosering av det aktuelle antibiotikumet ved avdelingen.

Forkortelser og ordforklaringer

ATC	Anatomisk Terapeutisk kjemisk (Anatomical Therapeutic Chemical), klassifikasjonssystem
Anaerobe bakterier	Bakterier som ikke trenger oksygen i deres metabolisme
Baktericid	Dreper bakterier, irreversibel prosess
Bakteriostatisk	Hemmer bakterievekst, reversibel prosess
DDD	Definert døgndose. Den antatt gjennomsnittlige døgndose av et legemiddel når det blir brukt av en voksen for legemidlets hovedindikasjon
Empirisk behandling	Behandling på grunnlag av erfaring. Før bakteriell årsak til infeksjon er kjent
Gestasjonsalder	Tiden fra første dag i siste normale menstruasjonsperiode målt i hele uker
ICD-10	International Classification of Disease, 10.utgave
Insidens	Antall nye sykdomstilfeller som oppstår i et gitt tidsrom (hyppighet)
Legemiddelkurve	Dokument i pasientens journal som inneholder oversikt over legemidler pasienten får
Parenteral	<i>Utenom tarm.</i> Administrering av legemiddel foregår utenom fordøyelseskanalen. Eksempler er injeksjon eller infusjon intravenøst, subkutant eller intramuskulært.
Peroral	<i>Gjennom munn.</i> Administrering av legemiddel foregår via munnen, for eksempel som en tablett eller flytende mikstur.
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences. Statistikkprogram
UVI	Urinveisinfeksjon
WHO	Verdens Helseorganisasjon

Innholdsfortegnelse

Forord	3
Sammendrag	4
Innholdsfortegnelse	6
1 Introduksjon	9
1.1 Bakgrunn	9
1.2 Legemiddelstatistikk.....	10
1.2.1 Studier av legemiddelforbruk	10
1.3 Klassifikasjonssystemet ATC og måleenheten DDD	11
1.3.1 ATC- systemet.....	11
1.3.2 Måleenheten DDD	12
1.4 Andre måleenheter.....	14
1.4.1 Forskrevet døgndose (PDD)	14
1.4.2 Kroner.....	14
1.4.3 Volum	15
1.5 Måling av antibiotikaforbruk i sykehus	15
1.6 Aktuelle sykdomsgrupper.....	16
1.7 Antibiotika.....	18
1.7.1 Urinveisantiseptika	19
1.7.2 Betalaktamantibiotika; penicilliner og cefalosporiner	20
1.7.3 Makrolider	21
1.7.4 Aminoglykosider	21
1.7.5 Imidazolderivater	21
1.8 Profylakse eller behandling	22
1.8.1 Profylakse	22
1.8.2 Behandling.....	23
1.9 Resistensproblematikk.....	25
1.10 Bruk av antibiotika til barn.....	26
2 Formål	28
3 Materiale og metode	29
3.1 Utvalg	29
3.2 Datakilde	30
3.3 Oppstart	30
3.4 Skjema for registrering	31
3.5 Innsamlingsperiode.....	32
3.6 Innhenting av data	33
3.6.1 Anonymisering	34
3.7 Antibiotikaforbruk basert på ulike kilder	34
3.7.1 Opptelling av antibiotikabeholdning og uttak fra medisinaler.....	35
3.7.2 Leveranser fra apoteket.....	35
3.7.3 Journaldata: ordinerte og administrerte mengder.....	35
3.8 Antibiotikaflyt	36
3.8.1 Kvantifisering av kasserte antibiotikarester	37
3.9 Korreksjonsfaktor	37
3.10 Databehandling.....	38
3.11 Analyser	38
3.12 Definisjon av begreper	39

4	Resultat	41
4.1	Pasientmaterialet	41
4.2	Måling av antibiotikaforbruk.....	43
4.2.2	Kasserte antibiotikarester.....	46
4.3	Korreksjonsfaktor for måleenheten DDD.....	47
4.4	Forbruk i klinisk praksis.....	50
4.4.1	To eksempler på antibiotikabruk hos enkeltpasienter.....	50
4.4.2	Typer antibiotika fordelt på antibiotikadager og - kurer.....	52
4.4.3	Antibiotikabelastning per pasient	57
4.4.4	Profylakse eller behandling	58
4.4.5	Dosering	59
4.4.6	Administrasjonsform	61
5	Diskusjon	63
5.1	Metodologiske forhold	63
5.2	Pasientmaterialet	64
5.3	Måling av antibiotikaforbruk.....	65
5.3.1	Kasserte antibiotikarester.....	67
5.4	Korreksjonsfaktor for måleenheten DDD.....	68
5.5	Forbruk i klinisk praksis.....	70
5.5.1	Begreper.....	70
5.5.2	Typer antibiotika fordelt på antibiotikadager og – kurer	70
5.5.3	Antibiotikabelastning per pasient	72
5.5.4	Profylakse eller behandling	74
5.5.5	Dosering	75
5.5.6	Administrasjonsform	76
5.6	DDD som måleenhet til barn.....	77
5.8	Fremtidige studier.....	78
6	Konklusjon	79
7	Referanser	80
	Vedlegg	82
	Vedlegg 1: DDD-verdier for legemidler i denne studien. ATC/DDD-versjon 2007	83
	Vedlegg 2: Utkast til skjema for registrering av pasientopplysninger, før pilotstudie	84
	Vedlegg 3: Endelig skjema for registrering av pasientopplysninger	85
	Vedlegg 4: Oversikt over variabler lagt inn i SPSS	86
	Vedlegg 5: Alfabetisk oversikt over diagnoser/prosedyrer klassifisert i henhold til ICD-10 (n = 180)	88

1 Introduksjon

1.1 Bakgrunn

Antibiotika har revolusjonert behandlingen av infeksjonssykdommer (1). Riktig bruk av midlene får stadig mer oppmerksomhet, ettersom for mye bruk, eller bruk av uheldige midler øker risikoen for at mikrober utvikler resistens (2). En oppfølging av antibiotikaforbruk er dermed viktig.

Ved Rikshospitalet har man fulgt forbruket nøye i en årrekke ved å benytte data fra sykehusapotekets legemiddelleveranser, som er basert på måleenheten definerte døgndoser (DDD). DDD er den antatt gjennomsnittlige døgndose ved preparatets hovedindikasjon, når det brukes av en voksen. På denne måten har man kunnet overvåke bruken, både totalt sett, men også på hver enkelt avdeling.

Bakgrunnen for dette prosjektet er et ønske fra Avdeling for sykehushygiene om å undersøke forbruket hos barn nærmere, da det er flere årsaker til at DDD ikke er en passende måleenhet for denne pasientgruppen, og derfor vil kunne gi et galt bilde av den reelle kliniske praksis:

- Antibiotika brukes i andre doser enn DDD, som er basert på vanlig bruk hos voksne
- Det skjer ofte kassering av preparater på grunn av uhensiktsmessige store volum i blant annet hetteglass til infusjon og injeksjon
- Det er ikke mulig å estimere antall personer som får antibiotika
- Indikasjonsområdet hos barn kan være annerledes enn hos voksne

Barn utgjør omtrent 1/3 av pasientmassen på Rikshospitalet, og er dermed en ikke ubetydelig forbrukergruppe av legemidlene som leveres til sykehuset, deriblant antibiotika.

1.2 Legemiddelstatistikk

Statistikker over forbruk av legemidler er et viktig hjelpemiddel for å kunne foreta medisinske og helseøkonomiske vurderinger, og slike målinger brukes til å kartlegge og ikke minst anslå bruken av legemidler, både på lokalt og nasjonalt nivå. Det er også nyttig for å måle effekten av informative tiltak, samt at det vil kunne definere behovet for videre granskning av forskrivningspraksis (3).

Problemer knyttet til resistensutvikling er også en grunn til at det er viktig å ha oversikt over forbruket av antibiotika, både i form av type antibiotikum og mengdene som blir gitt.

1.2.1 Studier av legemiddelforbruk

Begrepet *drug utilization*, ble i 1977 definert av WHO som ”markedsføring, distribusjon, forskrivning og bruk av legemidler i et samfunn, med spesiell fokus på de resulterende medisinske, sosiale og økonomiske konsekvenser” (4).

På norsk snakker man gjerne om *legemiddelforbruk*, selv om dette ordet ikke er helt dekkende for det engelske begrepet.

Forbruksstudier er en viktig del av farmakoepidemiologien, der *farmakoepidemiologi* kan defineres som studien av bruken og effektene av legemidler blant et stort antall mennesker (5).

Disse to begrepene blir ofte brukt om hverandre, men til sammen kan de gi en innsikt i sider av bruk og forskrivning av legemidler, som (6):

- bruksmønster
- faktorer som avgjør bruk
- resultat av bruk

Hovedformålet med studier av legemiddelforbruk er å fremme en rasjonell bruk av legemidler i befolkningen (6).

1.3 Klassifikasjonssystemet ATC og måleenheten DDD

For at data om legemiddelbruk fra forbruksstudier skal kunne anvendes på best mulig måte, er det nyttig å ha både et felles klassifiseringssystem for legemidler, samt en måleenhet for forbruket. Dette er en forutsetning for å kunne gjøre sammenligninger både på nasjonalt og internasjonalt nivå (6).

På et symposium, organisert av WHO, i Oslo i 1969 med tittelen ”Forbruket av legemidler”, ble man enig om at det var nødvendig med et internasjonalt akseptert klassifiseringssystem for legemiddelforbruk. En gruppe forskere gikk derfor sammen for å jobbe med dette, noe som etter hvert resulterte i klassifiseringssystemet ATC og den tekniske måleenheten DDD.

I 1982 ble det etablert et koordineringssenter i Oslo; The WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Vedlikehold, fastsetting av DDD, samt videreutvikling av ATC/DDD har siden foregått herfra. Siden 1996 har ATC/DDD- systemet vært anbefalt av WHO som internasjonal standard når legemiddelforbruksstudier skal utføres (7).

Formålet med ATC/DDD systemet er at det skal være et nyttig verktøy i forskningen på legemiddelforbruk, slik at kvaliteten på legemiddelbruk bedres (8).

I denne studien er det blitt benyttet ATC/DDD- versjon av 2007.

1.3.1 ATC- systemet

Det Anatomisk Terapeutisk Kjemiske klassifikasjonssystemet for legemidler består av fem hierarkiske nivåer der legemidlene først er delt inn i hovedgrupper etter hvilket organ eller system de virker i, og deretter i ulike undergrupper ut fra deres kjemiske, farmakologiske og terapeutiske egenskaper (8).

Tabell 1.1: Eksempel på klassifisering illustrert for fenoksymetylpenicillin med ATC-kode J01CE02

	Beskrivelse	Nivå
J	Generelle antiinfektiva for systemisk bruk	1.nivå, anatomisk hovedgruppe
01	Antibakterielle midler for systemisk bruk	2. nivå, terapeutisk undergruppe
C	Beta-laktamantibakterielle midler, penicilliner	3. nivå, farmakologisk undergruppe
E	Beta- laktamaseømfintlige penicilliner	4. nivå, farmakologisk undergruppe
02	Fenoksymetylpenicillin	5. nivå, kjemisk substans

Legemidler klassifiseres i henhold til hovedbruken for den aktive substansen, og i prinsippet er det kun én ATC- kode for hver farmasøytiske formulering, altså der det er like ingredienser, styrke og formulering (9).

1.3.2 Måleenheten DDD

En definert døgndose (DDD) er den antatt gjennomsnittlige døgndose av et legemiddel brukt ved preparatets hovedindikasjon hos voksne (8;9).

Den definerte døgndosen for et preparat gjenspeiler ikke nødvendigvis den mest forskrevne eller brukte dose, men er heller en måleenhet for å gjøre det mulig å sammenligne forbruksdata uavhengig av forskjeller i pris på alternative legemidler (9).

Hva som anses som legemidlets døgndose bestemmes ut fra en litteraturgjennomgang av tilgjengelig informasjon om dose brukt i flere ulike land (6). DDD for et legemiddel kan noen ganger være en dose som så å si aldri forskrives, men være basert på et gjennomsnitt av de vanligste dosestørrelsene (8).

DDD-metodologien ble utviklet fordi det var et behov for å omdanne og standardisere tilgjengelige volumdata fra salgsstatistikker til medisinsk meningsfulle enheter, slik at man kunne gjøre estimater på antall personer eksponert for et spesifikt legemiddel eller en klasse legemidler (9). Der det er mulig er DDD oppgitt som mengde aktiv substans, men for kombinasjonspreparater er den definerte dosen gitt som antall enkeltdoser, som for eksempel antall tabletter eller antall milliliter mikstur.

Sykehusene følger tradisjonelt opp legemiddelforbruket sitt ved å benytte seg av salgsoversikter fra apotek. Apotekets statistikk viser antall DDD levert fra apoteket, der DDD er beregnet ved å dividere mengden i gram for hver substans, på verdien av én DDD for aktuelt antibiotikum (10).

Styrker og svakheter med DDD

Fordelene med DDD-metodologien er at det brukes en standardisert måleenhet, og at en da kan gjøre sammenligninger mellom forbruket av legemidler i samme terapeutiske klasse, mellom ulike nivåer av helsevesenet, og ulike geografiske områder. Det er nyttig for å evaluere trender over tid, samt at det er en målemetode som er relativt enkel å bruke. Dessuten kan man se bort fra forskjeller i pakningsstørrelse og pris (9).

Men metodologien også har sine begrensninger (9): DDD er ikke en anbefalt eller forskrevet dose, men kun ment som en teknisk enhet for å gjøre sammenligninger.

Målemetoden refererer dessuten til bruk hos voksne, og tar ikke hensyn til at barn også bruker legemidler. Siden barnedoser generelt er lavere enn de etablerte DDD, vil dette føre til en underestimering av eksponeringen i en populasjon, dersom en stor andel er barn og dette ikke blir justert for (11).

En annen svakhet ved DDD er at det er lite egnet til å si noe om bruken av legemidler der det forekommer store dosevariasjoner, som for eksempel ved antibiotikakurer, der doseringen vil kunne variere med sykdommens alvorlighetsgrad.

Det er heller ikke tatt høyde for profylaktisk bruk av substanser, der dette ikke er midlets hovedindikasjon. Dette kan for eksempel gjelde for langtidsprofylakse ved tilbakevendende urinveisinfeksjon, der dosene ofte ikke er lik de som brukes i medisinsk behandling av en infeksjon (12).

I alle slike situasjoner som kan bidra til at det er avvik mellom DDD og den forskrevne døgndosen, må man vise forsiktighet ved tolking av legemiddelforbruksstatistikker (8).

Når det gjelder bruk til barn, har forsøkene på å lage pediatrike DDD vært få, i hvert fall hvis man skal tolke det ut fra publisert materiale. Det som fins er av eldre dato (13). Det er ikke blitt etablert i WHO- metodologien, og det eksisterer heller ingen konsensus for hvordan man kan aldersstandardisere DDD-data (14).

En av tankene med å lage slike ”korrigerede” verdier, er at de skal kunne gi et bedre estimat på det reelle antibiotikaforbruket, og kunne brukes til å si noe om antall pasienter som kan behandles med antibiotika.

1.4 Andre måleenheter

1.4.1 Forskrevet døgndose (PDD)

Forskrevet døgndose, eller som måleenheten kalles på engelsk, *prescribed daily dose* (PDD), er en annen enhet for å måle forbruk, som ble laget med den hensikt å validere den tekniske måleenheten DDD (9). PDD er definert som den gjennomsnittlige døgndosen faktisk forskrevet, og kan bestemmes ut fra et representativt utvalg av forskrivninger eller pasientjournaler, for eksempel fra et sykehus. PDD vil da kunne ses på som en "lokal DDD", som beskriver forskrivningsmønsteret innenfor den aktuelle definerte populasjon.

Hvis denne måleenheten skal brukes, er det viktig å relatere PDD til diagnosen som doseringen baserer seg på, og enheten kan derfor variere alt etter hvilken sykdom legemidlet brukes til å behandle, eller som for antibiotika der PDD kan variere etter hvor alvorlig infeksjonen er. Det vil naturligvis også være variasjoner i forskrevet dose, både lokalt mellom ulike helseinstitusjoner og internasjonalt, siden PDD fastsettes ut fra doser gitt til en begrenset populasjon. Dette betyr at man må vise forsiktighet ved eventuelle sammenligninger (8).

Det er i enkelte studier vist at gjennomsnittlige PDD på undersøkte sykehus ikke samsvarer med DDD for mange klasser av antibiotika, og at PDD generelt var større enn DDD ved behandling hos voksne (15;16).

1.4.2 Kroner

Legemiddelforbruk kan også presenteres i form av kostnader. En slik måleenhet brukes for eksempel når en skal presentere hvor mye av et sykehus sitt budsjett som går til legemiddelutgifter, og er en viktig måleenhet når det er økonomien knyttet til forbruk man er interessert i å vite noe om. Kostnader for legemidler oppgis da vanligvis i apotekenes utsalgspris (AUP).

Begrensninger for metoden ligger i internasjonale sammenligninger, på grunn av prisforskjeller og ulike kostnadsnivåer i landene (8).

Andre begrensninger skyldes prisvariasjoner for preparater med samme virkestoff, som generiske preparater, og at sykehusene kan ha forhandlet seg til priser som avviker fra godkjent maksimalpris og som også kan variere mellom kjøperne.

1.4.3 Volum

En annen måleenhet er volum, der forbruk for eksempel kan oppgis i gram, antall tabletter eller antall resepter. Problemer vil imidlertid oppstå når forbruk av hele legemiddelgrupper skal evalueres, og slike enheter egner seg derfor best når kvantifisering skal gjøres kun for ett spesifikt legemiddel. Hvis forbruket skal oppgis som antall gram aktiv substans, vil medikamenter der virkestoffet har en lav potens utgjøre en større del av det totale forbruket, enn de i virkeligheten er, i forhold til legemidler med høyere potens.

På samme måte vil det å for eksempel telle antall tabletter kunne gi et feil estimat, i og med at et medikament ofte kommer i flere ulike styrker. Da vil preparater med lavere styrke bidra mer relativt sett, i forhold til høyere styrker av preparatet (8). Denne problemstillingen vil gjelde for antibiotika, der de fleste midlene foreligger i mer enn en styrke, både når det gjelder tabletter og hetteglass eller ampuller.

1.5 Måling av antibiotikaforbruk i sykehus

Ved analyse av legemiddelforbruket på et sykehus er det ønskelig å korrigere for aktivitet, eller antall eksponerte personer. Derfor benyttes ofte DDD per 100 liggedøgn, som også er den enheten WHO anbefaler for presentasjon av sykehusforbruk (7). Måleenheten vil gi en indikasjon på tettheten av antibiotikabruken innenfor sykehuset, og man vil kunne si noe om hvor stor andel av de innlagte som behandles med antibiotika.

Når man bruker liggedøgn som nevner, trenger man ikke å ta hensyn til aktiviteten på sykehuset som en variabel (10). Imidlertid vil enheten være sensitivt for endringer i ressursindikatorer som for eksempel liggetid eller omlegging til dagbehandling (21).

Det eksisterer ingen standardisert måte å beregne antall liggedøgn på, og det varierer hvordan dette gjøres (17;18), men generelt er et liggedøgn definert som utdato for avdelingsoppholdet minus inndato (19). I beregning av liggedøgn inngår vanligvis kun opphold ved heldøgnsavdeling, det vil si alle som har vært innskrevet kl 24 (20).

Dagpasienter får null liggedager, siden de kommer inn og drar ut samme dag, men de kan likevel ha hatt én effektiv behandlingsdag. På samme måte kan pasienter som er én natt på sykehus, få ett liggedøgn, men to effektive behandlingsdager.

Antibiotikaforbruk på sykehus vil bli kvantifisert mest nøyaktig ved å basere forbruksstatistikkene på data hentet helt ned på individnivå (18), der elektroniske legemiddelkurver og journaldatabaser vil være den beste kilden for slike opplysninger. Ved hjelp av disse kan man finne ut nøyaktig hva pasientene har fått, og data kan samles inn med oversikt over dose, doseringsintervall, varighet av terapi, samt andre pasientspesifikke opplysninger som blant annet underliggende sykdom og patogener involvert.

Imidlertid er undersøkelser på populasjonsnivå mer realistiske med tanke på praktisk gjennomføring, og det er også det som er mest vanlig å bruke (18).

Oversikt over medisinleveranse fra apoteket er lett tilgjengelig for alle sykehus, og forbruksstatistikker baseres da på en antagelse om at hele mengden som er solgt fra apoteket til sykehuset, faktisk er gitt til pasientene.

1.6 Aktuelle sykdomsgrupper

Rikshospitalet HF er et høyspesialisert universitetssykehus med mange landsdekkende oppgaver. Sykehuset driver avansert pasientbehandling, og i så måte vil det være en spesiell pasientgruppe som er inkludert i denne studien. Pasientene kan derfor ikke ses på som representativ for den generelle barnepopulasjonen i Norge.

Gjennomgående for pasientene som her er studert, som alle er barn, er at de ofte har medfødte misdannelser eller alvorlig og sjelden sykdom, som kan kreve komplisert kirurgi og behandling. De største sykdomsgruppene representert, er sykdom i nyrer, urinveier, lunger og hjerte, mens aktuell kirurgi omfatter organene mage/tarm, hjerte, nyrer og urinveier, samt transplantasjoner som følge av organsvikt.

Når det gjelder nyresykdom, er det ofte medfødte misdannelser i urinveiene, som fører til antibiotikabruk, både i form av kirurgi, eller på grunn av urinveisinfeksjon, som ofte følger med slike tilstander. Eksempler på slike misdannelser er stenose av urinleder. Dette betyr at urinlederen er for trang, slik at tømning av urin fra nyrebekkenet ned i urinlederen og videre til blæren går langsomt. Urinen blir da stående lengre i bekkenet som utvides, og dette kan føre til oppvekst av bakterier i urinen.

Andre årsaker til urinveisinfeksjon kan være vesikoureterorenal refluks, der urin strømmer tilbake til urinleder eller helt opp til nyrebekkenet ved tømning. Dette skyldes en svikt i ventilmekanismen som fins mellom blære og urinleder, og er den vanligste medfødte misdannelse i urinveier.

Hypospadi er en annen misdannelse, som kun opptrer hos gutter. Tilstanden skyldes at urinrøret er underutviklet, noe som fører til at urinrørsåpningen ikke er plassert der den normalt ligger, men et sted mellom penis og scrotum. Forekomst er ca. 90 nye tilfeller i Norge per år (21;22).

Årsak til kirurgiske inngrep i mage/tarm- systemet er ofte medfødte misdannelser, som for de fleste andre kirurgiske prosedyrer som utføres i aktuelle avdelinger.

Av andre lidelser kan nevnes gastroøsofageal reflukssykdom, der en liten andel av barn med denne sykdommen trenger kirurgisk behandling.

En av de vanligste diagnosene som behandles når det gjelder hjertesykdom, er kirurgi i forbindelse med atriaseptumdefekt (ASD) og ventrikkelseptumdefekt (VSD). ASD innebærer en medfødt åpning i skilleveggen (septum) mellom høyre og venstre forkammer, mens ved VSD er denne åpningen i septum mellom høyre og venstre hjertekammer. Kirurgi er indisert når disse defektene er av større grad (21).

Aktuelle infeksjoner i luftveiene er pneumoni, som er en betennelse i lungevevet, og en av de vanligste alvorlige infeksjoner som rammer barn. Pneumoni hos barn mellom tre måneder og førskolealder skyldes som oftest virus, mens det for nyfødte og spedbarn opp til tre måneder er vanligst med et bakterielt opphav. For eldre barn og tenåringer er det ofte mykoplasma og klamydia som er årsaken (21).

1.7 Antibiotika

Med *antibiotika* menes naturlige substanser som hemmer vekst av, eller dreper mikroorganismer. I årene etter at Alexander Fleming i 1928 oppdaget muggsoppen *Penicillium* bakteriehemmende egenskaper, ble det stadig oppdaget flere naturlig forekommende substanser, men etter hvert ble nye midler framstilt. Disse ble ofte til ved å endre litt på kjemien til allerede eksisterende midler, men også helsyntetiske forbindelser er utviklet. Et felles navn på disse midlene er *kjemoterapeutika*, der *antimikrobielle midler* brukes som en betegnelse på hele denne gruppen med både naturlige og syntetiske substanser. Imidlertid er *antibiotika* et allment brukt ord for å beskrive ethvert antimikrobielt middel, og vil også bli brukt i denne oppgaven.

Da antibiotika kom på markedet revolusjonerte de behandlingen av en rekke potensielt dødelige infeksjoner, som skarlagensfeber, pneumoni og bakteriell meningitt. Sammen med andre faktorer som smitteverntiltak for å hindre spredning, har antibiotika ført til en redusert forekomst av infeksjoner (2).

Virkningsmekanisme

Et viktig poeng med antimikrobiell kjemoterapi er *selektiv toksisitet*, som innebærer å drepe eller hemme mikroben, uten å skade pasienten. Dette lar seg enklere gjøre siden bakterier er prokaryote celler, som til forskjell fra pattedyrs eukaryote celler, har en cellevegg. Også andre ulikheter mellom disse celletypene kan utnyttes i behandlingen av mikrobielle infeksjoner.

Antibiotika kan grovt deles inn i følgende klasser basert på hvordan de virker (23):

- hemmer av celleveggsyntese
- hemmer av proteinsyntese
- hemmer av nukleinsyresyntese
- hemmer av metabolismeveier
- hemmer av cellemembranfunksjon

Noen av midlene er baktericid, det vil si at de dreper bakteriene, mens andre midler bare hemmer veksten av bakteriene, altså er de bakteriostatiske. Sistnevnte prosess er reversibel, i motsetning til den baktericide virkningen, som er irreversibel.

De ulike klassene antibiotika som omtales i korte trekk nedenfor, er de som brukes mest i behandling og profylakse ved avdelingene på Rikshospitalet som inngår i dette prosjektet. I vedlegg 1 er det en liste over alle aktuelle midler.

1.7.1 Urinveisantiseptika

Urinveisinfeksjon (UVI) er den nest vanligste indikasjonen for empirisk behandling med antibiotika i primær og sekundær helsesektor (24). Hos de helt minste barna er nyrene umodne, og nyreskade kan oppstå dersom infeksjonen ikke tas alvorlig. Behandlingen bør derfor være som for pyelonefritt (25).

Med urinveisantiseptika menes følgende midler;

- trimetoprim
- kombinasjon av sulfonamid og trimetoprim
- nitrofurantoin

Trimetoprim

Trimetoprim er en folsyreantagonist. I motsetning til mennesker, som kan nyttiggjøre seg av folsyre tilført gjennom kosten, er bakterier avhengig av egen syntese av dette. Midlet er bakteriostatisk, og aktivt i lave konsentrasjoner mot flere vanlige patogene bakterier. Hovedbruken av trimetoprim skjer i behandling av UVI (24;25).

Kombinasjonen trimetoprim og sulfametoksazol

Sulfametoksazol hemmer også bakteriens folsyresyntese, men i et annet trinn enn trimetoprim. De to midlene virker synergistisk når de gis i kombinasjon, og brukes i tillegg til i behandlingen av UVI, mot pneumoni forårsaket av *Pneumocystis carinii*, samt ved andre nedre luftveisinfeksjoner.

Nitrofurantoin

Virkningsmekanismen til nitrofurantoin er ikke fullstendig kjent. Bruken av nitrofurantoin er begrenset til behandling av nedre UVI, fordi det er kun i urin at det oppnås tilstrekkelig konsentrasjon av midlet. Det utskilles raskt renalt etter oral administrering, og de små mengdene som går inn i vev, blir inaktivert der. Substansen er

aktiv mot de fleste urinveispatogener, og utvikling av resistens hos bakteriestammer er uvanlig (26).

Pivmecillinam/mecillinam

Disse substansene hører inn under penicillinene med utvidet spekter, men de brukes hovedsakelig kun ved UVI.

1.7.2 Betalaktamantibiotika; penicilliner og cefalosporiner

Betalaktamantibiotika er en gruppe medikamenter som alle har en betalaktamring i den kjemiske strukturen. Midlene angriper bakteriens celleveggsyntese, ved å hindre kryssbindinger i peptidoglykanlaget, celleveggs viktigste bestanddel. En slik virkningsmekanisme vil være selektiv; bakterier har cellevegg, mens pattedyrceller mangler dette.

For alle betalaktamantibiotika er effekten avhengig av at konsentrasjonen er høyere enn minste veksthemmende konsentrasjon (MIC) så lenge som mulig. De fleste midlene har relativt kort halveringstid, slik at effekten blir best ved hyppige lavere doseringer (25).

Penicilliner

Det første penicillinet var det naturlig forekommende benzylpenicillin, som ble oppdaget i Storbritannia i første halvdel av 1900- tallet. Siden er det kommet til en rekke andre substanser som er semisyntetiske, med den egenskap at de enten har et utvidet spekter, eller er *betalaktamaseresistente* penicilliner. Sistnevnte er resistente mot betalaktamaser, enzymer som kan åpne betalaktamringen og inaktivere den antibakterielle effekten.

Midlene brukes ofte i kombinasjon med andre antibiotika og er svært viktig i behandlingen av mange infeksjoner (26).

Cefalosporiner

Cefalosporinene er generelt mer bredspektrede enn penicilliner, og bør kun brukes hvis penicilliner ikke har effekt (25). Midlene brukes ved mer alvorlige infeksjoner som blant annet sepsis, meningitt og nedre luftveisinfeksjoner.

1.7.3 Makrolider

Makrolider hemmer bakteriens proteinsyntese. Deres antimikrobielle spektrum likner penicillinenes, og midlene blir i mange tilfeller brukt som alternativ til penicillin.

1.7.4 Aminoglykosider

Aminoglykosider virker baktericid ved å hemme proteinsyntesen, og de er hovedsakelig kun virksomme overfor aerobe bakterier. Gentamicin er det midlet som blir oftest brukt av midlene i denne gruppen, ved aktuelle avdelinger. Midlene brukes noen ganger i kombinasjon med betalaktamantibiotika, da disse sammen kan ha en synergistisk effekt.

1.7.5 Imidazolderivater

Metronidazol er det eneste antibiotikumet registrert i Norge innenfor denne gruppen (25). Midlet virker ved å hemme syntesen av DNA. I tillegg til å ha en baktericid effekt på en rekke anaerobe bakterier, virker midlet også mot protozoer, som amøber og flagellater.

1.8 Profylakse eller behandling

Antibiotika kan enten brukes i *behandling* av en infeksjon der hensikten er å hemme eller å drepe mikroorganismen som forårsaker infeksjonen, eller de kan brukes *profylaktisk*, for å forebygge og forhindre infeksjon.

Statens Helsetilsyn har utgitt en håndbok om antibiotikabruk i sykehus, der det gis råd rundt behandlingen av infeksjoner, doser for barn og bruk av antibiotika profylaktisk, for pasienter innlagt på sykehus i Norge (1).

1.8.1 Profylakse

Profylakse ved kirurgi

Sannsynligheten for infeksjon ved kirurgi er avhengig av risikoen for kontaminasjon av såret, pasientens generelle helse og operasjonens varighet (24).

Antibiotikumet skal gis før bakteriene kan komme til og festes i vevet, noe som betyr at medikamentet normalt skal gis én time før operasjonsstart, og det vanlige er å starte samtidig som narkose innledes. Profylaksen bør ikke gis i mer enn ett døgn, og skal normalt avsluttes med det kirurgiske inngrepet. Dose bør være like stor som dosen som gis ved vanlig behandling (1).

Valg av antibiotikum skjer på bakgrunn av en kunnskap om hvilke mikrober som finnes i det aktuelle området av kroppen kirurgien skal utføres.

Rikshospitalet har interne retningslinjer for antibiotikaproylakse ved barnekirurgi som utføres ved Kirurgisk avdeling. Retningslinjene er basert på at det som en hovedregel skal gis profylakse til alle pasienter der en forventer åpning av gastrointestinaltraktus. Ved slike inngrep fokuseres det på bakterier som *Eschericia coli*, samt andre anaerobe tarmbakterier. Midlene som gis er gentamicin og metronidazol. Metronidazol, som er aktiv ovenfor anaerobe bakterier, kan unnlates ved urologiske og vaskulære inngrep. Andre antibiotika som kan gis er ampicillin, cefalotin, cefotaksim eller cefuroksim.

Det eksisterer også interne retningslinjer for profylakse ved hjerte-, lunge- og karkirurgi, som er inngrep som ofte utføres på barn innlagt i Post 2, barneklubben. Anbefalingen her er cefalotin med doseringen 30 mg/kg.

Profylakse ved residiverende infeksjon

Profylakse kan også gis ved stadig tilbakevendende bakterieinfeksjoner.

Langtidsprofylakse for barn er initiert ved hyppige tilbakevendende UVI, definert som mer enn tre ganger per år, samt ved tegn til nyreskade eller vesikoureterorenal refluks, og barnet bør settes på langtidsprofylakse i ½- 2 år.

Den norske barnelegeforeningens ”Veileder i generell pediatri” sier imidlertid at medikamentell behandling sjelden er indisert utover tre måneder (27).

Som profylakse brukes vanligvis nitrofurantoin, trimetoprim-sulfametoksazol eller trimetoprim, gitt i lave doser (25).

Pasienter som får langtidsprofylakse bør ha kontroll av urinkulturer jevnlig, og profylaksen fortsetter med det samme midlet så lenge pasienten ikke har bakterier i urinen. Dersom bakteriuri gjenoppstår, bør terapien endres. Det kan dessuten være hensiktsmessig å variere mellom de tilgjengelige antibiotika, for å hindre seleksjon av resistente bakterier.

I en kohortstudie fra USA publisert i 2007 konkluderes det imidlertid med at antibiotikaprofylakse ikke beskytter barn mot residiverende UVI, men heller øker risikoen for resistente infeksjoner (28).

1.8.2 Behandling

Valg av antibiotikum ved behandling av infeksjon bestemmes ut fra pasientens tilstand og infeksjonens art, utbredelse og alvorlighetsgrad (25). Ved klinisk undersøkelse får man svar på mye av dette, og bakteriell årsak kan da som oftest innskrenkes til å omfatte et rimelig antall mulige mikrober. Det er imidlertid få infeksjonstilstander som presenteres i form av et så tydelig bilde at en fullstendig mikrobiologisk diagnose kan stilles uten hjelp fra laboratorietesting.

Normalt startes behandlingen likevel før bakterien eller dens resistensmønster er kjent, såkalt *empirisk behandling*. Hos en alvorlig syk pasient velges det da i starten et bredspektret middel eller kombinasjonsbehandling, men etter at den ansvarlige bakterie er funnet ved hjelp av mikrobiologisk testing, bør man gå over til et smalspektret middel. Dersom det ikke kan påvises noe relevant infeksjonsårsak, og hvis pasientens tilstand ikke forverres, bør det vurderes å stanse den empiriske behandlingen etter tre døgn (1).

Behandlingslengden er viktig når det gjelder infeksjonsbehandling; for kort varighet vil øke risikoen for tilbakevendende infeksjon, mens for lang varighet vil øke bivirkningsfrekvensen (25). Behandlingen bør vare helt til alle mikroorganismene er eliminert fra vev eller at infeksjonen er såpass godt kontrollert at det normale vertsforsvaret kan utrydde den (24).

Med unntak av en ren kartlegging rundt årsaken til antibiotikaterapi, om det var profylaktisk eller behandlende bruk, var formål med denne studien ikke å undersøke rasjonale bak valgte behandlingsregimer, ei heller utfallet av behandling. Slike faktorer ble derfor ikke undersøkt nærmere.

Kombinasjonsbehandling

Generelt er det foretrukket at infeksjonsbehandling foregår med ett antibiotikum, men det er indikasjon for samtidig bruk av flere midler i noen få situasjoner (24);

- i starten av en potensielt livstruende infeksjon, før mikrobe er identifisert, brukes ofte flere antibiotika som kan dekke flest mulig patogener
- der en synergistisk effekt oppnås ved å gi flere enn ett antibiotikum, som for eksempel ved endokarditt forårsaket av enterokokker, der et penicillin og gentamicin gis samtidig. Denne kombinasjonen gir til sammen en bedre behandlingsrespons, enn om det bare skulle vært gitt et middel
- for å hindre resistens, som for eksempel i behandlingen av tuberkulose

1.9 Resistensproblematikk

Forholdet mellom økt antibiotikaforbruk og en økende forekomst av resistens er godt kjent. Med *resistens* menes en mikrobes evne til å motstå antibiotika (2).

Resistens kan være naturlig eller ervervet. En mikrobe vil være naturlig resistent mot et antibiotikum dersom midlet angriper målstrukturer eller egenskaper som denne bakterien ikke innehar. En ervervet resistens kan oppstå enten ved spontan endring av bakteriens arvemateriale eller ved opptak av genmateriale fra omgivelsene. Hastigheten og utviklingen av ervervet resistens er uforutsigbar, men den økte forekomsten av resistens er delvis en konsekvens av det selektive trykket som de antimikrobielle midlene utøver. Med *seleksjonstrykk* mener man at bakterier som er best til å tilpasse seg, overlever. I sykehus er det hovedsakelig tre faktorer som er viktige når det gjelder tetthet av antibiotikabruken (17);

- total mengde antibiotika som brukes innenfor et avgrenset geografisk område, som for eksempel en sengepost, over et visst tidsrom
- antall pasienter som behandles med antibiotikumet
- tettheten av disse pasientene, altså andelen pasienter som får antibiotika på sykehuset

Antall resistente stammer vil kunne øke hvis antibiotikatettheten øker, derfor er det ønskelig å redusere eller endre forbruket der dette er nødvendig for å minimere det selektive presset på resistensutviklingen (17;18).

Når et antibiotikum gis til én pasient, vil ikke bare denne pasientens økosystem påvirkes, men også omgivelsene rundt pasienten. Det tilføres og avgis mikrober kontinuerlig i vårt ikke-sterile miljø i kroppen, og bruk av antibiotika hos et begrenset antall individer kan dermed føre til utvikling av resistens hos bakterier i hele nærområdet. Jo tettere miljø, jo raskere kan spredning av resistensgener skje, og da er sykehus spesielt utsatt (2).

Resistens er et begrenset problem i Norge, noe som kan tilskrives et lavt forbruk og et fordelaktig bruksmønster (29).

Det finnes per i dag ikke noe nasjonal overvåkning av antibiotikaforbruk ved landets sykehus. Hvert enkelt sykehus har mulighet til å følge sitt eget forbruk ved hjelp av salgsstatistikk fra apotek, men dette er ikke noe alle sykehus utfører (30). Derfor finnes

det ikke noe offentlig tilgjengelig sammenlignbar statistikk over legemiddelbruk i sykehus i Norge (30).

1.10 Bruk av antibiotika til barn

Administrasjonsvei

Valg av rett administrasjonsform er viktig når det gjelder compliance hos barn. Orale preparater er å foretrekke når dette er mulig, og da miksturer og oppløsninger, hvis barnet ikke klarer å svelge tabletter.

Mange antibiotika finnes kun som parenterale preparater, som for eksempel benzylpenicillin, på grunn av at det nedbrytes av magesyre ved peroral administrering.

Det kan tenkes at barn som legges inn på sykehus, ofte er for syke til å få peroral behandling, og dermed må få antibiotika parenteralt. Det kan også bli gitt parenterale midler til barn som for eksempel er så små at de ikke klarer å svelge tabletter.

Farmakokinetikk og dosering

Et legemiddel har ulik farmakokinetikk i et barn i forhold til i en voksen person, og det kan være forskjeller i både absorpsjon, distribusjon og eliminasjon. Hos nyfødte, og spesielt premature, er ikke utskillelsesorganene lever og nyrer fullstendig ferdigutviklet, og clearance er lav, fram til den når en maksimumsverdi ved seks måneders alder. For antibiotika som i hovedsak utskilles renalt, som penicillin, vil derfor en nedsatt eliminasjon fra nyrene bety forlenget halveringstid, og at det kanskje må gis med lenger doseringsintervall hos disse pasientene.

Premature og barn født til termin har dessuten en større andel ekstracellulær væske enn eldre barn og voksne, noe som må tas hensyn til ved administrering av antibiotika som hovedsakelig er å finne i ekstracellulære rom.

Gentamicin er et nyretoksisk middel som i stor grad distribueres i ekstracellulær væske, og som hovedsakelig utskilles i aktiv form via nyrene. Halveringstiden er lengre hos nyfødte enn hos spedbarn eldre enn én måned, og doseringsanbefalingene for dette antibiotikumet varierer derfor med gestasjonsalderen og kroppsvekten til barnet (24;31).

Barn bør ikke ses på som små voksne når det gjelder forskrivning av legemidler.

Dosen bør justeres i forhold til kroppens overflateareal, altså mg/m^2 , som er bedre relatert enn kroppsvekt når det gjelder muligheten til å metabolisere legemidler (24). Levermetabolismen er nedsatt hos premature og nyfødte barn på grunn av umodne enzymsystemer.

Doseberegning basert på areal praktiseres ikke når det gjelder antibiotika, men brukes ved administrering av cytostatika.

Bivirkninger

Når det gjelder bivirkninger av antibiotika, er det for midlene som studien omfatter spesielt aminoglykosidene som er forbundet med alvorlige og konsentrasjonsrelaterte toksiske effekter. Nefrotoksisitet oppstår hyppigst av disse, er som regel reversibel, og innebærer skade av nyretubuli. Ototoksisitet forekommer sjeldnere, men er irreversibel, og omfatter skade og ødeleggelse av hørselen og vestibularisapparatet, kroppens balanseorgan lokalisert i det indre øret. Ved administrering av aminoglykosider er det viktig å foreta jevnlig målinger av serumkonsentrasjon (26).

Når det gjelder langtidsbruk av antibiotika i forbindelse med profylakse mot residiverende UVI, er det i en artikkel som tar for seg det som fins i litteraturen om bivirkninger av midlene nitrofurantoin, trimetoprim og sulfametoksazol, konkludert med at det er trygt å bruke disse over lengre tid hos barn. Alvorlige bivirkninger som hematologisk toksisitet og levertoksisitet er sjeldne (32).

2 Formål

Hovedformål med undersøkelsen var å:

- undersøke hvordan DDD fungerer som måleverktøy og hvorvidt dette gir et riktig bilde av klinisk praksis
- beskrive praktisk antibiotikabruk med hensyn på administrasjonsform, dosestørrelse, kombinasjonsbehandling og om bruken skyldes profylakse eller behandling

Delmål knyttet til dette:

- bruk av data fra kilder som apotekleveranse, pasientjournaler samt uttak fra medisinerrom til å sammenligne tall på antibiotikaforbruk
- kartlegge omfanget av svinn
- undersøke om det er forskjeller mellom antibiotikagruppene når det gjelder forholdet mellom DDD og de faktisk ordinerte doser

3 Materiale og metode

3.1 Utvalg

Studien omfatter alle pasienter som har fått antibiotika ved to ulike sengeposter på Rikshospitalet:

- Barnekirurgisk seksjon, Kirurgisk avdeling
- Post 2, Barneklubben

Sengepostene ble valgt ut i starten av studien, da det var bestemt at det skulle inngå én kirurgisk avdeling og én mer generell sengepost, for å få fram to ulike sider av antibiotikabehandling, henholdsvis profylaktisk og behandlende bruk.

Ved barnekirurgisk seksjon behandles barn mellom 0-14 år som trenger komplisert kirurgi i mage/tarm, nyre og urinveier. Også barn med ulike svulster, samt barn som skal nyretransplanteres og er under 5 år legges inn her (22).

Post 2 var den mest relevante av fire sengeposter under Barneklubben, med tanke på bruk av antibiotika. Pasientgruppen, som består av barn og unge mellom 0-16 år, er svært variert og omfatter pasienter med mage- tarmsykdommer, hjertesykdommer, lungesykdommer, stoffskiftesykdommer, nyresykdommer, og i tillegg har posten en landsfunksjon for nyre- og hjertetransplantasjoner (22).

Med hensyn til tidsbegrensningen i prosjektet, ble innsamling av materiale fra to sengeposter ansett til å være innenfor rimelighetens grenser for studenten.

3.2 Datakilde

Data ble innhentet fra pasientenes journaler, med legemiddelkurver som hovedkilde. Kurvene inneholder oversikt over medikamenter pasienten får under sykehusoppholdet. Det ble hovedsakelig brukt papirjournaler til å innhente informasjon, og disse er tilgjengelig så lenge pasienten er innlagt i avdelingen. Den elektroniske journaldatabasen Doculive ble imidlertid brukt som supplement, da journalen i papirform enkelte ganger kunne være utilgjengelig for studenten. Legejournal og sykepleiernes notater føres elektronisk, mens legemiddelkurvene føres for hånd og blir skannet inn i databasen etter at pasienten er utskrevet. Doculive ble også benyttet til å dobbeltkontrollere opplysninger registrert på alle pasientene.

Praktisk datainnsamling ble utført av studenten selv.

Pasientvernombudet på Rikshospitalet vurderte dette til å være en kvalitetsstudie internt på sykehuset, som ikke trengte godkjenning av Regional Etisk Komité.

Prosjektet er godkjent av avdelingsoverlegene ved de involverte avdelingene.

3.3 Oppstart

Etter først å ha blitt informert om tankene bak prosjektet av avdelingsoverlege ved Avdeling for Sykehushygiene, dr.med. Egil Lingaas, ble det avholdt møter med involvert personell som avdelingsoverlege og -sykepleier ved de respektive avdelingene. På disse møtene ble prosjektbeskrivelsen lagt fram, og deltakerne fikk komme med ideer og innspill til selve gjennomførelsen av prosjektet. Sykehusfarmasøyt tilknyttet Post 2 deltok også på dette møtet. Øvrige ansatte ble orientert.

Før innsamlingsperioden startet var studenten ute på avdelingene for å forberede seg. Dette inkluderte en kort omvisning, blant annet i sengepostenes egne medisinerrom, og gjennomlesning av et internt dokument som blant annet inneholdt retningslinjer for hvordan en legemiddelkurve skal føres. Det ble også gått gjennom andre relevante skjemaer og dokumenter som finnes i en pasientjournal, for å gjøre seg kjent med disse.

Samtaler med sykepleiere ute på sengepostene, om rutiner rundt håndtering og utdeling av antibiotika til pasientene og problemstillinger knyttet til dette, var også nyttig før innsamlingen startet, men også underveis i registreringsperioden, og ga studenten supplerende opplysninger.

3.4 Skjema for registrering

Opplysningene som skulle hentes ut fra journal og legemiddelkurver måtte nedtegnes på egnet skjema slik at studenten kunne bearbeide dataene etterpå. Det ble ikke tatt kopi av journal, men i stedet utført en direkte overføring av opplysninger derfra, til et skjema.

Skjemaet ble utarbeidet av studenten, basert på de parameterne man ønsket å hente ut av journal og kurver.

Før arbeidet med skjema utvikling startet, leste studenten en rekke tidligere masteroppgaver som var tilgjengelige, for å se om det var laget lignende skjemaer før, og for å prøve å danne seg et bilde av utforming og innhold. Det ble imidlertid ikke funnet noe av særlig relevans.

Det skulle kun registreres parametere som var relevant for pasientens antibiotikabruk. Kjønn, alder og kroppsvekt ble da sett på som naturlige parametere, spesielt barnets vekt, siden doser til barn oftest beregnes ut fra dette (1). Barnets diagnose ble også sett på som interessant for å forstå hvorfor antibiotika ble gitt, og ble klassifisert i henhold til klassifiseringssystemet ICD-10. De fleste pasientene hadde et svært sammensatt sykdomsbilde, med en rekke diagnoser, samt kirurgi som skulle utføres under sykehusoppholdet. Det ble ansett som utenfor hensikten med studien å registrere alle disse, og hver pasient ble registrert med én diagnose eller prosedyre.

Andre parametere som ble notert fra medikamentkurve over på skjema var administrasjonsform, dose per døgn, samt dato for behandlingsstart og – slutt.

Parametere ønskelig å registrere var altså:

- kjønn
- alder
- kroppsvekt
- avdeling
- antibiotikum
- diagnose
- dose per døgn
- administrasjonsform
- startdato behandling
- sluttdato behandling

I starten ble en rekke forslag utarbeidet, med variasjoner i selve utformingen og utseende til skjemaet.

Siden det var sannsynlig at hver pasient kunne stå på flere antibiotika samtidig og over lengre tid, ble det bestemt å ha ett skjema per pasient, der det var lagt til rette for registrering av flere midler per pasient.

Validering av endelig skjema ble gjort ved at det ble testet ut på ti pasienter, før selve innsamlingsperioden startet.

Basert på erfaringene studenten gjorde seg i denne pilotstudien ble det gjort noen endringer av skjemaet. Stort sett var det tekniske endringer som bygde på parametrene som allerede var med, men det ble også ønskelig å kartlegge årsak til antibiotikaterapi, og skille mellom profylaktisk og behandlende bruk.

At det bare skulle noteres startdato og sluttdato for aktuell medisiner, og at total mengde antibiotika administrert skulle beregnes ut fra dette, ble for uspesifikt, siden det viste seg å kunne forekomme dosejusteringer underveis i behandlingen. På det endelige skjemaet var dette derfor endret til at det for hver dato pasienten mottok antibiotika, skulle registreres mengde og antall doser dette døgnet.

Det måtte også lages et skille mellom dose ordinert av lege, og dose faktisk gitt av sykepleierne. Grunnen til denne endringen var at det under pilotstudien ble observert at dosering gitt av sykepleier til pasienten, kunne avvike fra doseringen som pasienten skulle hatt i følge legens ordinering.

I vedlegg 2 fins skjema slik det så ut før pilotstudien, mens i vedlegg 3 er endelig skjema.

3.5 Innsamlingsperiode

Innsamling av data ble foretatt i to perioder fra november -07 til mars -08. Det var et opphold fra 14.12.07 til 13.01.08 på grunn av unormal drift av avdelingene, i forbindelse med ferieavvikling. Første innsamlingsperiode startet 13.11.07 og varte til 13.12.07, mens andre periode gikk fra 14.01.08 til 28.02.08.

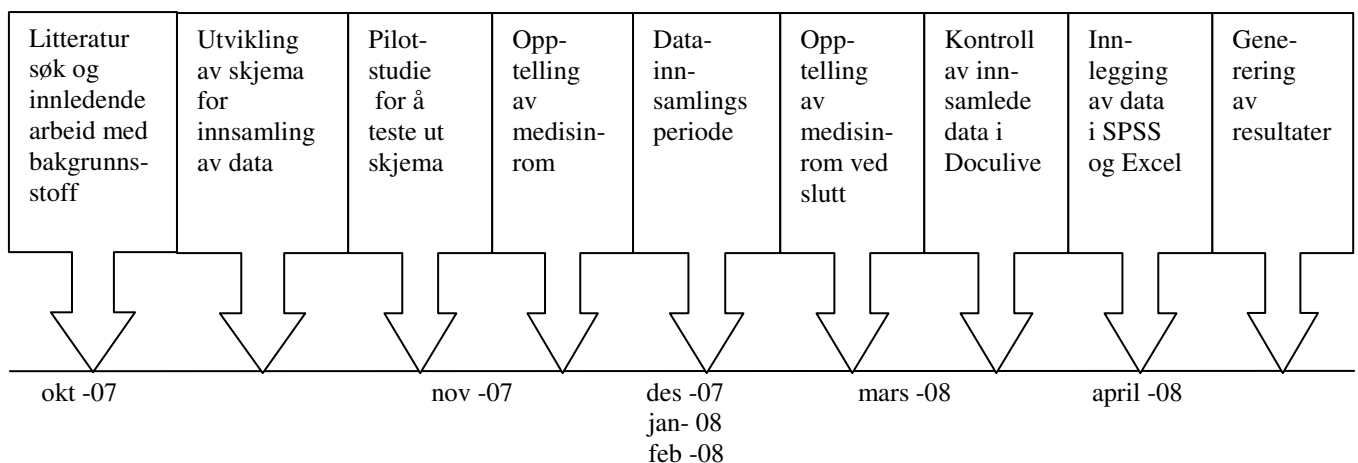
3.6 Innhenting av data

Praktisk sett ble datainnsamling utført ved at studenten oppsøkte de to sengepostene én gang om dagen, utenom lørdag og søndag, og noterte aktuelle opplysninger over på skjema. Alle pasientpermer lå samlet på ett sted på de to postene, og ved hjelp av lister over inneliggende pasienter kunne studenten systematisk gå gjennom hver og én journal for å sjekke om det var blitt gitt antibiotika. Hver mandag fikk studenten pasientoversiktene fra lørdag og søndag, slik at pasienter innlagt i løpet av helgen ble også sjekket opp og inkludert om de hadde fått antibiotika.

Kun pasienter som fikk preparater fra ATC- gruppe J01 i løpet av deres liggetid her, ble inkludert i prosjektet.

Når det faktiske antall doser gitt skulle utfylles i skjemaet, var der kun det antallet sykepleier hadde signert for i kurve og dermed bekreftet å ha gitt, som ble registrert over på skjema.

Det ble ikke samlet inn opplysninger om antibiotikaforbruk for de pasientene der det i legemiddelkurve ble opplyst om at pasienten hadde med antibiotika hjemmefra.



Figur 3.1: Oppsummering av studiens datainnsamlingsperiode.

3.6.1 Anonymisering

Aidentifisering ble gjort ved at inkluderte pasienter fortløpende fikk tildelt et identifiseringsnummer, og en kodebok med ID- nummeret koblet til pasientens navn og fødselsdato, ble oppbevart på egnet innelåst sted.

I de tilfeller der en pasient var innlagt ved mer enn én anledning i løpet av registreringsperioden, ble det samme ID- nummeret som pasienten ble tildelt ved første innleggelse brukt.

3.7 Antibiotikaforbruk basert på ulike kilder

Et av studiens hovedmål var å undersøke hvordan DDD fungerer som måleverktøy. Omfanget av svinn av antibiotika skulle også kartlegges. For å utføre dette, måtte man ha en oversikt over ”antibiotikaflyten” i avdelingen ved å:

- kvantifisere lagerbeholdning ved start og slutt
- kvantifisere apotekleveranse
- kvantifisere mengde gitt til pasientene

Data over antibiotikaforbruk skulle hentes inn fra disse ulike kildene, og som mål på forbruket ble DDD benyttet som måleenhet, siden dette er en etablert måte å presentere forbruksstatistikker på. Oversikt over DDD for de ulike antibiotika er gitt i vedlegg 1.

Vanligvis er det apotekets oversikt over leveranse til sykehuset som er kilden til statistikker over sykehusets legemiddelforbruk, og det er disse som normalt brukes for å kartlegge legemiddelbruken. I denne studien skulle vi derimot også registrere forbruket ned på individnivå.

Svinn skulle også kartlegges. I utgangspunktet var det antatt at svinn ville kunne beregnes ved å finne differansen mellom levert mengde og faktisk gitt mengde. Senere ble det bestemt å angi svinnet mer nøyaktig ved å kvantifisere kasserte rester.

3.7.1 Opptelling av antibiotikabeholdning og uttak fra medisinlager

Sengepostenes beholdning av medikamenter i gruppe J01 ble kvantifisert før registreringsstart, samt etter avsluttet innsamling av data for begge periodene.

Kvantifisering ble gjort ved at det for hvert antibiotikum ble talt opp antall forpakninger, for så å multiplisere dette antallet med mengde legemiddel i hver pakning, angitt i milligram eller gram. Mengdene ble til slutt omregnet til DDD.

For å få en oversikt over hvor mye antibiotika som hadde *forlatt* medisinrommet underveis i innsamlingsperioden, ble beholdning ved start summert sammen med mengdene levert fra apotek i løpet av de to separate periodene. Differansen mellom denne sum, og lagerbeholdning etter innsamlingsperiodens slutt, ble registrert som den mengden som var hentet ut av lageret.

3.7.2 Leveranser fra apoteket

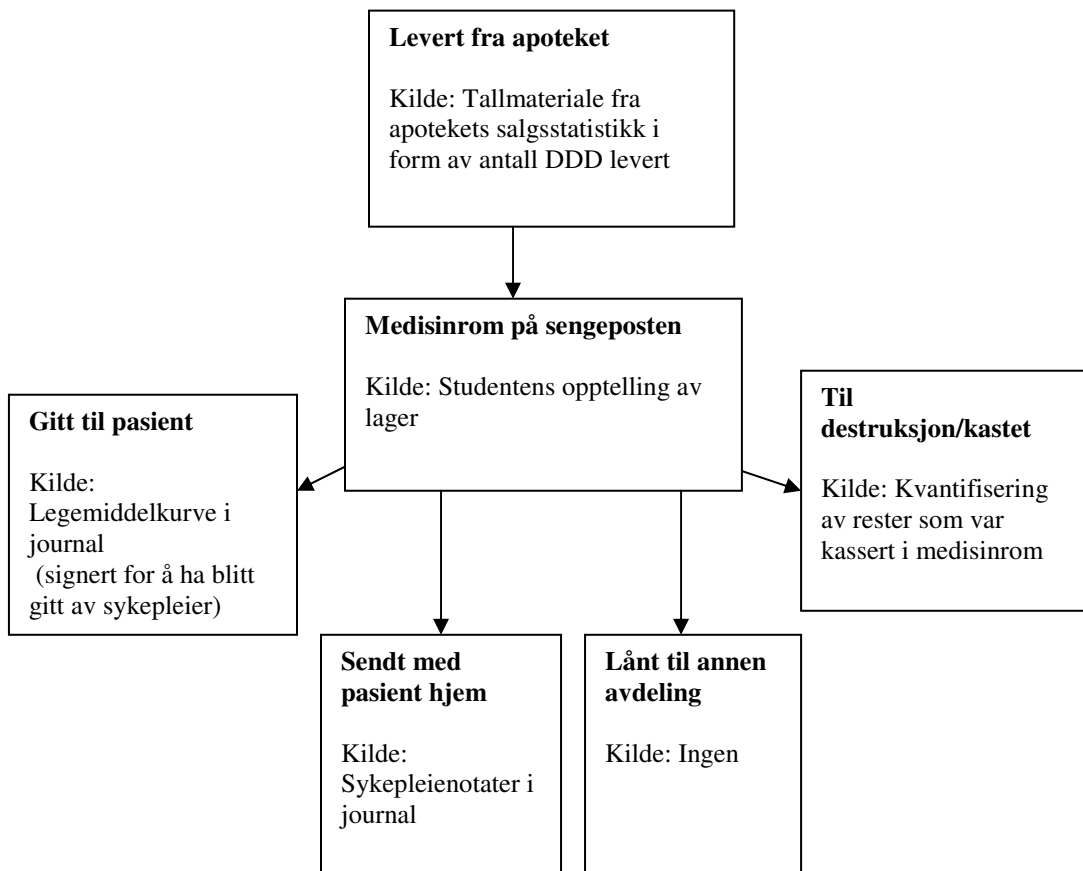
Studenten fikk tilsendt oversikt over all antibiotika, oppgitt i DDD, levert fra sykehusapoteket i løpet av aktuell tidsperiode, etter at datainnsamlingen var ferdig.

3.7.3 Journaldata: ordinerte og administrerte mengder

Både mengde ordinert av lege, samt mengde faktisk gitt til pasientene av sykepleier, ble registrert fra legemiddelkurvene i pasientjournal, over på skjema, og summert sammen for alle pasientene. Mengdene angitt i mg ble så omregnet til DDD. Ordinasjon fra lege var doseringen legen hadde forordnet for hver dag pasienten skulle ha antibiotika, mens den faktisk gitte mengden, var den mengden av legens ordinasjon som sykepleier hadde signert i signaturfeltet for å ha gitt.

Det var viktig å identifisere og inkludere alle som mottok antibiotika ved et eller annet tidspunkt i løpet av innsamlingsperioden. Dette for å få et riktigst mulig bilde av reell klinisk praksis, samt at oversikten over ”antibiotikaflyten” i avdelingen skulle bli så nøye kartlagt som mulig.

3.8 Antibiotikaflyt



Figur 3.2: "Antibiotikaflyten" i avdelingene. En oversikt over hvor antibiotika som leveres fra apoteket til sengepostens medisinrom kan ta veien.

Studenten forsøkte å skaffe seg et så godt bilde som mulig på hvordan prosessen fra legens ordinasjon til selve administreringen av antibiotikumet foregår. Dette for å ha oversikt over hvor medikamentet som hentes fram for å brukes, kan ende opp i en avdeling. Følgende muligheter ble identifisert ved å lese journal og legemiddelkurve, ved gjøre seg kjent med medisinrom eller i samtale med sykepleierne:

- i pasienten
- til destruksjon (kastet)
- med pasienten hjem
- lånt til annen avdeling

3.8.1 Kvantifisering av kasserte antibiotikarester

Før den andre innsamlingsperioden startet, ble det besluttet at alle rester av antibiotika som normalt ville blitt sendt til destruksjon, i stedet skulle samles opp til kvantifisering. Dette var ønskelig fordi man underveis i den første registreringsperioden observerte at det var relativt store mengder antibiotika som gikk til destruksjon. Det ble dessuten nevnt av sykepleier at det kunne forekomme at avdelingene lånte legemidler fra hverandre, noe som i så fall ville påvirket differansen mellom apoteklevert mengde til medisinrom og gitt mengde til pasientene. Studenten fant ingen notater i løpet av perioden om at det var gått antibiotika inn eller ut på grunn av lån mellom avdelingens medisinrom.

Å kvantifisere restene ble derfor ansett som interessant, for å se om mengden som i teorien var beregnet å være svinn, faktisk kunne gjenfinnes som kassert.

Sykepleierne ble informert, og de skulle selv samle alle rester som ble til overs i hetteglass og flasker etter tilberedning og opptrekking, i beholder som jevnlig ble hentet av studenten. Det praktiske kvantifiseringsarbeidet ble utført av Avdeling for Sykehushygiene, og var ikke noe som i utgangspunktet var ment å skulle inngå i dette prosjektet. Studenten deltok ikke i dette arbeidet, men fikk overlevert data da målingene var ferdig. Restene var omregnet til mengde DDD.

3.9 Korreksjonsfaktor

I undersøkelsen ble forholdet mellom DDD og den ordinerte døgndosen beregnet som en "korreksjonsfaktor" for hvert antibiotikum, for å få et bilde på hvor mange gjennomsnittlige døgndoser til barn som utgjorde 1 voksen DDD.

Korreksjonsfaktoren tilsvarer altså forholdet mellom den gjennomsnittlige døgndose faktisk forskrevet (PDD) og DDD.

Regnestykket så slik ut: $\text{Korreksjonsfaktor} = \text{DDD}/\text{PDD}$.

3.10 Databehandling

Innsamlede opplysninger ble lagt inn i statistikkprogrammet ”The Statistical Package for the Social Sciences®” (SPSS) 13.0. Ut av denne databasen ble deskriptive data hentet ut. Data ble lagt inn etter hvert som pasientene var utskrevet og opplysningene på skjema var blitt dobbeltsjekket i Doculive.

I vedlegg 4 er det en oversikt over variablene slik de er lagt inn i SPSS.

Opplysninger om leveranse fra apotek ble mottatt fra sykehusapoteket som Excel- filer, og antibiotikabeholdningen i medisinrom ble også lagt inn i Excel.

3.11 Analyser

Det var ikke planlagt at det skulle gjøres statistiske analyser da studien ble formet. Prosjektet var ment å være et deskriptivt arbeid for å kartlegge diverse forhold rundt antibiotikaforbruk og målemetoder ved forbruk til barn.

Eventuelle statistiske analyser kan ses på som et trinn nummer to i dette arbeidet, om det ved senere anledninger skal tas videre og gjøres sammenlikninger, for eksempel etter intervensjoner.

3.12 Definisjon av begreper

Tabell 3.1: Undersøkte mål og definisjoner av begreper som er brukt ved analyse av resultatene.

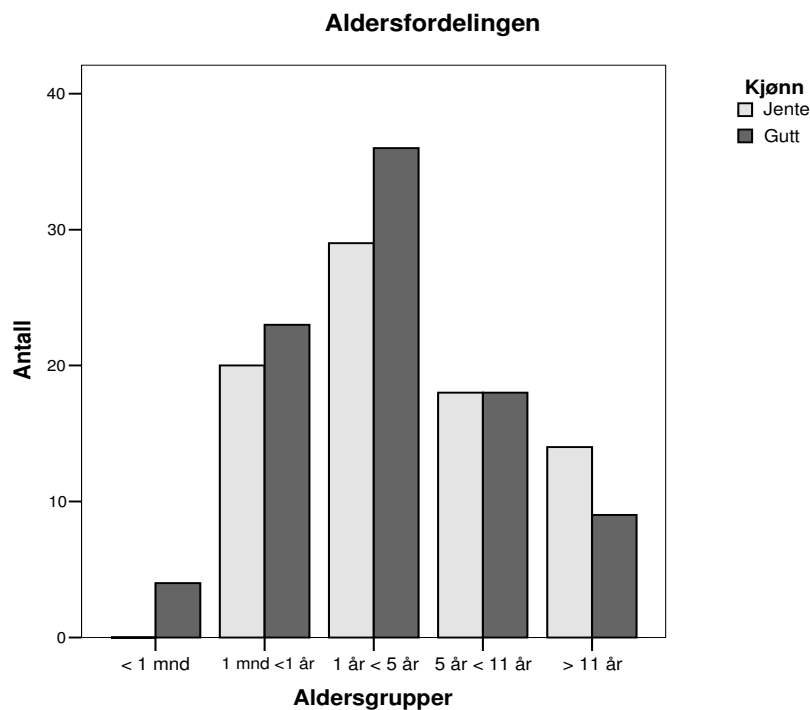
Begrep	Definisjon
Antibiotikadag	<p>Med en antibiotikadag menes én dags terapi med en type antibiotikum, til én pasient. Begrepet brukes for å beskrive antall dager det ble gitt behandling med antibiotika.</p> <p>Det er ikke tatt hensyn til om dagene faktisk er ett helt døgn, da det på skjema bare ble registrert dato for hver dag pasienten var innlagt. En antibiotikadag kan derfor i praksis være bare en halv dag.</p>
Antibiotikakur	<p>Med en antibiotikakur menes én type antibiotikum gitt til én pasient. Tallet kan være større enn det totale antall pasienter, fordi flere kan få mer enn ett antibiotikum i løpet av tiden de er innlagt.</p> <p>Pasienten kan ha fått det samme midlet ved flere anledninger i løpet av perioden, men det er bare registrert én gang per pasient. Dette er fordi det ikke kommer fram av de registrerte opplysningene om det har vært opphold mellom kurene, eller om pasienten for eksempel bare har vært innlagt i en annen avdeling en tid, og fortsatt å få midlet der, eller vært hjemme i permisjon, men fortsatt fått antibiotikumet. Antall antibiotikakurer gitt beskriver derfor også antall pasienter som har fått hver type antibiotikum.</p>
Kalenderdag	Én dato i kalenderen.
Uttak fra medisinrom	<p>Med uttak fra medisinrom menes antibiotika som fysisk er fjernet fra beholdningen, basert på optelling av lageret før og etter start av datainnsamlingsperiode.</p> <p>Uttak = (lagerbeholdning ved start + mengde levert fra apotek)-lagerbeholdning ved slutt.</p> <p>Tallet kan være større enn mengden levert fra apoteket, fordi medisinrom allerede har et lager av antibiotika. Tas det fra denne beholdningen også, vil dette gi en mengde som er større enn den apotekleverte mengden.</p>

4 Resultat

4.1 Pasientmaterialet

Pasientmaterialet er beskrevet i tabell 4.1, og omfatter 171 pasienter. 81 av disse var jenter og 90 var gutter.

86 av pasientene som har fått antibiotika var innlagt ved Post 2, Barneklubben. 83 pasienter var innlagt ved sengeposten på Barnekirurgen, Kirurgisk avdeling. To av pasientene var innlagt både ved Post 2 og Barnekirurgen, men ved to ulike perioder i løpet av innsamlingstiden.



Figur 4.1: Aldersfordelingen blant pasientene (n = 171).

Totalt ble det notert 74 ulike diagnoser/prosedyrer. En fullstendig liste over alle disse er gitt i vedlegg 5.

Tabell 4.1: Karakteristika av pasientene og journalmaterialet (n = 171).

Karakteristikk		n (%)	
Kjønn	Jenter	81 (47,4)	
	Gutter	90 (52,6)	
Alder	Gjennomsnitt	4 år og 3 mnd	
	Median	2 år og 2 mnd	
	Min. - maks.	1 dag-16 år	
	Grupper	< 1 mnd	4 (2,3)
		1 mnd <1 år	43 (25,1)
		1 år <5 år	65 (38,0)
		5 år < 11 år	36 (21,1)
		>11 år	23 (13,5)
Kroppsvekt (kg)	Gjennomsnitt	17,6	
	Jenter	18,6	
		Gutter	16,8
	Median	13,0	
	Min. - maks.	2,2-68	
Avdeling	Post 2, Barneklubben	83 (48,5)	
	Barnekirurgen	86 (50,3)	
	Begge (to ulike anledninger)	2 (1,2)	

Perioden med innsamling av data foregikk i til sammen 77 dager, og i løpet av disse dagene ble det registrert 1136 antibiotikadager.

Sykehusets statistikk viser at det var 528 pasienter innlagt ved de to sengepostene.

Antall dagpasienter var 238. Imidlertid hadde dagpasientene ofte ingen legemiddelkurve i journalen, og det ble ikke registrert at noen av disse pasientene fikk antibiotika. Det er derfor fokusert på de inneliggende pasientene i de videre analysene.

Antall liggedøgn for perioden var 2264.

85 pasienter fikk antibiotika ved Post 2, mens 88 pasienter fikk ved Barnekirurgen. To av pasientene er registrert dobbelt fordi de fikk antibiotika på begge postene.

27 % av de inneliggende pasientene ved Post 2 og 42 % av de inneliggende pasientene ved Barnekirurgen har fått antibiotika.

Tabell 4.2: Oversikt over antall innlagte pasienter, antall dagpasienter samt antall liggedøgn totalt og inndelt for hver av sengepostene.

	Antall pasienter innlagt	Antall dagpasienter	Antall liggedøgn	Andel av innlagte pasienter som har fått antibiotika (%)
Post 2	317	44	1216	85/317 (27 %)
Barnekirurgen	211	194	1048	88/211 (42 %)
Total	528	238	2264	(32 %)

4.2 Måling av antibiotikaforbruk

Ingen av kildene samsvarer når det gjelder det totale antibiotikaforbruket oppgitt som antall DDD (tabell 4.3). Mengde *levert* fra apoteket, som er kilden som vanligvis benyttes til forbruksstatistikk, kan ikke gjenfinnes som administrert til pasientene.

Lege *ordinerte* 69 % av den mengde DDD som ble levert fra apoteket (562 av 816 DDD). Totalt ble 58 % av leveransen registrert som *faktisk gitt* til pasientene (471 av 816 DDD).

Tabell 4.3: Oversikt over total mengde DDD ordinert av lege, gitt av sykepleier, levert fra apoteket, samt tatt ut av sengepostens medisinrom, for de to undersøkte sengepostene.

	DDD ordinert av lege (Kilde: journal)	DDD gitt av sykepleier (Kilde: journal)	DDD levert fra apoteket (Kilde: Salgsstatistikk fra apotek)	DDD tatt ut fra medisinrom (Kilde: opptelling av beholdning)	Prosentandel av levert mengde fra apotek som faktisk er gitt
Post 2, Barneklubben	314	257	480	515	54 %
Barnekirurgen	248	214	336	385	64 %
Totalt	562	471	816	900	58 %

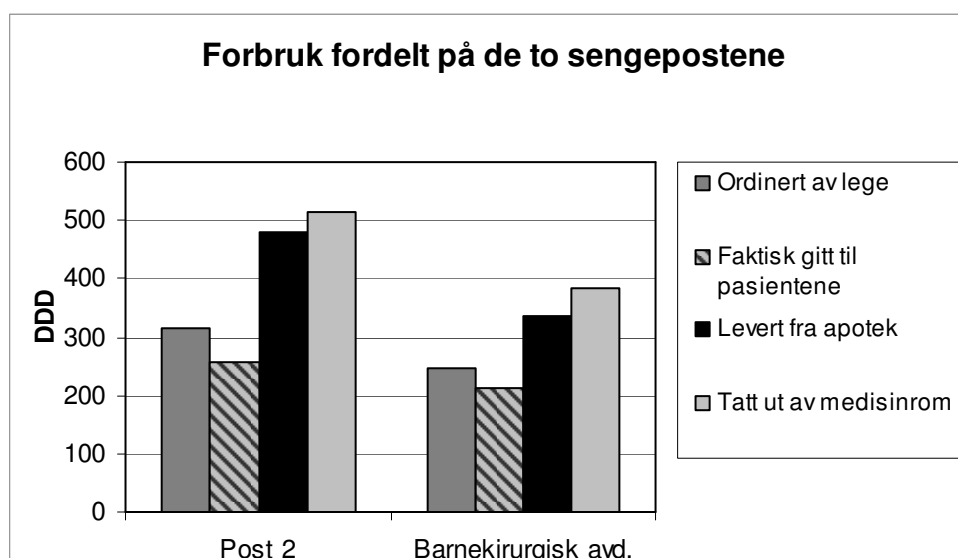
Det er også en forskjell mellom mengde *tatt ut* fra medisinrom i løpet av perioden, og mengde levert fra apoteket til medisinrom.

Det sammenlagte uttaket fra medisinrom var omtrent 10 % større enn det apoteket hadde levert til den samme beholdningen i løpet av registreringsperioden.

Data for DDD ordinert og DDD gitt stammer fra samme kilde. Forskjellene mellom disse er nærmere omtalt i kapittel 4.4.5, som omhandler analyse av bruken, ut fra journalene. Forskjellen var imidlertid 16 % (91 DDD).

Når det gjelder de to sengepostene sett hver for seg, viser både tabell 4.3 og figur 4.2 at det gjennomgående har vært et høyere forbruk av antibiotika ved Post 2, Barneklubben, enn ved Barnekirurgen i det aktuelle tidsrom.

Ved Barnekirurgen har en større prosentandel av apotekets leverte mengde faktisk gått til pasientene, enn ved Post 2.

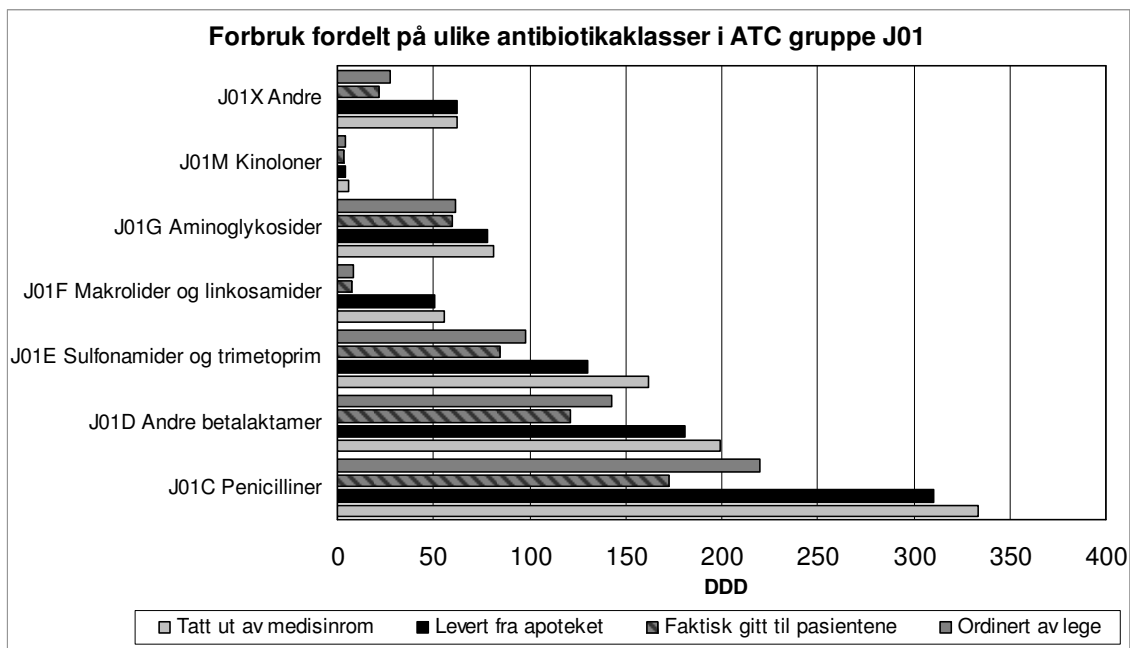


Figur 4.2: Forbruket hentet fra de ulike kildene, fordelt på hver av sengepostene.

Figur 4.3 viser forbruket fordelt på de ulike klassene av systemiske antibiotika. Bruken var størst for ATC- gruppe J01C, penicilliner, uansett hvilken av kildene man sammenlikner. Klasse J01D, andre betalaktamantibakterielle midler, er gruppen det ble brukt nest mest av.

56 % av mengden penicilliner som ble levert fra apoteket, er registrert som faktisk gitt til pasientene. For gruppe J01D er 78 % registrert som gitt.

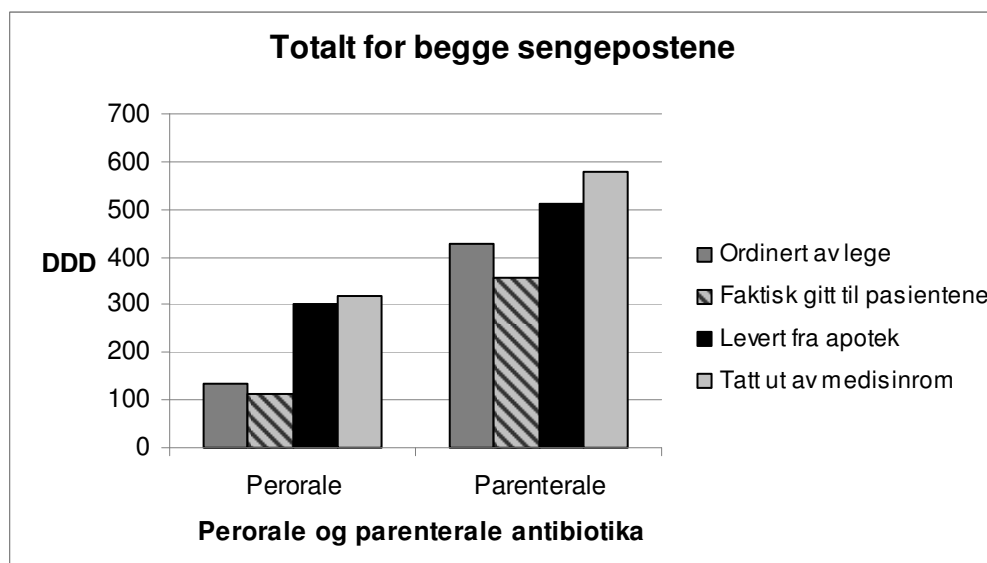
Antibiotikaklassen med lavest prosentandel av levert mengde faktisk gitt til pasientene, er J01F, makrolider og linkosamider, med 17 %.



Figur 4.3: Antibiotikaforbruk inndelt i de ulike antibiotikaklassene i ATC- gruppe J01.

En inndeling av forbruket i parenterale og perorale preparater (figur 4.4), viser at det totale forbruket var størst av parenterale midler. 513 DDD av parenterale og 303 DDD av perorale midler ble levert fra apoteket.

For perorale antibiotika ble 27 % av mengden som var levert fra apoteket, registrert som faktisk gitt til pasientene, mens det for de parenterale medikamentene var 70 % som ble gitt.



Figur 4.4: Antibiotikaforbruk inndelt for perorale og parenterale midler.

4.2.2 Kasserte antibiotikarester

Data for kasserte antibiotika gjelder bare for andre delen av registreringsperioden, altså fra 14.01.08 til 28.02.08.

Resultatet viser at 48,5 DDD ble kassert. 3 av disse var perorale preparater, mens resten var parenterale medikamenter.

Mengde legemiddel som var igjen i hetteglass og flasker varierte alt fra en rest på 0,5 % til at omtrent hele den opprinnelige mengden var igjen i glasset. Gjennomsnittlig for alle var det en rest på 36 % av opprinnelig mengde, basert på veiing av glassene.

Tabell 4.4 nedenfor viser forbruket i denne perioden oppgitt i DDD, basert på registreringer hentet fra de ulike kildene tidligere brukt. Differansen mellom den leverte mengden og mengde registrert som gitt til pasientene, blir ut fra disse tallene beregnet til å være 139 DDD.

Av dette ble altså 48,5 DDD gjenfunnet som kasserte antibiotikarester.

Tabell 4.4: Oversikt over total mengde DDD ordinert av lege, gitt av sykepleier, levert fra apoteket, samt tatt ut av sengepostens medisinrom, i andre del av innsamlingsperioden.

	DDD Ordinert av lege (Kilde: Journal)	DDD Gitt av sykepleier (Kilde: Journal)	DDD Leveret fra apoteket (Kilde: Salgsstatistikk)	DDD Tatt ut fra medisinrom (Kilde: Opptelling av beholdning)
Peroral	75	62	125	170
Parenteral	254	216	292	296
Totalt	329	278	417	466

4.3 Korreksjonsfaktor for måleenheten DDD

Tabell 4.5 viser en oversikt for de ulike antibiotika brukt og deres gjennomsnittlig ordinerte barnedose per døgn totalt for begge sengepostene. Gjennomsnittlig, median, og minimum og maksimum dose ordinert per døgn er også presentert som andel av verdiene av 1 DDD, for å muliggjøre beregning av en ”korreksjonsfaktor”.

Tabellen viser først og fremst en stor variasjon i forholdet mellom gjennomsnittlig barnedose forskrevet (PDD) og DDD. For fire av 26 antibiotika er det i gjennomsnitt ordinert 1 DDD eller mer per antibiotikadag. Kloksacillin er midlet det er ordinert høyest gjennomsnittlig døgndose av, tilsvarende 1,06 DDD. Vankomycin er midlet det er ordinert lavest gjennomsnittlig døgndose av, tilsvarende 0,08 DDD.

For ampicillin betyr korreksjonsfaktoren 1,0 at 1 DDD rekkes til behandling av ett barn.

For vankomycin vil 1 DDD være tilstrekkelig til å behandle ca. 12 barn.

Korreksjonsfaktorene varierer fra 0,9 til 12,5 for de ulike antibiotika.

Tabell 4.5: Gjennomsnittlig ordinert barnedose i mg, samt gjennomsnittlig, median og minimum og maksimum barnedose ordinert av lege per døgn, som andel av DDD.

Korreksjonsfaktorer er beregnet ut fra den *gjennomsnittlige* barnedosen som andel av DDD.

Antall pasienter som fikk hvert middel finnes i tabell 4.12.

ATC- kode	Antibiotikum	Gjennomsnittlig ordinert barnedose (PDD) per døgn, i mg	Gjennomsnittlig ordinert barnedose (PDD) per døgn, som andel av DDD	Median ordinert barnedose (PDD) per døgn, som andel av DDD	Min. – maks. ordinert barnedose (PDD) per døgn, som andel av DDD	Korreksjonsfaktor (basert på gjennomsnittet)
J01CA01	Ampicillin	1981	0,99	0,9	0,14- 4,0	1,0
J01CA04	Amoksisillin	392	0,39	0,45	0,30- 0,45	2,6
J01CA08	Pivmecillinam	600	1,0	1,0	1,0- 1,0	1,0
J01CE01	Benzylpenicillin	1549	0,43	0,33	0,06- 1,25	2,3
J01CE02	Fenoksymetylpenicillin	736	0,37	0,30	0,15- 0,70	2,7
J01CF01	Dikloksacillin	1500	0,83	0,75	0,50- 1,60	1,2
J01CF02	Kloksacillin	2116	1,06	1,0	0,45- 2,00	0,9
J01DB01	Cefaleksin	338	0,17	0,14	0,05- 0,68	5,9
J01DB03	Cefalotin	1239	0,31	0,34	0,04- 1,13	3,2
J01DC02	Cefuroksim	2645	0,88	1,0	0,25- 1,50	1,1
J01DD01	Cefotaksim	2336	0,58	0,45	0,09- 2,0	1,7
J01DD02	Ceftazidim	4200	1,05	1,05	1,05- 1,05	1,0
J01DB04	Ceftriakson	2000	1,0	1,0	1,0- 1,0	1,0
J01DH02	Meropenem	1736	0,87	1,2	0,05- 1,50	1,2
J01EA01	Trimetoprim	88	0,22	0,20	0,0025- 0,50	4,6
J01EE01	Sulfametoksazol og trimetoprim	-	0,35	0,18	0,06- 1,00	2,9
J01FA01	Erytromycin	600	0,30	0,30	0,30- 0,30	3,3
J01FA09	Klaritromycin	150	0,30	0,30	0,30- 0,30	3,3
J01FA10	Azitromycin	134	0,45	0,30	0,23- 0,67	2,2
J01FF01	Klindamycin	925	0,52	0,67	0,08- 0,67	1,9
J01GB01	Tobramycin	158	0,66	0,67	0,63- 0,67	1,5
J01GB03	Gentamicin	103	0,43	0,23	0,04- 1,67	2,3
J01MA02	Ciprofloksacin	386	0,56	0,60	0,50- 60	1,8
J01XA01	Vankomycin	162	0,08	0,08	0,06- 0,10	12,5
J01XD01	Metronidazol	401	0,27	0,16	0,02- 4,0	3,7
J01XE01	Nitrofurantoin	58	0,29	0,20	0,05- 0,75	3,5

Det er variasjon i verdien til de ulike korreksjonsfaktorene, mellom sengepostene. Trimetoprim har for eksempel en faktor på 50 ved Post 2, i motsetning til ved Barnekirurgen der denne er beregnet til å være 4,2.

Det var bare 16 av de 26 midlene som ble brukt på barnekirurgen.

Tabell 4.6: Gjennomsnittlig barnedose ordinert per døgn som andel av DDD, samt korreksjonsfaktor for hver av sengepostene. Korreksjonsfaktorer er beregnet ut fra den gjennomsnittlige barnedosen som andel av DDD.

ATC-kode	Antibiotikum	Gjennomsnittlig ordinert barnedose (PDD) per døgn ved Post 2, som andel av DDD	Korreksjonsfaktor for Post 2 (basert på gjennomsnittet)	Gjennomsnittlig ordinert barnedose (PDD) per døgn ved Barnekirurgen, som andel av DDD	Korreksjonsfaktor for Barnekirurgen (basert på gjennomsnittet)
J01CA01	Ampicillin	0,93	1,1	1,07	0,9
J01CA04	Amoksisillin	0,40	2,5	0,30	3,3
J01CA08	Pivmecillinam	*	*	1,00	1,0
J01CE01	Benzylpenicillin	0,49	2,0	0,11	9,1
J01CE02	Fenoksymetylpenicillin	0,37	2,7	*	*
J01CF01	Dikloksacillin	0,83	1,2	*	*
J01CF02	Kloksacillin	1,06	0,9	*	*
J01DB01	Cefaleksin	0,17	5,9	0,20	5,0
J01DB03	Cefalotin	0,32	3,1	0,27	3,7
J01DC02	Cefuroksim	1,21	0,8	0,69	1,6
J01DD01	Cefotaksim	0,67	1,5	0,27	3,7
J01DD02	Ceftazidim	1,05	1,0	*	*
J01DB04	Ceftriakson	1,0	1,0	*	*
J01DH02	Meropenem	0,67	1,5	1,14	0,9
J01EA01	Trimetoprim	0,02	50,0	0,24	4,2
J01EE01	Sulfametoksazol og trimetoprim	0,30	3,3	0,46	2,2
J01FA01	Erytromycin	0,30	3,3	*	*
J01FA09	Klaritromycin	0,30	3,3	*	*
J01FA10	Azitromycin	0,45	2,2	*	*
J01FF01	Klindamycin	0,52	1,9	*	*
J01GB01	Tobramycin	0,67	1,5	0,63	1,6
J01GB03	Gentamicin	0,27	3,7	0,54	1,9
J01MA02	Ciprofloksacin	0,56	1,8	*	*
J01XA01	Vankomycin	*	*	0,08	12,5
J01XD01	Metronidazol	0,15	6,7	0,29	3,5
J01XE01	Nitrofurantoin	*	*	0,29	3,5

*antibiotikumet er ikke brukt ved denne sengeposten

4.4 Forbruk i klinisk praksis

4.4.1 To eksempler på antibiotikabruk hos enkeltpasienter

For å illustrere bruken av antibiotika og betydningen av begreper brukt i resultatene, er to pasienter valgt ut.

Eksempel 1

Jente, 11 år, har totalt i løpet av registreringsperioden fått seks ulike antibiotika, fordelt på innleggelse ved to ulike tidsperioder. Ved første innleggelsesepisode ved en av sengepostene ble det i tre dager gitt trimetoprim som profylakse.

Neste innleggelse var over en måned senere, og pasienten ble da gitt en kombinasjon av tre antibiotika i forbindelse med profylakse ved kirurgi.

De tre midlene ble gitt samtidig i tre sammenhengende kalenderdager, noe som tilsvarer ni *antibiotikadager*. Imidlertid ble ampicillin i tillegg gitt alene én dag før, og én dag etter de tre dagene med kombinasjonsterapi, slik at forbruket totalt sett utgjør 11 antibiotikadager.

Den siste dagen ampicillin ble gitt, fikk pasienten også nitrofurantoin, som ble gitt i fem dager totalt, i behandlende doser. Siste dag med administrasjon av nitrofurantoin ble det imidlertid byttet over til pivmecillinam. Pivmecillinam ble så gitt i ytterligere to dager, før registrering av bruk av antibiotika stanser hos denne pasienten, enten på grunn av utskrivning eller på grunn av seponering av antibiotika.

Til sammen bidrar denne ene pasienten til 22 *antibiotikadager*, og seks *antibiotikakurer*. Fem av disse antibiotikadagene ble det altså gitt mer enn ett middel *samtidig*.

Tabell 4.7: Eksempel på antibiotikaforbruk hos jente 11 år. Eksempel 1.

Dag	Antibiotikum 1	Antibiotikum 2	Antibiotikum 3
1	Trimetoprim		
2	Trimetoprim		
3	Trimetoprim		
4	Ampicillin		
5	Ampicillin	Metronidazol	Gentamicin
6	Ampicillin	Metronidazol	Gentamicin
7	Ampicillin	Metronidazol	Gentamicin
8	Ampicillin	Nitrofurantoin	
9	Nitrofurantoin		
10	Nitrofurantoin		
11	Nitrofurantoin		
12	Nitrofurantoin	Pivmecillinam	
13	Pivmecillinam		
14	Pivmecillinam		

Eksempel 2

Jente, 1 år og 10 mnd, også innlagt ved to ulike tidspunkter i løpet av perioden.

Ved første innleggelse fikk pasienten parenteral behandling med ciprofloksacin som behandling. Diagnosen var osteomyelitt. Dette antibiotikumet er registrert gitt i fire dager. Imidlertid var dette en pasient som allerede var innlagt da innsamlingsarbeidet startet, slik at hun stod på dette midlet, og hadde allerede fått dette i noen dager før studenten startet å registrere det.

Ved andre innleggelse to måneder senere fikk pasienten cefotaksim som behandling, der diagnosen var uspesifikk bakterieinfeksjon. Midlet ble gitt i åtte dager, og på den åttende dagen ble det byttet over til peroral behandling med cefaleksin. Siste dag ble det altså først gitt én dose med cefotaksim, og så én dose cefaleksin senere på dagen.

Til sammen ble det registrert 13 *antibiotikadager* og tre *antibiotikakurer*.

En av antibiotikadagene ble det gitt flere antibiotika *samtidig*.

Tabell 4.8: Eksempel på antibiotikaforbruk hos jente 1 år og 10 mnd. Eksempel 2.

Dag	Antibiotikum 1	Antibiotikum 2
1	Ciprofloksacin	
2	Ciprofloksacin	
3	Ciprofloksacin	
4	Ciprofloksacin	
5	Cefotaksim	
6	Cefotaksim	
7	Cefotaksim	
8	Cefotaksim	
9	Cefotaksim	
10	Cefotaksim	
11	Cefotaksim	
12	Cefotaksim	Cefaleksin

4.4.2 Typer antibiotika fordelt på antibiotikadager og - kurer

Antibiotika ble gitt til 171 pasienter. Dette var 32 % av alle innlagt i innsamlingsperioden.

26 ulike antibiotika er registrert ordinert og gitt. Ved Post 2 er det gitt 23 ulike antibiotika, mens det ved Barnekirurgen er gitt 16 forskjellige midler.

4.4.2.1 Antibiotikadager

Det er registrert 1136 antibiotikadager. 549 (48 %) av disse dagene er registrert på Post 2, mens 587 (52 %) er registrert på Barnekirurgen.

Som tabell 4.9 viser, ble det totalt i form av antibiotikadager gitt mest trimetoprim, som for øvrig ble gitt over dobbelt så mange dager som antibiotikum nummer to på listen, ampicillin. De to midlene som ligger nederst i tabellen er bare gitt i to antibiotikadager hver. Av de ti midlene som ligger øverst i tabellen, hører tre av disse til ATC-gruppen J01D, andre betalaktamantibakterielle midler.

Tabell 4.9: Oversikt over alle ulike antibiotika som ble gitt i løpet av innsamlingsperioden totalt for begge sengepostene, n = 1136 antibiotikadager.

Antibiotikum	n (%)
Trimetoprim	295 (26,0)
Ampicillin	119 (10,5)
Cefotaksim	115 (10,1)
Gentamicin	99 (8,7)
Sulfametoksazol og trimetoprim	95 (8,4)
Metronidazol	63 (5,5)
Kloksacillin	51 (4,5)
Meropenem	33 (2,9)
Cefaleksin	32 (2,8)
Nitrofurantoin	32 (2,8)
benzylpenicillin	31 (2,7)
Cefalotin	30 (2,6)
Fenoksymetylpenicillin	25 (2,2)
Cefuroksim	19 (1,7)
Dikloksacillin	17 (1,5)
Amoksisicillin	13 (1,1)
Vancomycin	13 (1,1)
Ceftriakson	13 (1,1)
Klaritromycin	9 (0,8)
Azitromycin	7 (0,6)
Ciprofloksacin	7 (0,6)
Pivmecillinam	6 (0,5)
Klindamycin	4 (0,4)
Tobramycin	4 (0,4)
Ceftazidim	2 (0,2)
Erytromycin	2 (0,2)

I tabell 4.10 og 4.11 er det gjort et skille mellom de to sengepostene, og oversikten viser de fem antibiotika som er gitt flest antibiotikadager.

Ved Post 2 var det cefotaksim som ble gitt flest antibiotikadager, etterfulgt av ampicillin.

Tabell 4.10: Oversikt over de fem antibiotika som ble gitt mest i form av antibiotikadager (n = 549) ved Post 2, Barneklubben.

Antibiotikum	n (%)
Cefotaksim	90 (16,4)
Ampicillin	68 (12,4)
Sulfametoksazol og trimetoprim	66 (12,0)
Kloksacillin	51 (9,3)
Gentamicin	39 (7,1)

Trimetoprim dominerte ved Barneklubben, og midlet stod for omtrent halvparten av antibiotikadagene (46 %). Gentamicin ble gitt i 10 % av antibiotikadagene.

Tabell 4.11: Oversikt over de fem antibiotika som ble gitt mest i form av antibiotikadager (n = 587) ved Barneklubben, Kirurgisk Avdeling.

Antibiotikum	n (%)
Trimetoprim	273 (46,5)
Gentamicin	60 (10,2)
Metronidazol	55 (9,4)
Ampicillin	51 (8,7)
Nitrofurantoin	32 (5,5)

4.4.2.2 Antibiotikakurer

Det ble gitt 284 antibiotikakurer. 133 (47 %) av kurene ble gitt på Post 2, mens 151 (53 %) ble gitt på Barneklubben.

Det ble gitt flest antibiotikakurer med trimetoprim. Totalt er det gitt 50 kurer med dette midlet, noe som betyr at 50 forskjellige pasienter har fått trimetoprim. For definisjon av begrepet *antibiotikakurer* henvises det til tabell 3.1.

Gentamicin og ampicillin er midlene det er gitt flest antibiotikakurer av, etter trimetoprim.

Tabell 4.12: Oversikt over antall kurer for de ulike antibiotika i løpet av innsamlingsperioden totalt for begge sengepostene, n = 284.

Antibiotikum	n (%)
Trimetoprim	50 (17,6)
Gentamicin	35 (12,3)
Ampicillin	32 (11,3)
Cefotaksim	23 (8,1)
Metronidazol	21 (7,4)
Cefalotin	20 (7,0)
Cefaleksin	12 (4,2)
Fenoksymetylpenicillin	12 (4,2)
Sulfametoksazol og trimetoprim	11 (3,9)
Nitrofurantoin	11 (3,9)
Benzylpenicillin	10 (3,5)
Meropenem	9 (3,2)
Cefuroksim	6 (2,1)
Kloksacillin	5 (1,8)
Azitromycin	4 (1,4)
Amoksisicillin	4 (1,4)
Dikloksacillin	3 (1,1)
Klaritromycin	3 (1,1)
Tobramycin	2 (0,7)
Pivmecillinam	2 (0,7)
Klindamycin	2 (0,7)
Ciprofloksacin	2 (0,7)
Vancomycin	2 (0,7)
Ceftazidim	1 (0,4)
Ceftriakson	1 (0,4)
Erytromycin	1 (0,4)

I tabell 4.13 og 4.14 er det for hver av sengepostene vist de fem midlene det ble gitt flest antibiotikakurer av.

Ved Post 2 var cefotaksim midlet det ble gitt flest antibiotikakurer av. Ampicillin og cefalotin stod begge for 12 % av antibiotikakurene.

Tabell 4.13: Oversikt over antall antibiotikakurer for de fem midlene som er gitt som flest kurer ved Post 2, Barneklubben (n = 133).

Antibiotikum	n (%)
Cefotaksim	17 (12,8)
Ampicillin	16 (12,0)
Cefalotin	16 (12,0)
Gentamicin	11 (8,3)
Fenoksymetylpenicillin	12 (9,0)

32 % av antibiotikakurene gitt ved barnekirurgen var med trimetoprim. Dette var 49 av totalt 50 antibiotikakurer som ble gitt av dette midlet i løpet av innsamlingsperioden.

Tabell 4.14: Oversikt over antall antibiotikakurer for de fem midlene som er gitt som flest kurer ved Barnekirurgen, Kirurgisk avdeling (n = 151).

Antibiotikum	n (%)
Trimetoprim	49 (32,5)
Gentamicin	24 (15,9)
Metronidazol	19 (12,6)
Ampicillin	16 (10,6)
Nitrofurantoin	11 (7,3)

4.4.2.3 Antibiotikadager og – kurer sammenlignet med salg fra apotek

Ved å sammenligne resultatene fra kapitlene 4.4.2.1 og 4.4.2.2. både med hverandre, men også med en detaljert salgsoversikt fra apotek, ser man at det verken i antall antibiotikadager, antall kurer eller antall levert fra apotek er de fem samme midlene som ligger øverst i tabellen. Imidlertid er det fire antibiotika som går igjen som de fire øverste i alle listene, men ikke i samme rekkefølge.

Trimetoprim er både gitt flest antall antibiotikadager og gitt til flest av pasientene, mens ampicillin er antibiotikumet det er levert mest av fra apoteket, oppgitt som DDD.

Dosene som ble gitt av trimetoprim var i gjennomsnitt 0,22 DDD per døgn (tabell 4.5). Når trimetoprim ble gitt i 295 antibiotikadager (tabell 4.9) tilsvarer dette et totalt forbruk, oppgitt som definerte døgndoser, på omtrent 65 DDD.

Gjennomsnittsdosen av ampicillin var 0,99 DDD, og midlet ble gitt i 119 antibiotikadager. Dette gir et totalt forbruk på omtrent 118 DDD.

Trimetoprim ble altså gitt flest antibiotikadager og – kurer, men det totale forbruket i DDD var ikke det høyeste blant de ulike midlene.

Tabell 4.15: De fem midlene som er gitt flest antall antibiotikadager, til flest antall pasienter, og levert mest av fra apoteket i antall DDD, total for innsamlingsperioden.

	Antibiotikum gitt flest antall antibiotikadager	Antibiotikum gitt til flest antall pasienter (antall antibiotikakurer)	Antibiotikum levert mest av fra apotek, i antall DDD
1	Trimetoprim	Trimetoprim	Ampicillin
2	Ampicillin	Gentamicin	Trimetoprim
3	Cefotaksim	Ampicillin	Gentamicin
4	Gentamicin	Cefotaksim	Cefotaksim
5	Sulfametoksazol-trimetoprim	Metronidazol	Meropenem og sulfametoksazol-trimetoprim

4.4.3 Antibiotikabelastning per pasient

Av 171 pasienter har 103 fått bare ett antibiotikum i løpet av innsamlingsperioden. De resterende 68 pasientene har fått mer enn ett antibiotikum, ved ett eller flere tilfeller i løpet av registreringsperioden.

Over halvparten av de som har mottatt flere, har fått to ulike medikamenter, mens det meste én pasient har fått, er totalt seks ulike antibiotika, dog ikke alle til samme tid.

Samtidig kombinasjonsterapi

53 av 68 pasienter har fått midlene *samtidig*, på samme dato. De 15 andre pasientene har fått flere antibiotika i løpet av deres innleggelsesperiode, men ingen av dem er gitt samtidig.

Midlene som ble gitt oftest som kombinasjonsterapi var metronidazol, gentamicin og ampicillin, enten der to av disse ble kombinert, eller alle tre.

Andre kombinasjoner som gikk igjen der det ble gitt kombinasjon av to midler, var ampicillin og kloksacillin.

For de tre pasientene som fikk fire antibiotika samtidig, var det ingen av de som fikk de fire samme midlene.

Tabell 4.16: Antall antibiotika, antall pasienter og antall antibiotikadager det ble gitt kombinasjonsterapi med flere midler.

Antall ulike antibiotikum kombinert samtidig	Antall pasienter	Antall antibiotikadager
2	38	131
3	12	41
4	3	2

Varighet av antibiotikaterapi

I gjennomsnitt har pasientene fått 5,4 *kalenderdager* med antibiotikaterapi, der median antall dager er 4. Det lengste antall dager en pasient har fått terapi, er i 29 dager, altså nesten én måned.

Når det gjelder *antibiotikadager*, har hver pasient i gjennomsnitt mottatt antibiotika i 6,8 dager. Det meste en pasient har fått, er 39 antibiotikadager, med til sammen fire ulike antibiotika.

I de tilfellene det er flest dager per antibiotikum til en pasient, er dette barn som har fått trimetoprim eller kombinasjonsmidlet sulfametoksazol- trimetoprim. På det meste er trimetoprim gitt i 27 kalenderdager til én pasient.

4.4.4 Profylakse eller behandling

Totalt skyldtes omtrent seks av 10 antibiotikakurer *behandlende* bruk av antibiotika, mens resten var *profylaktisk* bruk.

Mer enn to av tre kurer var behandling ved Post 2. Ved Barnekirurgen var det flest tilfeller av profylaktisk bruk.

Tabell 4.16: Oversikt over antall antibiotikakurer klassifisert som profylakse og behandling

(n = 284).

	Antibiotikakurer klassifisert som profylakse (%)	Antibiotikakurer klassifisert som behandling (%)
Post 2	34 (25,6)	99 (74,4)
Barnekirurgen	85 (56,3)	66 (43,7)
Total	119 (42)	165 (58)

4.4.5 Dosering

Legens ordinasjon i mg/kg

Tabell 4.17 viser enkeltdosene som legen i gjennomsnitt ordinerte for hvert antibiotikum. Dosen er vist som mg per kg kroppsvekt. Det er også tatt med median dose, samt den laveste og høyeste dosen ordinert, per dose. Også gjennomsnittlig *antall* doser ordinert per døgn, samt laveste og høyeste antall doser ordinert, er tatt med.

For eksempel for ampicillin betyr tallene i tabellen at legen i gjennomsnitt ordinerte per døgn: 44,7 mg/kg * 3,7.

Tabell 4.17: Gjennomsnittlig enkeltdose ordinert i mg/kg, samt gjennomsnittlig antall doser ordinert for hvert antibiotikum.

ATC-kode	Antibiotikum	Gjennomsnittlig enkeltdose ordinert (mg/kg)	Median enkeltdose ordinert (mg/kg)	Min-maks enkeltdose ordinert (mg/kg)	Gjennomsnittlig <i>antall</i> doser ordinert per døgn	Min-maks antall doser ordinert per døgn
J01CA01	Ampicillin	44,7	50	18,3- 96,4	3,7	1-4
J01CA04	Amoksisillin	9,9	10	7,7- 15,0	2,9	1-3
J01CA08	Pivmecillinam	5,7	5,7	4,0- 7,4	3	3-3
J01CE01	Benzylpenicillin	31,5	30	12,0- 58,8	3,6	2-4
J01CE02	Fenoksymetylpenicillin	17,5	17	11,5- 23,1	2,8	1-4
J01CF01	Dikloksacillin	26,7	19	19,2- 41,7	3,5	3-4
J01CF02	Kloksacillin	33,7	26,9	24,2- 51,5	3,7	3-4
J01DB01	Cefaleksin	15,0	16,7	6,6- 28,3	3	2-4
J01DB03	Cefalotin	32,3	30	26,8- 65,2	2	1-3
J01DC02	Cefuroksim	27,0	27,9	19,5- 34,5	3	3-3
J01DD01	Cefotaksim	41,2	43	22,7- 56,8	3,4	1-4
J01DD02	Ceftazidim	49,8	50	49,8- 49,8	3	3-3
J01DB04	Ceftriaksone	69,4	70	69,4-69,4	1	1-1
J01DH02	Meropenem	25,7	23	1,8- 46,9	2,7	1-3
J01EA01	Trimetoprim	2,2	2	0,20- 3,9	1,7	1-2
J01EE01	Sulfametoksazol og trimetoprim (i.v*, mikstur**, tabletter***)	i.v:2,4 mikst:6,7 tab:0,7	i.v:0,9 mikst:3 tab:0,3	i.v:1-4 miks:1,6-20 tab:0,16-12	2,1	1-4
J01FA01	Erytromycin	16,7	16,7	16,7- 16,7	2	2-2
J01FA09	Klaritromycin	8,6	10	6,2- 9,7	1,8	1-2
J01FA10	Azitromycin	10,0	10	9,6- 10,3	1	1-1
J01FF01	Klindamycin	26,9	33,33	7,6- 33,3	3,3	3-4
J01GB01	Tobramycin	4,9	3,5	3,5- 5,5	1,8	1-2
J01GB03	Gentamicin	6,4	6,9	1,6-11,4	1,1	1-3
J01MA02	Ciprofloksacin	11,8	9	9,1- 15,5	2,6	2-3
J01XA01	Vankomycin	13,6	15	8,8- 19,2	3,1	2-4
J01XD01	Metronidazol	17,4	20	3,0- 34,5	1,3	1-4
J01XE01	Nitrofurantoin	0,95	1	0,3- 1,5	2,3	1-3

*Dosering i ml. ** Dosering i ml. *** Dosering i antall tabletter.

Tabellen over baserer seg på hele materialet samlet, og det er derfor ikke tatt hensyn til om dosen ble gitt profylaktisk eller behandlende. For enkelte midler var det forskjell i gjennomsnittlig dose ordinert, basert på om det var profylaktisk eller behandlende bruk. Midlene med størst forskjell var ampicillin og cefalotin.

For ampicillin var gjennomsnittlig ordinert dose ved profylakse 36,5 mg/kg (median dose 30 mg/kg), mens den for behandling var 47 mg/kg (median dose var 50 mg/kg). For cefalotin var gjennomsnittlig og median dose ved profylakse 29 mg/kg, mens den ved behandling var 58 mg/kg (median dose 65 mg/kg).

Dose ordinert i forhold til dose faktisk gitt

Etter observasjoner gjort i pilotstudien om at det ikke alltid ble gitt den doseringen som stod i ordinasjonen fra lege, ble det under innsamlingen av data valgt å skille mellom legens ordinasjon, og det som faktisk ble gitt.

I de fleste situasjoner der det var avvik mellom ordinasjon og det som faktisk var blitt gitt av sykepleier, var dette avvik i *antall* doser, altså at sykepleier ikke hadde gitt det antallet doser legen hadde ordinert. Tabell 4.18 viser at i over sju av 10 tilfeller av antibiotikadager, var det ingen avvik mellom antall doser ordinert og antall doser gitt.

I over to av ti tilfeller ble det gitt *færre* doser enn legens forordning, og som oftest var det da én dose som manglet.

For ni av antibiotikadagene hadde sykepleier faktisk gitt én eller to doser *mer* enn ordinasjonen tilsa.

Tabell 4.18: Differanse mellom antall doser ordinert og antall doser gitt. En negativ differanse innebærer at det er gitt flere doser enn legen har ordinert (n = 1136).

Differanse	Antall antibiotikadager, n	Prosent avvik
-2	1	0,1
-1	8	0,7
0	826	72,7
1	169	14,9
2	88	7,7
3	44	3,9

For 12 av de totalt 1136 antibiotikadagene var det ikke gitt den samme styrke i mg som legen hadde ordinert. For åtte av disse ble gitt en *høyere* dose i forhold til ordinasjonen.

4.4.6 Administrasjonsform

Totalt for begge sengepostene var fordelingen mellom perorale og parenterale antibiotika relativt jevnt fordelt, med en liten overvekt av parenteral administrasjon (55,5 %).

Ser man sengepostene hver for seg, var det ved Post 2 flest antibiotikadager der det ble gitt parenterale antibiotika, mens det ved Barnekirurgen var flest dager med peroral administrasjon.

Tabell 4.19: Oversikt over administrasjonsform basert på totalt antall antibiotikadager (n = 1136 (%)).

	Peroral (%)	Parenteral (%)
Post 2	162 (29,5)	387 (70,5)
Barnekirurgen	343 (58,4)	244 (41,6)
Total	505 (44,5)	631 (55,5)

5 Diskusjon

5.1 Metodologiske forhold

Skjema for registrering

Skjema som ble laget for å innhente opplysninger fra pasientjournalen fungerte godt.

Det ble etter pilotstudien valgt å gjøre et skille mellom dose ordinert av lege og dose gitt av sykepleier. Dette skyldtes en observasjon om at legens ordinasjon ikke alltid ble fulgt, på bakgrunn av manglende signaturer av sykepleier i legemiddelkurven.

I ettertid ser studenten at den første og siste dagen av hver antibiotikakur kunne blitt registrert mer nøyaktig med tidspunkt, slik at man kunne beregnet hvor lenge pasientene lå på sykehuset.

Innhenting av data

I utgangspunktet hadde studenten begrenset erfaring i å lese journaler og legemiddelkurver, men klarte seg gjennom dette med god hjelp av personalet på sengepostene, samt en gjennomgang av utseende og prosedyrer for føring av de ulike dokumentene i en pasientjournal før innsamlingsarbeidet startet.

Siden det skulle skilles mellom dose ordinert av lege og dose faktisk gitt, ble det ansett som best å samle inn data retrospektivt, altså ved å gå tilbake i journalene og se hva som *hadde* blitt gitt av sykepleier, sammenliknet med legeordinasjonen registrert for samme dato.

En årsak til at det ble valgt så hyppig oppmøte som én gang daglig, var for å holde best mulig oversikt over innlagte pasienter til enhver tid, slik at pasientmaterialet skulle kunne danne et gyldig sammenlikningsgrunnlag med de andre kildene til forbruk.

På spørsmål om nødvendigheten av fysisk å møte opp i avdelingene hver dag, kunne nok tidsbruken med innsamlingen av data blitt kortet ned ved at de daglige pasientlistene for eksempel hadde blitt hentet én gang i uken, for så å kun ha sjekket pasientjournalene elektronisk. Imidlertid var ikke legemiddelkurvene elektronisk tilgjengelige under pasientens opphold på sengeposten, men ble først skannet inn *etter* utskrivning av pasienten, slik at dette igjen kunne bydd på problemer med hensyn til tidsaspektet.

Det ble registrert én diagnose/prosedyre per pasient. Studenten valgte skjønnsmessig ut den diagnosen eller prosedyre som ble ansett som mest relevant, basert på opplysninger i legens journal og legemiddelkurve. I enkelte tilfeller var det vanskelig å vite hvilken av pasientens ulike diagnoser som kunne være grunnlag for bruk av antibiotika, men det var ikke et sentralt mål med studien å kartlegge diagnoser, og vurdere årsaken til antibiotikaterapi, så det ble ikke lagt stor vekt på dette under innsamlingen.

5.2 Pasientmaterialet

Målet var å inkludere alle som hadde fått antibiotika ved Post 2, Barneklubben og Barnekirurgen, Kirurgisk avdeling mellom november -07 og februar -08. Pasientoversiktene ble brukt som utgangspunkt til å identifisere disse, og siden alle som var oppført på denne listen ble sjekket, er det ikke grunn til å tro at det er mange utelatte pasienter.

Hvis det i legemiddelkurve var opplyst at pasient hadde med seg det aktuelle antibiotikum hjemmefra, og administrerte disse selv, ble ikke pasienten inkludert. Dette ville skapt en feilkilde med hensyn til beregningen av svinn, siden antibiotikamengden ikke var levert fra sykehusapoteket eller tatt ut fra postens medisinerrom. Disse tilfellene bidro til å øke tettheten av administrering av antibiotika i avdelingen, men det var bare omtrent fem pasienter som ble ekskludert på dette grunnlaget.

Når det gjelder sykehusets statistikk over antall dagpasienter, ble ikke disse inkludert som en reell del av det totale pasientgrunnlaget ved beregning av andel pasienter som fikk antibiotika. Det er en viss usikkerhet knyttet til denne ekskluderingen, men ingen av dagpasientene der legemiddelkurve fantes, hadde fått antibiotika i løpet av oppholdet.

Pasientene representerte en fordeling av jenter og gutter i det omtrentlige forholdet 50:50, og aldersfordelingen kan sies å være tilnærmet normalfordelt.

5.3 Måling av antibiotikaforbruk

Ingen av kildene som her ble brukt til å skaffe opplysninger om forbruk, ga det samme resultatet for antall DDD brukt i løpet av innsamlingsperioden.

En stor del av mengden levert fra apoteket ble verken ordinert eller gitt.

Man kan tenke seg at det vanligvis er slik at noe av leveransen blir lagret på medisinrom, dersom det ikke trengs umiddelbart, og at det derfor for noen grupper antibiotika i figur 4.3 var et stort avvik mellom disse kildene. Dette vil kanskje særlig gjelde når tidsperspektivet er kort, som i denne studien, og at det med tiden er sannsynlig at hele mengden blir brukt.

Imidlertid viste resultatene at mengden tatt ut av medisinrom var *større* enn den totale mengden som ble levert. Dette gjør at differansen mellom apoteklevert mengde og gitt mengde blir vanskeligere å forklare ut fra tanken om at noe av mengden ble lagret.

Den største forskjellen mellom kildenes forbruksstatistikk var derfor å finne mellom antall DDD tatt ut av medisinrom og antall DDD faktisk gitt av sykepleier. Av de 900 DDD som ble tatt ut, ble altså kun litt over halvparten av disse registrert som gitt til pasientene. Dette resultatet er veldig interessant: man skulle tro at grunnen til at antibiotika ble fjernet fra medisinrom, var fordi det skulle gis til pasientene, men dette viser seg altså ikke å stemme.

Undersøkelsen gir ikke svar på hva som er årsaken til uoverensstemmelsene, både mellom levert og gitt mengde, men også mellom uttaket og gitt mengde. Mulige forklaringer kan likevel være:

- Kassasjon av legemiddelrester på grunn av begrenset holdbarhet etter åpning
- Lån av medikamenter til andre avdelinger på sykehuset
- At pasient har fått antibiotika med seg hjem, enten i forbindelse med permisjon eller utskrivning, og at dette ikke er dokumentert i journalen. Bare i de tilfeller der dette kom tydelig frem av journalen, som type antibiotikum, dosering og mengde sendt med, ble dette registrert som administrert til pasienten
- At noe har skjedd underveis i prosedyren med administrering til pasientene, slik at opprinnelig dose har blitt ødelagt. Dette kan tenkes for eksempel å være at pasient spyttet ut antibiotikamikstur, slik at det måtte måles opp en ny dose
- Retur av antibiotika til apoteket, for eksempel på grunn av utgått dato eller feillevert vare

For forbruket målt som DDD ordinert og DDD gitt, var forskjellen 16 %.

Ordinert mengde var det legen hadde skrevet at pasienten skulle ha for hver dag, mens gitt mengde var det sykepleierne hadde signert for å ha gitt hver dag. Dette ble presentert nærmere i kapittel 4.4.5 i resultatene, og blir diskutert i kapittel 5.5.5 nedenfor.

Inndelt i perorale og parenterale antibiotika, var det et høyere forbruk av parenterale midler, og differansen mellom levert mengde og mengde faktisk gitt, var mye høyere for perorale enn for parenterale midler.

Teoretisk sett kunne man forvente at differansen skulle være større for parenterale midler. Disse midlene har generelt kortere holdbarhet enn perorale medikamenter etter åpning av produktet eller tillaging av infusjon, slik at personalet dermed oftere må åpne en ny pakning.

For eksempel skal benzylpenicillin brukes umiddelbart etter tilberedning og bør ikke oppbevares, mens for fenoksymetylpenicillin har dråpene 20 dagers holdbarhet og mikstur 14 dagers holdbarhet etter tilberedning (33).

Fordeler og ulemper med de ulike kildene

Kildene til informasjon om antibiotikabruk benyttet i denne studien hadde alle sine fordeler og ulemper.

Når apotekets salgsstatistikk brukes som kilde for forbruk, forutsettes det at *hele* mengden levert, havner i pasientene, siden man ved presentasjon av salgsstatistikk omtaler dette som *bruk* til pasientene. I denne studien er det derimot observert at dette ikke er tilfelle. En svakhet er at studien gikk over forholdsvis kort tid, noe som kan være med på å forklare hvorfor ikke alt som ble levert faktisk ble gitt til pasientene. Korte tidsintervaller kan derfor tenkes å påvirke forbruk presentert som DDD, men på en annen side ble heller ikke denne mengden gjenfunnet på medisinrommet, og tidsperspektivet kan derfor ikke være skyld i at avviket er så stort.

Fordelen med å bruke oversikt over apotekleveranse, var at det var statistikk som var lett å få tak i, og som heller ikke krevde mye tid og ressurser å samle inn.

En fordel med å benytte uttak fra medisinrom som kilde sett i forhold til apotekets leveranse, var at man var et ledd ”nærmere” pasienten, og at denne kilden derfor vil gi et mer reelt bilde på det faktiske forbruket.

Det finnes likevel flere faktorer som kunne påvirke disse data. En mulighet er kassasjon av rester på grunn av uhensiktsmessige størrelser på pakninger, noe som særlig gjør seg gjeldende her i denne studien som kun omfatter barn. Restene som kastes blir medregnet i uttaket fra medisinrom, siden disse ikke lenger forekommer i hyllen som medikamenter som kan brukes.

Ved å benytte pasientjournaler som kilde, fikk man opplysninger om forbruket helt ned på individnivå, og man kunne analysere bruken mer detaljert enn salgsstatistikk som kommer fra apotek. Denne kilden til forbruk på sykehus, vil gi den mest nøyaktige kvantifiseringen (18), men vil naturligvis være mer tids- og ressurskrevende enn de andre kildene.

5.3.1 Kasserte antibiotikarester

Fra forbrukskildene ble differansen mellom *levert* mengde og mengde registrert som *gitt* til pasientene i løpet av perioden beregnet til å være 139 DDD.

Siden medisinrom allerede inneholdt en viss mengde antibiotika før start, vil det være mer reelt å basere beregnet mengde svinn på differansen mellom *uttak* fra medisinrom og mengde *gitt*. Denne forskjellen var 188 DDD. Når 48,5 DDD ble kassert, er det fremdeles 139,5 DDD som er fjernet fra medisinrom, men som ikke er registrert som administrert til pasientene eller destruert.

Det er tenkelig at ikke alle restene er levert til studenten for nærmere kvantifisering. Sykepleier kan ha glemt å sette restene i beholderen studenten hadde merket av til dette, og i stedet kastet de i annen beholder som skulle til destruksjon.

Studenten fikk også tilbakemelding fra de som gjorde kvantifiseringsarbeidet, at det i noen tilfeller hadde runnet væske fra hetteglass eller flasker ut i oppsamlingsbeholderen, og dette ble dermed tapt.

Av midlene levert inn til kvantifisering, var det bare to av medikamentene som var perorale antibiotika: to flasker antibiotikamikstur. Kanskje er dette det eneste som ble igjen av rester med perorale midler, men når man ser nærmere på tabell 4.4, er differansen mellom DDD levert og DDD gitt, nesten like stor for perorale som for parenterale midler. Dermed kan det synes litt rart at det ikke er mer rester av disse midlene. Imidlertid har de perorale midlene generelt lenger holdbarhet enn parenterale midler etter åpning, som tidligere nevnt, og kan dermed tenkes å ha blitt brukt opp før utgangsdato.

5.4 Korreksjonsfaktor for måleenheten DDD

Det var mulig å beregne forholdet mellom forskrevet døgndose, PDD, og DDD og dermed komme frem til en tentativ korreksjonsfaktor for barn ved disse postene. Vi vet ikke hvor robuste disse verdiene er, og dette må eventuelt undersøkes i påfølgende studier. Det er mulig at tallene er mer representative for enkelte antibiotika enn for andre, avhengig av størrelsen på pasientmaterialet.

Korreksjonsfaktoren vil naturligvis påvirkes av størrelsen på dosene som er ordinert, og de beregnede faktorene vil derfor kun gjelde for pasientmaterialet som her ligger til grunn.

Vankomycin har totalt for begge sengepostene den høyeste korreksjonsfaktoren, og forklaringen ligger i at dette midlet er gitt til bare to pasienter, i lave doser. De to pasientene var begge små barn på 25 dager og 4 måneder, med en kroppsvikt på henholdsvis 3,4 og 5,2 kg.

Korreksjonsfaktoren til trimetoprim var 50 ved Post 2 i forhold til ved Barnekirurgen, der den var 4,2. Dette skyldes at det ved Post 2 bare var én pasient som fikk antibiotikumet, mot 49 ved Barnekirurgen. Når i tillegg denne ene pasienten fikk svært lave doser, blir andelen av DDD liten og korreksjonsfaktoren tilsvarende høy.

Det var stor spredning i gjennomsnittlig barkedose ordinert (PDD). At barn ikke får samme dose som voksne, har det aldri hersket tvil om, men man kan ikke gi et generelt tall på andel av en ”voksen” DDD som barn får, som for eksempel hvis det hadde vært gjennomgående i resultatene at barna fikk halvparten av én DDD for alle antibiotika.

For noen av midlene var andel DDD ordinert til barna, større eller lik 1 DDD. Ceftazidim og ceftriaxon ble gitt til én pasient hver, der alderen på pasientene var henholdsvis 8 og 11 år.

Selv om korreksjonsfaktorene bare er gjeldende for dette materialet, og PDD endrer seg etter alders- og dermed vektsammensetningen til barna, doseringspraksis og sykdomsbilde, gir de likevel en pekepinn på hvordan DDD fungerer som måleverktøy, blant annet når det gjelder å anslå hvor mange som kan ha blitt behandlet. Dette er ikke mulig å si noe om ut fra de statistikker man i dag får fra apoteket.

Det er også viktig å huske at en slik salgsstatistikk ikke får med at det forekom svinn. Ved å benytte korreksjonsfaktorene direkte på mengden DDD levert fra apotek, vil man ikke få det reelle antall pasienter som her ble behandlet, siden ikke alle leverte DDD viste seg å havne i pasientene.

Korreksjonsfaktorene varierte ikke bare for de ulike antibiotika, men også for de samme midlene mellom de to sengepostene.

Resultatene indikerer at data var lite robuste, og de tilfellene der korreksjonsfaktoren var høy, vil særlig være preget av usikkerhet.

Det kan tenkes at en lengre observasjonstid, samt det å fjerne de mest ekstreme verdiene, vil kunne gi mer representative resultater som fører til et bedre samsvar.

Det er ikke klart hvor stort pasientmateriale man bør ha for å kunne trekke sikrere konklusjoner, men dette er noe avdelingen ønsker å arbeide videre med.

5.5 Forbruk i klinisk praksis

5.5.1 Begreper

Det ble skilt mellom *antibiotikadager*, og *antibiotikakurer*. Begrepet antibiotikadager skulle få frem den totale mengden antibiotika brukt ved sengepostene. Antall antibiotikakurer ble brukt for å vise hyppigheten av ordinasjon av hvert antibiotikum, som også ga et tall på antall pasienter som ble behandlet med hvert antibiotikum, siden hvert middel bare ble registrert én gang per pasient. Grunnen til at det ble valgt bare å registrere hvert middel én gang per pasient, uavhengig av om denne pasienten fikk midlet ved flere adskilte perioder, var på grunn av måten data var registrert. Det var vanskelig å skille mellom pasienter som hadde et reelt opphold mellom de ulike kurene og pasienter som ikke hadde opphold, men som for eksempel var innlagt i en annen avdeling i noen dager, hvor det fortsatt på samme antibiotikaregime. Antall antibiotikakurer beregnet her kan derfor til en viss grad avvike fra det reelle antall regimer gitt.

En svakhet ved begrepet antibiotikadager, og dermed data generelt, er at det ikke er registrert om hver antibiotikadag faktisk er et helt *døgn*. Ved innsamlingen ble det bare notert ned aktuell dato antibiotikumet ble gitt, og inn- og utskrivelsesdato ble ikke tatt hensyn til.

5.5.2 Typer antibiotika fordelt på antibiotikadager og – kurer

Når forbruket ble oppgitt i DDD, var det ATC- gruppe J01C, penicilliner, som ble brukt mest i løpet av registreringsperioden, deretter gruppe J01D, andre betalaktam antibakterielle midler (figur 4.3).

Generelt er penicillinene en gruppe som er førstevalget ved en rekke infeksjoner, og som ofte gis empirisk før bakteriell årsak er kjent (26). Det er derfor ikke uventet at denne gruppen var mest brukt.

5.5.2.1 Antibiotikadager

Trimetoprim var midlet som ble gitt flest *antibiotikadager*, der de fleste av disse var gitt ved Barnekirurgen. Mange av diagnosene/prosedyrene pasienten ble registrert med ved denne sengeposten omfattet sykdom og kirurgi i nyre- og urinveier, og det er derfor tenkelig at et urinveisantiseptikum dominerer tabell 4.9. At dette var midlet med flest

antall antibiotikadager kan også forklares med at midlet i tillegg til å ha blitt gitt behandlende, også ble gitt profylaktisk, noe som tilsier at pasientene kan ha fått det over mange dager.

Videre for Barnekirurgen ble det gitt mest gentamicin, metronidazol og ampicillin, midler som alle kan inngå som profylakse før kirurgiske inngrep i gastrointestinalsystemet og urinveiene.

Ved Post 2 ble det gitt flest antibiotikadager med cefotaksim, og 98 % av disse dagene var behandlende bruk. Diagnose som gikk igjen hos mange av pasientene som fikk dette midlet, var pneumoni.

Det var ikke et mål med studien å vurdere valget av antibiotikum for de ulike diagnosene og prosedyrene, og dette er derfor ikke undersøkt nærmere.

5.5.2.2 Antibiotikakurer

Totalt ble det gitt flest *antibiotikakurer* med trimetoprim, slik at det var dette midlet som både ble gitt flest antall antibiotikadager og – kurer.

Ut fra de registrerte data kunne man ikke si noe om pasientene allerede stod på medikamentet ved innleggelsestidspunktet, eller fortsatt fikk det etter utskrivning, for eksempel ved at de fikk en resept med midlet, eller skulle forsette behandlingen ved et lokalsykehus.

Å beregne og vurdere den reelle lengden av hver antibiotikakur og generelt for hvert antibiotikum, vil derfor ikke ha noen hensikt, og var heller ikke et mål med studien.

Cefalotin var nummer to i tabellen over midlene gitt flest antall antibiotikakurer ved Post 2. Antibiotikumet var imidlertid ikke blant de fem som var gitt flest antall antibiotikadager. Dette indikerer at midlet ble gitt over få dager, noe som taler for at det for det meste ble brukt profylaktisk i forbindelse med kirurgi. Ved nærmere ettersyn i de registrerte data viser det seg at alle antibiotikakurene med cefalotin som ble gitt ved Post 2, skyldtes profylakse.

Motsatt var sulfametoksazol/trimetoprim ikke blant de fem midlene det ble gitt flest *antibiotikakurer* av, mens det var nummer tre i tabell 4.10 som viste midlene gitt flest *antibiotikadager* ved denne posten. Kombinasjonsmidlet ble altså gitt ved relativt få

antibiotikakurer, men til gjengjeld ble det gitt i mange antibiotikadager per kur. Årsaker til lang varighet av terapi kan tenkes å være på grunn av profylaktisk bruk mot residiverende UVI, eller som behandling av *Pneumocystis carinii* pneumoni, der behandlingsvarigheten er forholdsvis lang (33).

Ved Barnekirurgen var tabellen over de fem midlene gitt ved flest antall antibiotikakurer nøyaktig lik tabellen over midlene gitt ved flest antall antibiotikadager. Trimetoprim ble gitt ved 32 % av kurene, mens gentamicin bare ble gitt ved halvparten så mange kurer som trimetoprim.

Barnekirurgens hyppige forbruk av trimetoprim førte til at dette midlet havnet øverst både i tabell 4.9 og 4.12, som viste totalforbruket.

5.5.2.3 Antibiotikadager og – kurer sammenlignet med salg fra apotek

Tabell 4.15 samsvarte ikke når det gjaldt type antibiotikum og rekkefølgen av disse i de ulike kolonnene. Antibiotikumet det ble levert mest av fra apoteket var ampicillin, mens det ved postene ble administrert mest trimetoprim i form av antibiotikadager og – kurer. Bruken av trimetoprim oppgitt i DDD som totalt forbruk faktisk gitt, var lavere enn for ampicillin. Det er derfor ikke uventet at det fra apoteket ble levert en større mengde av ampicillin, enn det ble av trimetoprim.

Resultatene viser at de ulike måtene å kvantifisere forbruket på ikke er enstemmige.

Dette indikerer at midlene som troner øverst på salgsstatistikken fra apoteket, ikke nødvendigvis er de antibiotika det reelt blir brukt mest av.

5.5.3 Antibiotikabelastning per pasient

De 15 pasientene som fikk flere midler, men ikke til samme tid kan enten ha vært innlagt ved flere anledninger, hvor de har fått ulike antibiotika ved hver innleggelsehendelse, eller det kan være situasjoner der det ble skiftet over fra ett antibiotikum til et annet.

Noen av tilfellene med bytte fra ett middel til et annet, skjedde ved utskrivning av pasienten, der det kunne bli skiftet fra et parenteralt til et peroralt antibiotikum, som for eksempel cefalotin til cefaleksin.

Andre slike bytter kan tenkes å være overgang fra empirisk behandling til behandling på grunnlag av relevant bakteriefunn i laboratorieprøver, men det har ikke vært en del av denne studien å registrere eller dokumentere slike faktorer.

Samtidig kombinasjonsterapi

For de 53 pasientene som fikk midlene *samtidig*, på samme dato, ble det på det meste gitt fire ulike midler. To av pasientene som fikk dette hadde diagnosen sepsis. Kombinasjonen av fire antibiotika ble imidlertid bare gitt én dag til hver av pasientene. Det kan tyde på at årsaken til kombinasjonen var overlapp i behandlingen.

Overlapping mellom bytte av antibiotika kan også ha skjedd hos enkelte av de andre pasientene som fikk to eller tre midler samtidig. Det ble altså skiftet fra ett antibiotikum til et annet, men så ble for eksempel morgendosen av det opprinnelige midlet gitt før seponering, før det senere samme dag ble gitt av det nye medikamentet. Dette er i databasen blitt registrert som én antibiotikadag med kombinasjon av to midler, selv om det i utgangspunktet ikke var ment som å være en kur med flere antibiotika.

Midlene som ble gitt oftest som kombinasjonsterapi var metronidazol, gentamicin og ampicillin, enten der to av disse ble kombinert, eller alle tre. I de fleste tilfellene er disse brukt som profylakse i forbindelse med kirurgiske inngrep.

Der ampicillin og kloxacillin er gitt samtidig, har noen av pasientene hatt ortopediske infeksjoner som diagnose.

To av de tre pasientene som fikk fire midler samtidig hadde diagnosen sepsis. Den ene pasienten fikk ampicillin, metronidazol, vankomycin og cefotaksim. Pasient nummer to fikk ampicillin, metronidazol, gentamicin og cefuroksim.

Når det gjelder antall antibiotikadager med kombinasjonsterapi, var det flest dager med to midler samtidig. Dette var forventet siden det var gruppen pasienter som fikk to antibiotika, som var størst.

Varighet av antibiotikaterapi

Gjennomsnittlig antall *kalenderdager* med antibiotikaterapi ble både påvirket av kortvarig profylaktisk bruk av antibiotika i forbindelse med kirurgi, og av lengre regimer, som profylakse ved residiverende UVI.

Varigheten av terapi sett i form av *antibiotikadager*, ga et høyere gjennomsnitt enn antall kalenderdager. Dette kan skyldes at mange av pasientene ofte fikk flere ulike antibiotika per kalenderdag, som dermed gjorde utslag i flere antibiotikadager enn det reelle antall dager innsamlingen foregikk i.

Det var pasientene som fikk trimetoprim eller kombinasjonsmidlet sulfametoksazol-trimetoprim som generelt hadde lengst varighet av terapi, noe som skyldes at disse midlene også ble brukt profylaktisk.

5.5.4 Profylakse eller behandling

Ved Barnekirurgen var det ikke uventet at de fleste tilfellene av antibiotikabruk var profylaktiske.

Forholdet mellom profylaktisk og behandlende bruk av antibiotika var ved Post 2 omtrent 30:70.

En svakhet med disse resultatene er at klassifiseringen er besluttet av studenten selv, der dette ellers ikke fremkom av opplysningene i pasientjournalen.

Det eksisterte for øvrig en ulik praksis mellom de to avdelingene, når det gjaldt spørsmålet om antibiotikaprofylakse skulle sendes med fra deres medisinrom, eller ikke. Når studenten forhørte seg med enkelte av sykepleierne, ble det også mellom disse gitt ulike svar på hvordan dette ble gjort. Det eksisterte heller ingen intern skriftlig prosedyre på dette.

Ved Barnekirurgen ble det sagt at medikamenter ikke ble sendt med pasienten, men at dette ble gitt fra operasjonsavdelingens beholdning. Ved Post 2 ble det opplyst om at det ble sendt antibiotika med pasientens journalperm (festet i permen) når det dreide seg om hjertekateterisering eller stomioperasjon.

Det kunne derfor være vanskelig å vite nøyaktig i hvilke tilfeller den første profylaksedosen var tatt fra avdelingene, med mindre det ble observert at midler hang fast i pasientpermen.

For antibiotikakurer som omfattet urinveisantiseptika var det heller ikke alltid like enkelt å avgjøre om midlet ble gitt forebyggende eller som behandling mot en infeksjon.

Profylakse ved residiverende urinveisinfeksjoner gis vanligvis én gang daglig, men kan også gis flere ganger om dagen. Der det ikke var gjort noen notater om dette i legejournal, og konferering med aktuelt personale ved sengeposten ikke var mulig ved

tidspunkt for registrering, var det ofte vanskelig å avgjøre årsaken til bruk av urinveisantiseptika.

5.5.5 Dosering

Legens ordinasjon i mg/kg

Rikshospitalet har interne retningslinjer for antibiotikaproylakse ved barnekirurgi som utføres ved Kirurgisk avdeling, hvor dosering er oppgitt. Ved å sammenligne ordinerte doser for aktuelle antibiotika, med disse retningslinjene, ser man at det i de fleste tilfeller er samme dose ordinert, som retningslinjene tilsier.

For gentamicin var den gjennomsnittlig ordinerte enkeltdosen 6,4 mg/kg, og retningslinjene sier alt fra 5-7 mg/kg avhengig av barnets gestasjonsalder. For metronidazol var gjennomsnittsdosen ordinert 17,4 mg/kg. Ser man på median dose, som var 20 mg/kg, er dette i tråd med retningslinjene for profylaktisk bruk.

Retningslinjene for profylakse ved hjerte-, lunge- og karkirurgi, som var inngrep som ofte ble utført på barna innlagt i Post 2, barneklubben, anbefaler cefalotin med doseringen 30 mg/kg. Legene ordinerte en gjennomsnittlig enkeltdose på 32,3 mg/kg.

Det foretas ikke sammenligning med retningslinjer for resten av midlene, da dette var utenfor oppgaven, men for doseringsanbefalinger henvises det til Barnelegeforeningens Veileder i generell pediatri og Veileder i akutt pediatri, samt helsetilsynets veileder Antibiotika i sykehus fra 2001 (1;27;34).

Dose ordinert i forhold til dose faktisk gitt

For omtrent 30 % av antibiotikadagene ble det ikke gitt det *antall* doser legen hadde ordinert, og da hadde sykepleier i de fleste av disse tilfellene gitt *færre* antall doser enn legens ordinasjon. En viktig faktor som kan være med å forklare denne differansen, er de tilfeller der pasienten ble innskrevet for eksempel om ettermiddagen på den første antibiotikadagen i en kur, og legen ordinerte tre doser daglig av det aktuelle antibiotikumet. Den første dagen kan det da hende at ikke alle dosene som legen hadde ordinert, ble gitt. Det samme gjelder ved utskrivning, dersom pasienten ble skrevet ut for eksempel like etter første antibiotikadose var gitt, og dermed ikke fikk flere doser denne dagen, selv om det i følge legeordinasjonen skulle vært gitt flere doser.

En annen årsak til at det noen ganger ble registrert en differanse i antall doser, kan være at sykepleier hadde glemt å signere for å ha gitt en dose. Der signatur manglet, ble dette tolket som at dosen ikke var gitt.

For noen av antibiotikadagene hadde sykepleier faktisk gitt én eller to doser *mer* enn legen hadde ordinert, og det ble også i noen tilfeller gitt en *høyere* dose enn legens ordinasjon. Dette kan skyldes misforståelser, for eksempel at sykepleier ikke har oppfattet legens ordinasjon korrekt.

Der styrken som ble gitt var høyere enn ordinert, kan dette tenkes å skyldes en planlagt doseøkning, men at dette ikke ble blitt ført inn i legemiddelkurve av legen. Ved nærmere ettersyn i databasen, kunne det i noen av disse tilfellene observeres at legen hadde gjort en økning i styrken dagen etter det registrerte avviket.

Differansen mellom ordinert antall doser og det faktisk gitte antall doser, kan tenkes å være mindre for de midlene som er doseres én gang i døgnet.

For gentamicin som vanligvis gis bare én gang daglig, var det for 95 av de totalt 99 antibiotikadagene (96 %) dette ble administrert, ingen differanse mellom ordinert og gitt.

5.5.6 Administrasjonsform

Ved Barnekirurgen var det en liten overvekt av peroral administrering. Det var trimetoprim som ble gitt ved flest antibiotikadager på denne sengeposten, og dette antibiotikumet gis kun peroralt, noe som kan bidra til at forholdet mellom peroral og parenteral administrasjon var omtrent 60:40.

Ved Post 2 var det flest dager med bruk av cefotaksim og ampicillin, midler som kun gis parenteralt.

5.6 DDD som måleenhet til barn

Det er viktig å overvåke antall brukere av antibiotika, andel av pasienter som får antibiotika på sykehus samt tettheten av disse pasientene, med tanke på resistensproblematikk (17).

Når apotekets salgsstatistikk oppgitt i DDD brukes som mål på den totale mengden antibiotika brukt innenfor en sengepost, forutsetter dette at den leverte mengden faktisk er blitt gitt til pasientene.

Hvis dette ikke er tilfelle, noe som har blitt observert i denne studien, vil de data man bruker til å anslå forbruk, ikke gi et godt estimat på den reelle antibiotikabruken.

Apotekets salgsstatistikk kan derfor føre til et feilanslag av det faktiske forbruket, dersom pasientene er barn.

Det er dessuten forskjell på om de 816 definerte døgndosene levert til de to sengepostene ved sykehuset, brukes til å behandle 816 pasienter, eller om dette faktisk rekker til å behandle det dobbelte antall pasienter.

Når legemiddelstatistikker og salgsoversikter fra apotek oppgir forbruket i DDD, er det fordi dette er en akseptert måte å presentere forbruksstatistikk på.

Ofte når salgstall skal forklares sier man at for eksempel 5 DDD innebærer at fem personer kan behandles én dag hver, eller at én person kan behandles i fem dager.

Det vil imidlertid være fare for feiltolkning av data, hvis DDD benyttes til å estimere den reelle andel som behandles når forbrukerne er barn.

Som tidligere presentert i denne oppgaven, ser man at det var forskjell på de ordinerte dosene for hvert antibiotikum, og det var stor variasjon i hvor mange barn som kunne behandles med én ”voksen” DDD.

Det kan være hensiktsmessig å trekke inn en korreksjonsfaktor for å få et bedre tall på antall pasienter som kan behandles. Det kan imidlertid slås fast at det er mye usikkerhet i materialet som ligger til grunn, og at pasientgrunnet, og dermed korreksjonsfaktorene, heller ikke er representative for den generelle barnepopulasjonen i landet.

5.8 Fremtidige studier

Det må presiseres at arbeidet som ble gjort i forbindelse med denne oppgaven, var ment som et innledende arbeid for å få en oversikt over den reelle situasjonen. Materialet bygger derfor kun på deskriptive opplysninger, og signifikanstesting kan ses på som neste trinn, sammen med utvidete analyser.

Det anbefales nærmere undersøkelser av det forholdsvis store avviket mellom leveranse fra apotek og de faktisk brukte mengdene.

Når det gjelder DDD som målemetode, vil det være interessant å fortsette arbeidet med å legge til rette for en best mulig estimering av det reelle forbruket.

Det kan tenkes at man kunne gå videre med arbeidet rundt korreksjonsfaktorene, og gjøre en validering av disse, slik at mer robuste og representative data kan produseres.

For eksempel kan man gjøre liknende analyser ved andre sengeposter for barn, eller sammenlikne med data fra en annen tidsperiode for de to sengepostene omfattet i denne studien.

I fremtidige arbeider kan det også være interessant å gå nærmere inn på enkelte midler som kan være av særlig interesse med tanke på bruken av disse og resistensproblematikk.

6 Konklusjon

32 % av de innlagte pasientene i løpet av aktuell periode, fikk antibiotika.

Det var ikke overensstemmelse mellom de ulike kildene benyttet for å beskrive forbruket av antibiotika. Salgsstatistikk fra apoteket representerte ikke det reelle forbruket registrert ved sengepostene.

Det var stor variasjon blant de ulike antibiotika i forholdet mellom den faktiske dosen forskrevet til pasientene og DDD. For å kunne få et riktigere bilde av antibiotikaforbruk i form av pasienteksponering og utbredelse, må forbruket målt i DDD korrigeres for vanlig barnedosering av det aktuelle antibiotikumet ved avdelingen.

7 Referanser

1. Antibiotika i sykehus. Veilederserie om smittevernloven. Oslo: Statens helsetilsyn; 2001.
2. Tiltak for å motvirke antibiotikaresistens (2000-2004). Oslo: Sosial- og Helsedepartementet; 2000.
3. Legemiddelforbruket i Norge 2002-2006. Oslo: Avdeling for legemiddelepidemiologi. Divisjon for epidemiologi. Nasjonalt folkehelseinstitutt; 2007.
4. The selection of essential drugs: report of a WHO expert committee. World Health Organ Tech Rep Ser 1977;(615):1-36.
5. Strom BL. What is Pharmacoepidemiology? In: Strom BL, editor. Pharmacoepidemiology. 4th ed. Chichester: Wiley; 2005. p. 3-16.
6. Nasjonalt Folkehelseinstitutt, WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, WHO International working group for drug statistics methodology, WHO Collaborating centre for drug utilization research and clinical pharmacological services. Introduction to drug utilization research. Geneva: World Health Organization; 2003.
7. Ronning M. Coding and classification in drug statistics From national to global application. Norwegian Journal of Epidemiology 2001;(11):37-40.
8. Guidelines for ATC classification and DDD assignment. 3rd ed. Oslo: WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology; 2000.
9. Lee D, Bergman U. Studies of Drug Utilization. In: Strom BL, editor. Pharmacoepidemiology. 4th ed. Chichester: Wiley; 2005. p. 401-18.
10. Fitzpatrick RW, Edwards CM. Evaluation of a tool to benchmark hospital antibiotic prescribing in the United Kingdom. Pharm World Sci 2008;30(1):73-8.
11. Shetka M, Pastor J, Phelps P. Evaluation of the defined daily dose method for estimating anti-infective use in a university hospital. American Journal of Health-System Pharmacy 62(21)(pp 2288-2292), 2005
12. Natsch S, Hekster YA, De JR, Heerdink ER, Herings RMC, Van Der Meer JWM. Application of the ATC/DDD methodology to monitor antibiotic drug use. European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases 17(1)(pp 20-24), 1998
13. Stanulovic M, Milosev M, Jakovljevic V, Roncevic N. Epidemiological evaluation of anti-infective drug prescribing for children in outpatient practice. Developmental Pharmacology and Therapeutics 10(4)(pp 278-291), 1987
14. Merlo J, Ranstam J, Rastam L, Wessling A, Melander A. Age standardisation of drug utilisation: comparisons of different methods using cardiovascular drug data from Sweden and Spain. Eur J Clin Pharmacol 1994;46(5):393-8.
15. Muller A, Monnet DL, Talon D, Henon T, Bertrand X. Discrepancies between prescribed daily doses and WHO defined daily doses of antibacterials at a university hospital. British Journal of Clinical Pharmacology 61(5)(pp 585-591), 2006
16. De WK, Maier L, Steib-Bauert M, Kern P, Kern WV. Trends in antibiotic use at a University Hospital: Defined or prescribed daily doses? Patient days or admissions as denominator? Infection 34(2)(pp 91-94), 2006

17. Filius PMG, Liem TBY, van der Linden PD, Janknegt R, Natsch S, Vulto AG, et al. An additional measure for quantifying antibiotic use in hospitals. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 55(5)(pp 805-808), 2005
18. Kritsotakis EI, Gikas A. Surveillance of antibiotic use in hospitals: Methods, trends and targets. *Clinical Microbiology and Infection* 12(8)(pp 701-704), 2006
19. SAMDATA. Datagrunnlag og definisjoner pasientdata. www.sintef.no. 2008
20. Kompetansesenter for rasjonell antibiotikabruk i Helse Øst. www.aus.no. 2007.
21. Norsk elektronisk legehåndbok. www.legehandboka.no. 2008.
22. Rikshospitalet HF. www.rikshospitalet.no. 2008.
23. Mims CA. *Medical microbiology*. 3rd ed. Edinburgh: Mosby; 2004.
24. Greenwood D. *Antimicrobial chemotherapy*. 5th ed. Oxford: Oxford University Press; 2007.
25. Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell. www.legemiddelhandboka.no . 2007.
26. Rang HP, Dale MM. *Rang and Dale's pharmacology*. 6th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone Elsevier; 2007.
27. Wesenberg F, Norsk barnelegeforening, Den NI. *Veileder i generell pediatri*. 2006.
28. Conway PH, Cnaan A, Zaoutis T, Henry BV, Grundmeier RW, Keren R. Recurrent urinary tract infections in children: risk factors and association with prophylactic antimicrobials. *JAMA* 2007;298(2):179-86.
29. NORM/NORM-VET 2006. Usage of Antimicrobial Agents and Occurrence of Antimicrobial Resistance in Norway. Tromsø/Oslo; 2007.
30. Rapport 2005: Evaluering og videreføring av Regjeringens tiltaksplan mot antibiotikaresistens 2000-2004. Rapport fra Folkehelseinstituttets konferanse 14.-15. september 2004: Folkehelseinstituttet; 2005.
31. Rowland M, Tozer TN. *Clinical pharmacokinetics- concepts and applications*. 4th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 2008.
32. Karpman E, Kurzrock EA. Adverse reactions of nitrofurantoin, trimethoprim and sulfamethoxazole in children. *Journal of Urology* 172(2)(pp 448-453), 2004
33. Felleskatalogen. www.felleskatalogen.no. 2007
34. Wesenberg F, Norsk barnelegeforening, NBF's kvalitetssikringsutvalg. *Veileder i akutt pediatri*. 2007;2. utg.

Vedlegg

Vedlegg 1: DDD for legemidlene i denne studien

Vedlegg 2: Utkast til skjema for registrering av pasientopplysninger før pilotstudie

Vedlegg 3: Endelig skjema for registrering av pasientopplysninger

Vedlegg 4: Oversikt over variabler lagt inn i SPSS

Vedlegg 5: Alfabetisk oversikt over diagnoser/prosedyrer klassifisert i henhold til ICD-10.

Vedlegg 1: DDD-verdier for legemidler i denne studien. ATC/DDD-versjon 2007

ATC- kode	Legemiddel	DDD
Beta-laktamantibakterielle midler, penicilliner		
J01CA01	Ampicillin	2 g
J01CA04	Amoksisillin	1 g
J01CA08	Pivmecillinam	0,6 g
J01CE01	Benzylpenicillin	3,6 g
J01CE02	Fenoksymetylpenicillin	2 g
J01CF01	Dikloksacillin	2 g (både parenteralt og peroralt)
J01CF02	Kloksacillin	2 g
J01CR05	Piperacillin og enzymhemmer	14 g
Andre beta-laktamantibakterielle midler		
J01DB01	Cefaleksin	2 g
J01DB03	Cefalotin	4 g
J01DC02	Cefuroksim	3 g
J01DD01	Cefotaksim	4 g
J01DD02	Ceftazidim	4 g
J01DB04	Ceftriakson	2 g
J01DH02	Meropenem	2 g
Sulfonamider og trimetoprim		
J01EA01	Trimetoprim	0,4 g
J01EE01	Sulfametoksazol og trimetoprim	4 tab. (tabletter) 40 ml (mikstur) 20 ml (parenteralt)
Makrolider og linkosamider		
J01FA01	Erytromycin	1 g (parenteralt) 2 g (oralt)
J01FA09	Klaritromycin	0,5 g
J01FA10	Azitromycin	0,3 g
J01FF01	Klindamycin	1,8 g (parenteralt) 1,2 g (oralt)
Aminoglykosider		
J01GB01	Tobramycin	0,24 g (parenteralt) 0,3 g (inhal.væske)
J01GB03	Gentamicin	0,24 g
Kinoloner		
J01MA02	Ciprofloksacin	0,5 g (parenteralt) 1 g (oralt)
Andre antibakterielle midler		
J01XA01	Vankomycin	2,0 g
J01XD01	Metronidazol	1,5 g
J01XE01	Nitrofurantoin	0,2 g

Vedlegg 2: Utkast til skjema for registrering av pasientopplysninger, før pilotstudie

Antimikrobiell behandling av barn: Skjema for registreringer fra pasientkurve

Pasient- ID: **Avdeling:**.....

Kjønn:

Alder: år mnd dager

Vekt: kg gram

Antibiotikum	Dose per døgn	Start dato behandling	Dato for opphør av behandling	Behandlings varighet (dager)	Adm. måte	Diagnose/prosedyre

Vedlegg 3: Endelig skjema for registrering av pasientopplysninger

Antimikrobiell behandling av barn: Skjema for registreringer

Pasient- ID: Avdeling:.....

Kjønn:

Alder: år mnd dager

Vekt: kg gram

Antibiotikum	Dato	Dose ordinert av lege pr dato (eks. 20mg x 2)	Dose gitt av sykepleier	Adm. måte	Diagnose/prosedyre	Profylakse <u>B</u> ehandling

Vedlegg 4: Oversikt over variabler lagt inn i SPSS

Variabel	Beskrivelse/koding
Pasient ID	Pasientens ID- nummer. Tall mellom 1 og 171.
Antibiotikum	Antibiotika inndelt i virkestoff: 0: Ampicillin 1: Metronidazol 2: Trimetoprim 3: Sulfametoksazol og trimetoprim 4: Cefaleksin 5: Cefalotin 6: Cefotaksim 7: Amoksicillin 8: Pivmecillinam 9: Mecillinam 10: Benzylpenicillin 11: Fenoksymetylpenicillin 12: Dikloksacillin 13: Kloksacillin 14: Meropenem 15: Gentamicin 16: Klaritromycin 17: Azitromycin 18: Ciprofloksacin 19: Nitrofurantoin 20: Klindamycin 21: Cefuroksim 22: Tobramycin 23: Vankomycin 24: Ceftriakson 25: Ceftazidim 26: Erytromycin
Administrasjonsvei	0: i.v 1: p.o
DDD-verdi	DDD verdien for det aktuelle antibiotikum
Dose ordinert	Dose ordinert av lege per dato, oppgitt i mg (for eksempel 100 mg)
Antall doser per døgn	Antall doser ordinert av lege per dato (for eksempel 3)
Dato	Dato dette antibiotikum ble gitt til aktuell pasient. Oppgitt som dd.mm.yy
Dose faktisk gitt	Den reelle dose gitt per dato, oppgitt i mg (for eksempel 100 mg)
Antall doser gitt den aktuelle dato	Det reelle antall doser gitt per dato (for eksempel 2)

Diagnose eller prosedyre	Diagnose eller prosedyre. Klassifisert i henhold til ICD-10
Profylakse eller behandling	Årsaken til antibiotikaterapi. Basert på opplysninger i legejournal og studentens eget skjønn. 0: Profylakse 1: Behandling
Kjønn	0: mann 1: kvinne
Alder	Alder oppgitt i år og/el mnd og/el dager. For barn opptil 3 år: alder registrert med år og måneder.
Vekt	Vekt oppgitt i kg, og to desimaler
Avdeling	0: Post 2 1: Barnekirurgen

Vedlegg 5: Alfabetisk oversikt over diagnoser/prosedyrer klassifisert i henhold til ICD-10 (n = 180).

Diagnose/prosedyre	n
AGS	1
Akutt bronkiolitt pga RSV	1
Akutt infeksjøs endokarditt	1
Akutt respirasjonssvikt	1
Akutt tubulointerstitiell nefritt	1
Analatresi med fistel	1
anoxisk hjerneskade	1
Arthrogryposis multiplex congenita	1
Atresi i pulmonalklaff	1
Atresi og stenose av urinleder	11
Atrioventrikulær septumdefekt	2
blæreextrofi	1
Bronkiektasi	1
Bronkopneumoni uspes.mikroorg.	5
Dobbelt innløp til hjertekammer	1
Dysuri	1
Ekstrofi av urinblære	4
Enurese og hypospadi	1
Epispadi	2
Erysipelas	1
Fallots tettrade	3
Fimose	2
gastroenteritt	1
Gastroøsofageal refluks uten øsofagitt	2
Hernia of the Cord	1
Hirschprungs sykdom	5
Hjerte-TX	1
Hjertekateterisering	18
Hudinfeksjon	1
Hydronefroze	3
Hypospadi	7
Kronisk respirasjonssvikt	1
Lukket urethrafistel	1
Medfødt mangel på/atresi/stenose ileum	1
Medfødt megaloureter	1
Medfødt vesikoureterorenal refluks	10
Medfødte uretraklaffer bakre del urinrør	1
Medfødt mangelpå/atresi/stenose endetarm	7
Mulig interkurent infeksjon	1
Nevroblastom	1
Nevrogen blæreparese	1
Nyresykdom i sluttstadiet	1
Ondartet svulst i fremre mediastinum	1
Osteomyelitt	3

Pneumocystis carinii pneumoni	2
Pneumoni som skyldes RSV	1
Pyelonefritt	1
Residiverende UVI	1
Sepsis	4
Spaltet hard gane med unilateral leppespalte	1
Stenose i vesicostomi	1
Svulst ukjent malignitet i mediastinum	1
Sykdommer i bronkier	2
sårinfeksjon	1
tarmperforasjon	2
Terminal ureterstenose	1
Torsjon av eggstokk, ovarialstilk og eggleder	1
Uropati i forbindelse med vesikoureterorenalt refluks	1
Uspes akutt faryngitt	1
Uspes akutt infeksjon i øvre luftveier	6
Uspes akutt tonsilitt	3
Uspes bakterieinfeksjon	5
Uspes bakteriell pneumoni	8
Uspes feber	1
Uspes ikke-descendert testikkel	1
Uspes kronisk nyresvikt	2
Uspes kronisk sinusitt	1
Uspes pyogen artritt	2
Uspes virusinfeksjon i mage-tarmkanal	2
Uspesifisert akutt bronkiolitt	3
Uspesifisert akutt infeksjon i øvre luftveier	2
Uspesifisert hjertesvikt	1
UVI	7
Økt CRP	1
Øsofagusatresi	1