



Uit

**NORGES
ARKTISKE
UNIVERSITET**

Det helsevitenskapelige fakultet, Institutt for farmasi

Antibiotikaforskrivning ved samfunnservervet pneumoni og KOLS-eksaserbasjon ved Universitetssykehuset Nord-Norge

Forskjeller mellom avdelinger og endring i forskrivning over tid

Birgitte Gladsø Tøndel

Masteroppgave i farmasi mai 2019



Forord

Denne masteroppgaven ble gjennomført ved Institutt for Farmasi ved Universitetet i Tromsø i samarbeid med Universitetssykehuset Nord-Norge i perioden august 2018 til mai 2019. Veiledere for oppgaven har vært June Utnes Høgli og Jeanette Schultz Johansen.

Først og fremst ønsker jeg å takke mine fantastiske veiledere June og Jeanette for alle faglige innspill, konstruktive tilbakemeldinger og oppmuntrende ord underveis i arbeidet. Dere har gitt meg et innblikk i et spennende fagfelt, og jeg kommer til å ta med meg deres engasjement for rasjonell antibiotikaforskrivning videre i arbeidslivet.

Videre ønsker jeg å takke forskningsgruppa IPSUM for nyttige råd og innspill i forbindelse med presentasjoner av masteroppgaven i løpet av året, og Frode Skjold for hjelp med statistikk. En spesiell takk til Lars Småbrekke for gode råd underveis og hyggelige samtaler.

Takk til alle fine mennesker på kullet for noen fantastiske år sammen. En stor takk til Sanna, dette året hadde virkelig ikke vært det samme uten deg. Tora og Kine-Lise, takk for alle minner og fine stunder.

Sist, men ikke minst, vil jeg rette en stor takk til kjæreste og familie. Kjære Håkon, mamma, pappa og Kathrine, tusen takk for all støtte, hjelp og oppmuntring de siste fem årene. Det har betydd så mye for meg. Takk for at dere alltid har hatt troen på meg!

Tromsø, mai 2019

Birgitte Gladsø Tøndel

Sammendrag

Bakgrunn: Rasjonell antibiotikaforskrivning, som i denne sammenheng vil si i henhold til *Nasjonal faglig retningslinje for antibiotikabruk i sykehus*, er et av de viktigste tiltakene vi har for å motvirke resistensutvikling. Forskrivning i henhold til retningslinjer er også assosiert med gunstige pasientutfall. Samfunnservrevet pneumoni (community-acquired pneumonia; CAP) og kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS)-eksaserbasjon er blant de vanligste tilstandene som behandles med antibiotika i sykehus. Ved å rette tiltak mot forskrivning ved slike tilstander kan man bidra til å optimalisere antibiotikabehandlingen til store pasientgrupper. Utvikling av effektive tiltak på sykehus- og avdelingsnivå må baseres på kunnskap om hvordan antibiotika forskrives.

Formål: Formålet er todelt. I del 1 undersøker vi etterlevelse av nasjonal faglig retningslinje for antibiotikaforskrivning ved CAP og KOLS eksaserbasjon, samt undersøker om det er forskjeller i forskrivning mellom UNN Tromsø, Harstad og Narvik. I del 2 evaluerer vi om en intervensjonsstudie utført i 2014 ved Lungemedisinsk avdeling UNN Tromsø har hatt vedvarende effekt på forskrivning ved CAP og KOLS-eksaserbasjon, med fokus empirisk antibiotikavalg, total behandlingstid og dosering av benzylpenicillin

Metode: Del 1 var en retrospektiv, deskriptiv journalstudie. Vi inkluderte pasienter utskrevet fra UNN Tromsø, Harstad og Narvik i perioden juli-desember 2017 med diagnosekoder for pneumoni og/eller KOLS-eksaserbasjon, og ekskluderte pasienter < 18 år samt pasienter med aspirasjonspneumoni, nosokomial pneumoni, cystisk fibrose eller koinfeksjon ved utskrivelse. Valg av empirisk antibiotika, dose av benzylpenicillin, intravenøs- og total behandlingstid samt revurdering av antibiotikaforskrivning ble undersøkt, og forskrivningspraksis ved de tre sykehusene ble sammenlignet statistisk. I del 2 ble data fra en publisert intervensjonsstudie, i tillegg til nye data samlet inn i forbindelse med del 1 fra UNN Tromsø brukt for å evaluere effekten av intervensjonen tre år etter. Effekten ble vurdert ved hjelp av før-etter-analyse og interrupted time series-analyse.

Resultater: I del 1 ble totalt 262 pasienter fra UNN Tromsø, Harstad og Narvik inkludert, og blant disse hadde 185 (71%) pasienter CAP og 77 (29%) KOLS-eksaserbasjon. Ved CAP fikk 68% av pasientene empirisk antibiotika i henhold til retningslinjene. Ved UNN Tromsø ble det imidlertid forskrevet cefalosporiner oftere enn i Harstad og Narvik. Blant pasienter behandlet med benzylpenicillin, fikk 64% høydose (3 g x 4). Gjennomsnittlig behandlingstid intravenøst og totalt var henholdsvis 3,7 dager og 9,7 dager. I snitt ble pasienter behandlet lengre ved UNN Tromsø. Kun 51% av pasientene fikk revurdering av antibiotikabehandlingen dokumentert i pasientjournalen innen 48-72 timer. UNN Harstad var betydelig bedre på dokumentasjon enn Tromsø og Narvik. Kun 38% av pasientene med KOLS-eksaserbasjon fikk empirisk antibiotika i henhold til retningslinjene. Høydose benzylpenicillin ble forskrevet til 46%. Gjennomsnittlig intravenøs og total behandlingstid var henholdsvis 2,2 og 9 dager. Kun 27% av pasientene fikk

revurdering av antibiotikabehandlingen dokumentert i pasientjournalen innen 48-72 timer. I del 2 observerte vi at effekten på forskrivningen av foretrukne empiriske antibiotika var opprettholdt, tre år etter at intervensjonen ble utført. Intervensjonen hadde ikke vedvarende effekt på total behandlingstid og dosering av benzylpenicillin, selv om total behandlingstid var lavere enn før intervensjonen.

Konklusjon: Valg av empirisk antibiotika i behandlingen av CAP og KOLS-eksaserbasjon ved de tre sykehusene ser stort sett fordelaktig ut. Det bør imidlertid rettes fokus mot lang total behandlingstid og utstrakt bruk av høydose benzylpenicillin. Det bør også være et mål å implementere revurdering av antibiotikabehandling innen 48-72 timer for alle pasienter. Tre år etter at en intervensjonsstudie ble utført, ser vi at effekten på forskrivning av foretrukne empiriske antibiotika er opprettholdt. Intervensjonen hadde ikke vedvarende effekt på total behandlingstid og dosering av benzylpenicillin. Våre funn tyder på at for å opprettholde mest mulig rasjonell forskrivning er det nødvendig med kontinuerlig innsats og muligens bør lignende intervensjoner utføres med jevne mellomrom.

Innholdsfortegnelse

Sammendrag	III
Forkortelser	VII
Ord- og begrepsforklaringer	IX
1 Introduksjon	1
1.1 Antibiotikabruk og resistens	1
1.2 Norske føringer: Strategi og Handlingsplan	2
1.3 Nasjonal faglig retningslinje for bruk av antibiotika i sykehus	4
1.4 Tiltak og intervensjoner for å fremme rasjonell antibiotikaforskrivning på sykehus..	5
1.5 Nedre luftveisinfeksjoner	6
2 Formål	11
3 Materiale og metode	13
3.1 Delmål 1 – Antibiotikaforskrivning ved tre medisinske avdelinger	13
3.2 Delmål 2 – Endring i forskrivning over tid	16
3.3 Dataanalyse og statistiske metoder	17
3.4 Etikk og personvern	18
4 Resultat	19
4.1 Delmål 1 – Antibiotikaforskrivning ved tre medisinske avdelinger	19
4.2 Delmål 2 – Endring i forskrivning over tid	33
5 Diskusjon	39
5.1 Delmål 1 – Antibiotikaforskrivning ved tre medisinske avdelinger	39
5.2 Delmål 2 – Endring i forskrivning over tid	48
5.3 Metodediskusjon	50
5.4 Videre arbeid	56
6 Konklusjon	57
Referanser	59
Vedlegg	69

Forkortelser

A-team	Antibiotika-team
A&F	Audit and feedback; Gjennomgang og tilbakemelding
CAP	Community-acquired pneumonia; Samfunnservervet pneumoni
CRB-65	Confusion, Respiratory rate, Blood pressure, age 65; Konfusjon, respirasjonsfrekvens, blodtrykk, alder 65
CRP	C-reaktivt protein
CURB-65	Confusion, blood Urea, Respiratory rate, Blood pressure, age 65; Konfusjon, ureakonsentrasjon i blod, respirasjonsfrekvens, blodtrykk, alder 65
DDD	Definerte døgndoser
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control; Det Europeiske smitteverninstituttet
ESBL	Extended Spectrum Betalactamase; betalaktamase med utvidet spektrum
ICD-10	International Classification of Diseases 10th revision
ITS	Interrupted Time Series; Avbrutte tidsserier
iv	intravenøs
KAS	Kompetansetjenesten for antibiotikabruk i spesialisthelsetjenesten
KOLS	Kronisk obstruktiv lungesykdom
MIC	Minimal Inhibitory Concentration; Minste hemmende konsentrasjon
MRSA	Meticillinresistente <i>Staphylococcus aureus</i>
NPR	Norsk Pasientregister
OUS	Oslo universitetssykehus
po	peroral

PCR	Polymerase chain reaction; polymerasekjedereaksjon
PCT	Procalcitonin
PVO	Personvernombud
qSOFA	quick Sepsis-related Organ Failure Assessment
RCT	Randomized Controlled Trial; Randomisert kontrollert studie
SIRS	Systemisk inflammatorisk respons-syndrom
UNN	Universitetssykehuset Nord-Norge
WHO	World Health Organization; Verdens helseorganisasjon

Ord- og begrepsforklaringer

Antibiotikaresistens: Antibiotikaresistens innebærer at bakterier har evnen til å motstå virkningen av antibiotika når de blir utsatt for det og at de dermed kan leve videre og formere seg (1,2).

Aspirasjonspneumoni: Pneumoni forårsaket av aspirasjon av mageinnhold (3).

Bredspektret antibiotika: Penicillin med enzymhemmer, 2. og 3. generasjons cefalosporiner, karbapenemer og kinoloner (4).

Dosering av benzylpenicillin: Benzylpenicillin i doseringen 1,2 g x 4 regnes i denne studien som lavdose, og 3 g x 4 som høydose.

Empirisk antibiotika: Antibiotika som gis initialt når mikrobiell agens er ukjent, og man behandler på bakgrunn av erfaring og mistanke om sannsynlig mikrobe.

Foretrukne empiriske antibiotika: Antibiotika foretrukket i empirisk behandling av samfunnservervet pneumoni og KOLS-eksaserbasjon (benzylpenicillin i monoterapi, benzylpenicillin i kombinasjon med gentamicin og amoxicillin/ampicillin i monoterapi) (5).

Immunsuppresjon: I denne studien regnes pasienter som immunsupprimerte ved behandling med glukokortikoider (≥ 20 mg prednisolon-ekvivalenter daglig > 14 dager), behandling med kjemoterapi i forbindelse med kreftbehandling de siste 30 dager, hypogammaglobulinemi, HIV-positiv, nøytropeni eller immunsuppresjon som følge av organtransplantasjon (6).

Koinfeksjon: I denne studien regnes koinfeksjon som annen infeksjon i tillegg til samfunnservervet pneumoni eller KOLS-eksaserbasjon.

Prehospital antibiotika: Antibiotika gitt i forkant av sykehusinnleggelse (inkludert i ambulanse) ved pneumoni og/eller urinveisinfeksjon i løpet av de siste syv dager før aktuell sykehusinnleggelse.

Revurdering av antibiotikabehandling innen 48-72 timer: Samlet evaluering av antibiotikabehandling innen 48-72 timer etter oppstart, som på bakgrunn av laboratoriesvar, mikrobiologiske prøvesvar, røntgensvar og klinisk respons avgjør hvorvidt behandlingen bør endres til mer smalspektrede eller bredspektrede midler, til perorale formuleringer eller om behandlingen kan seponeres (7).

Samfunnservervet pneumoni: Pneumoni som oppstår utenfor sykehus (8). I denne oppgaven regnes pneumoni ervervet på sykehjem som samfunnservervet.

Smalspektret antibiotika: Penicilliner (uten enzymhemmer), gentamicin, trimetoprim-sulfa og erytromycin.

Sykehuservervet pneumoni/nosokomial pneumoni: Pneumoni som oppstår 48 timer etter sykehusinnleggelse (8).

Total behandlingstid: Total behandlingstid inkluderer eventuell resept ved utskrivelse og ble beregnet ut i fra start- og stoppdato for hele behandlingsforløpet.

30-dagers mortalitet: Dødsfall som inntreffer innen ≤ 30 dager etter dato for sykehusinnleggelse. I denne oppgaven registreres mortalitet uansett årsak.

30-dagers reinnleggelse: Reinnleggelse som inntreffer ≤ 30 dager etter utskrivelsesdato. I denne oppgaven registreres ikke-planlagt reinnleggelse uansett årsak.

1 Introduksjon

1.1 Antibiotikabruk og resistens

Oppdagelsen av antibiotika regnes som en av de viktigste vitenskapelige og medisinske begivenheter i det 20. århundre (9). Antibiotika har i stor grad bidratt til å redusere infeksjonsrelatert morbiditet og mortalitet, og har gjort utøvelsen av moderne medisin mulig (10,11). Kirurgi og kreftbehandling er eksempler på medisinske områder som avhenger av tilgang på effektive antibiotika (12).

Uheldigvis medfører all antibiotikabruk seleksjon og resistensutvikling, og vi har i dag en situasjon der antibiotikaresistens representerer en global trussel mot folkehelsen (1,13,14). Det europeiske smitteverninstituttet (European Centre for Disease Prevention and Control; ECDC) anslår at rundt 33 000 pasienter dør hvert år i EU/EØS-området som en direkte konsekvens av infeksjoner forårsaket av antibiotikaresistente bakterier. I Norge er det estimert at 69 dødsfall årlig skyldes resistente bakterier. I tillegg er det beregnet at nærmere 1900 personer i Norge og 672 000 personer i Europa hvert år får en infeksjon med resistente bakterier (15,16). Antibiotikaresistens medfører også store økonomiske konsekvenser for helsevesenet. Infeksjoner forårsaket av resistente bakterier i EU/EØS-området er anslått å koste minst 1,5 milliarder euro årlig i økte helsekostnader og produksjonstap (17).

Stor variasjon i antibiotikabruk og smittevernrutiner mellom ulike land i verden har medført at det også er store variasjoner i forekomst av antibiotikaresistens mellom land (1,18). Generelt sett er det større resistensproblematikk i sør- og østlige land i Europa sammenlignet med nordlige. For eksempel ble det i 2017 funnet Meticillinresistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) i kun 0,8% av analyserte blodkulturisolater i Norge, noe som er betydelig lavere enn gjennomsnittet på 17% i Europa (18,19). I Norge har forskrivningen av antibiotika vært nøktern, noe som er en viktig årsak til at vi har lav resistensforekomst sammenlignet med mange andre land både innad i Europa og globalt (18,19). Samtidig er resistens et økende problem også her, blant annet på grunn av at økt globalisering medfører at resistente bakterier lett spres utover landegrensene (1). For eksempel har man i Norge sett en vedvarende økning i forekomsten av ekstendert spektrum betalaktamase (ESBL)-produserende *Escherichia coli* i blodkulturisolater, fra 1,5% i 2008 til 6,6% i 2017 (19).

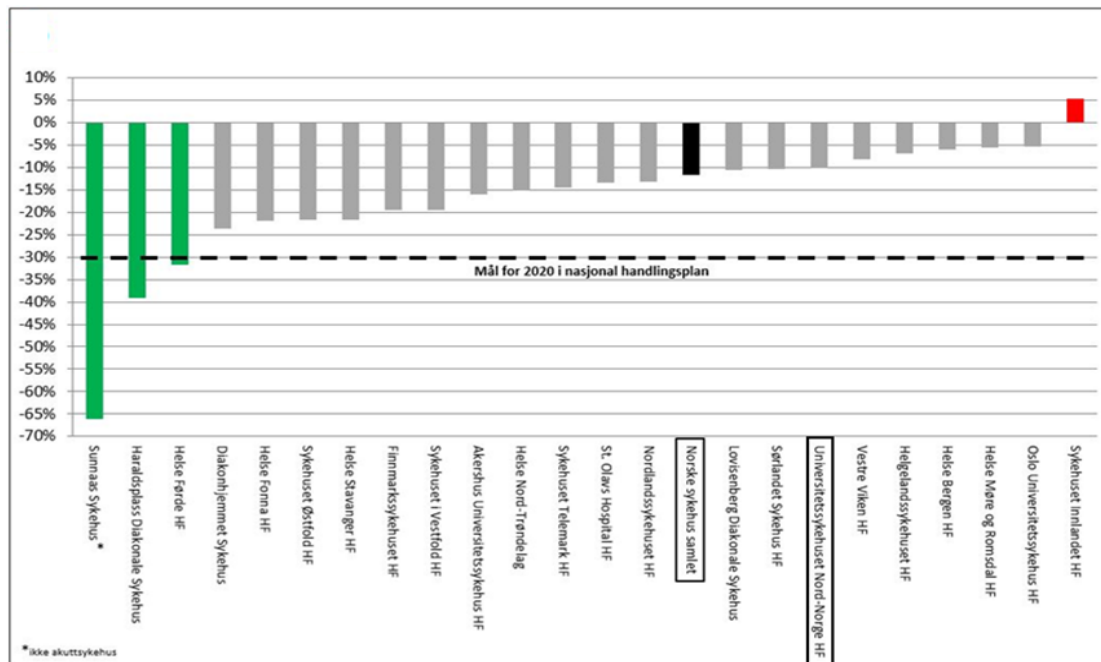
Samtidig som resistensproblematikken øker i omfang, er det liten tilgang på nye, effektive antibiotika. I en nylig publisert studie er det undersøkt hvilke antibiotika som er under utvikling, og om de har aktivitet mot mikrobenes Verdens helseorganisasjon (WHO) har angitt som de det haster mest å utvikle nye antibiotika mot. Dessverre innehar få av midlene i utviklingsfase nye virkningsmekanismer, og de fleste er kun videreutviklinger av allerede eksisterende antibiotika (20,21). For at vi i fremtiden skal ha virksomme antibiotika, er det derfor avgjørende at vi klarer å bevare effekten av midlene vi i dag har til rådighet. Forebygging av infeksjoner og sikring av

rasjonell antibiotikabruk er de viktigste tiltakene vi har for å motvirke resistensutvikling (1,4).

1.2 Norske føringer: Strategi og Handlingsplan

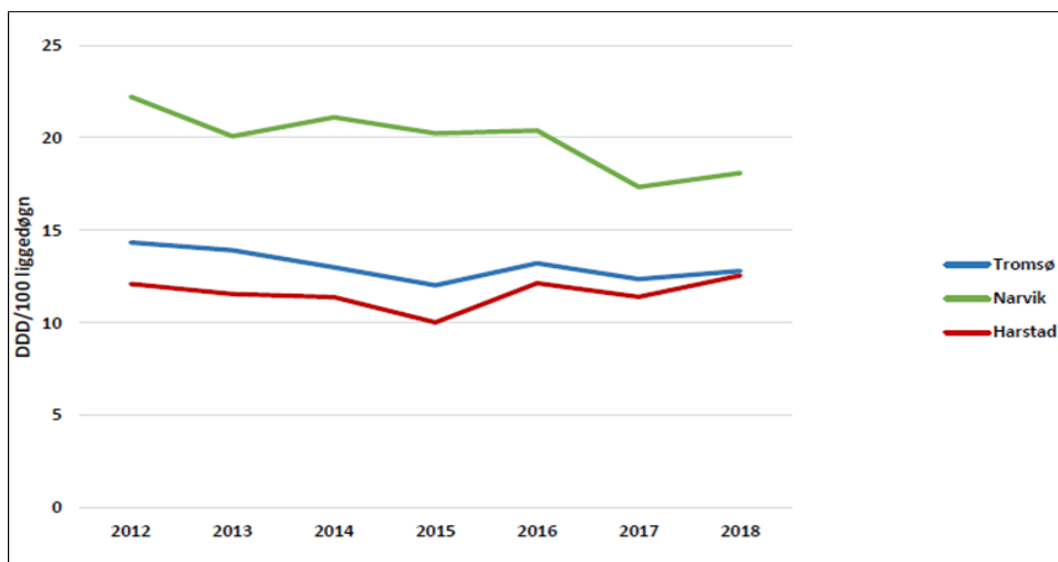
Omtrent 82% av all antibiotikaforskrivning til norske pasienter skjer i primærhelsetjenesten. Sykehusene står kun for omtrent 8% av det totale forbruket, men har utfordringer knyttet til bruken av bredspektrede antibiotika (forskrivning av cefalosporiner er utbredt, og disse midlene utgjør nest største antibiotikagruppe i bruk i norske sykehus) (19).

I januar 2016 ble *Handlingsplan mot antibiotikaresistens i helsetjenesten* lansert av Helse- og omsorgsdepartementet, som et ledd i regjeringens *Nasjonale strategi mot antibiotikaresistens 2015-2020* (4,22). I løpet av denne strategiperioden skal det totale antibiotikaforbruket i befolkningen reduseres med 30% innen utgangen av 2020 sammenliknet med 2012 (målt i definerte døgndoser (DDD) per 1000 innbyggere/døgn). I spesialisthelsetjenesten er målet å redusere bruken av de bredspektrede midlene 2. og 3. generasjons cefalosporiner, karbapenemer, penicillin med enzymhemmer og kinoloner med 30% (målt i DDD/100 liggedøgn). Per 2018 er totalt forbruk av antibiotika i Norge redusert med 21% siden 2012 (19). I spesialisthelsetjenesten har norske sykehus i snitt oppnådd 12% reduksjon i bruk av bredspektret antibiotika sammenliknet med 2012, se Figur 1.1 (23). Det er variasjon mellom 5% økning og 39% reduksjon blant sykehus med akuttfunksjon.



Figur 1.1. Prosentvis endring i forbruket av bredspektrede antibiotika (summen av penicillin med enzymhemmer, 2. og 3. generasjons cefalosporiner, karbapenemer og kinoloner) i norske sykehus i 2018 sammenliknet med 2012. Figuren er hentet fra *Nasjonale kompetansetjeneste for antibiotikabruk i spesialisthelsetjenesten sin årlige antibiotikaforbruksrapport for norske sykehus* (23).

Nasjonalt er Universitetssykehuset Nord-Norge (UNN) blant de som har lavest forbruk av bredspektret antibiotika blant sykehus med akuttfunksjoner. UNN hadde per 2018 redusert forbruk av bredspektret antibiotika med 9,7% sammenlignet med 2012. I løpet av denne perioden har både UNN Tromsø og Narvik redusert sitt samlede forbruk, mens det ved UNN Harstad har vært en økning, se Figur 1.2 (24).



Figur 1.2. Forbruk av bredspektret antibiotika (penicillin med enzymhemmer, 2. og 3. generasjons cefalosporiner, karbapenemer og kinoloner) ved Universitetssykehuset Nord-Norge (UNN) i Tromsø, Harstad og Narvik. Figuren er hentet fra UNN sin årlige rapport om antibiotikabruk og resistensforhold (24).

Handlingsplanen beskriver tiltak som skal bidra til å nå målene som er satt for strategiperioden, og er rettet mot spesialisthelsetjenesten, fastleger og legevaktsleger, kommunale helseinstitusjoner, tannhelsetjenesten og den generelle befolkningen (4). Innføring av obligatoriske antibiotikastyringsprogram i norske sykehus er det viktigste tiltaket i handlingsplanen rettet mot spesialisthelsetjenesten, og er i handlingsplanen definert som en organisasjonsstruktur i sykehuset som skal sikre optimal antibiotikabehandling til den enkelte pasient slik at seleksjonen av resistente bakterier begrenses (4). Et antibiotikastyringsprogram består blant annet av systemer for overvåking av antibiotikabruk og antibiotikaresistens, antibiotika-team (A-team) med kompetansepersoner, samt ulike tiltak som skal fremme rasjonell antibiotikaforskrivning. A-team er viktige rådgivere i spørsmål om antibiotikabruk og sentrale pådrivere for det overordnede forbedringsarbeidet rettet mot antibiotikaforskrivning på sykehuset. Innføring av antibiotikastyringsprogram på sykehus kan bidra til bedre pasientutfall og økt pasientsikkerhet, samt reduserte helserelaterte kostnader (25,26). Det er observert reduksjon i tilfeller med kolonisering/infeksjon med resistente bakterier og *Clostridium difficile* ved sykehus som har innført antibiotikastyringsprogram (27,28).

1.3 Nasjonal faglig retningslinje for bruk av antibiotika i sykehus

Det antas at målene for spesialisthelsetjenesten i handlingsplanen vil kunne nås hvis antibiotikaforskrivningen er rasjonell og i henhold til anbefalinger i *Nasjonal faglig retningslinje for bruk av antibiotika i sykehus* (heretter retningslinjen) (4). Retningslinjen, som er tilpasset norske resistensforhold og gir føringer for antibiotikabehandling av pasienter over 12 år i sykehus, ble utgitt av Helsedirektoratet i 2013 og erstattet da lokale veiledere brukt ved ulike sykehus og helseregioner (8). Revisjon av retningslinjen starter våren 2019, og er planlagt å ta to år (29).

Rasjonell antibiotikabruk er i retningslinjen definert som å gi det mest effektive og tryggeste antibiotikum mot den sykdomsfremkallende bakterien med minst mulig resistensutvikling og påvirkning av normalfloraen (8). I praksis innebærer rasjonell antibiotikabruk at rett virkestoff forskrives i rett administrasjonsform, dosering og behandlingsslengde, i tillegg til at antibiotikabehandlingen revurderes innen 48-72 timer etter behandlingsoppstart (8).

Kliniske retningslinjer skal bygge på beste tilgjengelige evidens og fungere som en beslutningsstøtte for leger. Utarbeiding og implementering av retningslinjer gjøres med den hensikt å øke behandlingskvaliteten og motvirke uhensiktsmessig variasjon i behandlingspraksis (30,31). Retningslinjer skal gi føringer for det store pasientflertallet, og anbefalingene kan ikke ta høyde for alle kliniske situasjoner (32). Det bør imidlertid dokumenteres hvorfor man eventuelt velger å fravike anbefalinger gitt i retningslinjer (33).

Forskning viser at kliniske retningslinjer ofte ikke etterleves (30). Noen vanlige årsaker til at leger ikke følger kliniske retningslinjer er at de ikke kjenner til at retningslinjene eksisterer, at de ikke kjenner til innholdet, at de ikke er enige i innholdet, manglede motivasjon til å ta retningslinjene i bruk og manglende tro på at utfallet vil bli bedre. Andre viktige faktorer som bidrar til at retningslinjer ikke følges kan relateres til selve retningslinjen, for eksempel lav tilgjengelighet og dårlig brukervennlighet, i tillegg til ytre faktorer som dårlig implementering, tidspress og høy arbeidsbelastning (30).

I en nylig publisert multisenter-kohortstudie viste Wathne og medarbeidere at antibiotikabehandling gitt i henhold til den norske retningslinjen er assosiert med lavere 30-dagers mortalitet og kortere liggetid enn behandling som avviker fra retningslinjen. Studien inkluderte 1750 pasienter innlagt både ved lunge-, infeksjons- og gastromedisinske avdelinger, og gir viktig kunnskap om at behandling etter retningslinjen er trygt og assosiert med bedre pasientutfall for en stor og variert pasientgruppe (34).

1.4 Tiltak og intervensjoner for å fremme rasjonell antibiotikaforskrivning på sykehus

Det er mange eksempler på tiltak og intervensjoner som kan bidra til mer rasjonell antibiotikaforskrivning på sykehus. Intervensjoner kan være pedagogiske/overbevisende, restriktive eller strukturelle. Undervisnings- og kompetansehevingsopplegg, gjennomgang og tilbakemelding på forskrivningspraksis (Audit and Feedback; A&F) og såkalt *academic detailing* (samtale mellom forskrivere og intervensjonsteam om for eksempel et utvalg pasientcaser) er eksempler på overbevisende tiltak. Restriktive tiltak innebærer ofte innføring av restriksjoner i forskrivning av spesifikke antibiotika, og benyttes gjerne ved behov for rask reduksjon i forskrivningen av et spesifikt antibiotikum (25). Strukturelle tiltak er for eksempel innføring av ny teknologi, som elektronisk kurve med beslutningsstøtte (26). Et Cochrane-review som undersøkte effekten av ulike intervensjoner for å forbedre antibiotikaforskrivning på sykehus fant at effekten av overbevisende og restriktive tiltak har lik effekt på forskrivningen etter seks måneder (25).

A&F er en type intervensjon som er blitt viet stor oppmerksomhet i antibiotikastyringsprogram internasjonalt, og går ut på at praksis i en definert tidsperiode måles opp mot en standard, for eksempel retningslinjen for antibiotikabruk i sykehus (28,35). Resultatet av auditen gis tilbake til målgruppen (gjerne leger på en bestemt avdeling) med den hensikt å forbedre praksis. Metoden kan utføres enten retrospektivt eller prospektivt, men retrospektiv journalgjennomgang med felles tilbakemelding er mindre ressurskrevende enn en prospektiv tilnærming, der tilbakemelding gis til forskrivende lege underveis i behandlingsforløpet (35).

A&F har vært testet ut i intervensjonsstudier på norske sykehus. I 2014-2015 utførte Høgli og medarbeidere en slik intervensjon på Lungemedisinsk avdeling ved UNN Tromsø, med mål om å øke kvaliteten i forskrivningen av antibiotika ved samfunnservvert pneumoni (community-acquired pneumonia; CAP) og kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS)-eksaserbasjon (5). Det ble utført en ikke-varslet audit, tilbakemelding på forskrivning ble gitt til avdelingslegene i et felles møte og man ble enige om viktige fokusområder videre. I tillegg ble det delt ut en lommeversjon av retningslinjen. Intervensjonen førte til en betydelig økning i forskrivning av foretrukket empirisk antibiotika, en effekt som vedvarte seks måneder etter intervensjonen. Det ble også observert en forbigående reduksjon i total behandlingstid, samt 10-prosentpoengs reduksjon i forskrivning av høydose benzylpenicillin (3 g x 4) (5). Det vites ikke om effekten av intervensjonen har vedvart over flere år, og det finnes lite informasjon om slike intervensjoner kan bidra til varige endringer på sikt (35).

Wathne og medarbeidere publiserte nylig en randomisert kontrollert (RCT) intervensjonsstudie med både A&F og *academic detailing*. De fant at effekten intervensjonene hadde på antibiotikaforskrivningen varierte stort på tvers av spesialitetene lunge,- infeksjons,- og gastromedisin (36). Begge intervensjoner hadde effekt på lungemedisinske avdelinger,

samtidig som ingen endring ble observert på avdelinger med annen spesialitet. Forfatterne konkluderte med at lungemedisinske avdelinger er et godt egnet sted for slike intervensjoner, i tillegg til at man ved å gjennomføre tiltak rettet mot antibiotikaforskrivning ved nedre luftveisinfeksjoner har mulighet til å optimalisere behandlingen til en stor pasientgruppe (36).

Utvikling av effektive tiltak og intervensjoner for å optimalisere antibiotikabruk må ta utgangspunkt i kunnskap om hvordan antibiotika forskrives (25,26). I norske sykehus har man kun forbruksdata og prevalenstall tilgjengelig. Audit-data kan i denne sammenheng bidra til å identifisere lokale utfordringer ved forskrivningspraksis på sykehus- og avdelingsnivå slik at spesifikke og oppnåelige mål for forbedring kan settes, og ressurser kan rettes dit behovet for forbedring er størst (25,36).

1.5 Nedre luftveisinfeksjoner

Nedre luftveisinfeksjoner, inkludert CAP og KOLS-eksaserbasjon, er hyppige årsaker til sykehusinnleggelse og antibiotikaforskrivning både i Norge og på verdensbasis (37,38). Internasjonale, nasjonale og lokale studier ved UNN har vist at det er potensial for økt etterlevelse av retningslinjer i antibiotikaforskrivning både ved CAP og KOLS-eksaserbasjon (5,33,36,39-41). Rasjonell forskrivning og forskrivning i henhold til retningslinjer ved tilstander som CAP og KOLS-eksaserbasjon kan redusere risiko for reinnleggelse og mortalitet, redusere liggetid på sykehus, i tillegg til å motvirke utvikling av antibiotikaresistens og bidra til reduserte helsekostnader (6,34,42,43).

Samfunnservervet pneumoni

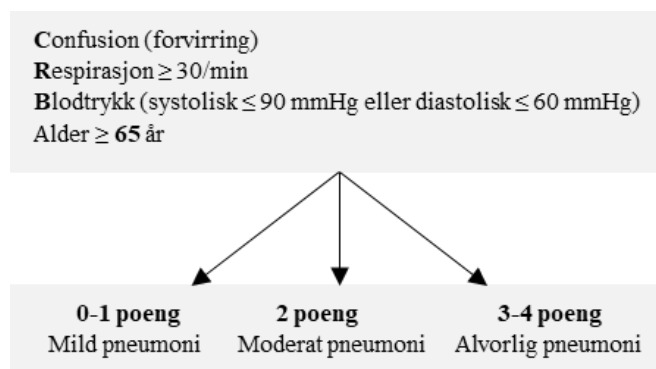
CAP er en infeksjon i lungevevet som vanligvis karakteriseres av et akutt infiltrat på røntgen thorax samt symptomer og funn som hoste, ekspektorat, feber, leukocytose og forhøyet CRP (8,44). Tilstanden kan raskt eskalere, og med mulige alvorlige komplikasjoner som hjertesvikt, lungesvikt eller septisk sjokk kan CAP bli livstruende (3).

Årlig incidens av CAP i vestlige land er omtrent 1%, med noe høyere incidens hos eldre (45,46). CAP er den hyppigste infeksjøs årsaken til død i Europa og USA (45,47). Svenske tall tyder på at mortalitet under sykehusinnleggelse er på omtrent 4%, og etter 3 måneder rundt 12% (48,49). Opp mot 40% av pasienter med CAP innlegges på sykehus, og tilstanden representerer dermed også en stor økonomisk byrde for samfunnet i tillegg til betydelig morbiditet og mortalitet (50,51).

CAP kan forårsakes av en rekke ulike mikroorganismer. *Streptococcus pneumoniae* er vanligste patogen hos norske pasienter og all empirisk behandling av CAP skal derfor dekke

pneumokokker (8). Etter *S. pneumoniae* følger *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila* og ulike luftveisvirus (8,52). *S. pneumoniae* er også hyppigste årsak til CAP i Europa, hvor forekomsten av penicillin-resistent *S. pneumoniae* varierer fra 0,2% til 45,5% (18,53). I Norge er penicillin fortsatt førstevalg i empirisk behandling av CAP på grunn av lav resistensforekomst blant pneumokokker (8). Her er kun spredte enkeltisolater indentifisert som resistente, men en økende andel har nedsatt følsomhet for penicillin. I motsetning til *S. pneumoniae* er det registrert relativ høy resistensforekomst blant norske luftveisprøver av *H. influenzae*. I 2017 hadde totalt 27% av luftveisisolatene av *H. influenzae* betalaktamaseproduksjon og/eller utviste kromosomal resistens (19).

Pasienter med alvorlig CAP har høyere risiko for død enn de med mild og moderat CAP, og internasjonale retningslinjer anbefaler derfor at vurderinger om både sykehusinnleggelse, behandlingsnivå og antibiotikabehandling baseres på alvorlighetsgrad (44,54,55). Det er utviklet flere ulike prognostiske verktøy for å vurdere alvorlighetsgrad og mortalitetsrisiko ved CAP (56). I Norge anbefales verktøyet CRB-65 (Confusion, Respiratory rate, Blood pressure, age 65), som består av fire prognostiske kriterier som hver gir ett poeng (se Figur 1.3) (8). Jo høyere poengsum, desto høyere mortalitetsrisiko (44).



Figur 1.3. Det prognostiske verktøyet CRB-65 som brukes i vurdering av alvorlighetsgrad av samfunnservvert pneumoni. Figuren er laget med inspirasjon fra liknende figur i læreboken «Lungesykdommer» av Giæver (3).

I tillegg til dette pneumonispesifikke prognostiske verktøyet for å vurdere alvorlighetsgrad, vil pasienter som innlegges i akuttmottak med infeksjonsmistanke bli vurdert for tegn som kan indikere sepsisutvikling. For å vurdere om pasienten har sepsis, anbefales nå verktøyet qSOFA (quick Sepsis-related Organ Failure Assessment)¹ over det mye brukte, men noe upresise SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome)² (57,58). Sepsis mistenkes ved ≥ 2 oppfylte

¹ qSOFA; endret mentalstatus, respirasjon ≥ 22 /minutt og systolisk blodtrykk ≤ 100 mmHg

² SIRS; feber $> 38^{\circ}\text{C}$ eller hypotermi $< 36^{\circ}\text{C}$, puls > 90 /minutt, respirasjonsfrekvens > 20 /minutt og leukocytter ≥ 12 eller $< 4 \times 10^9/\text{L}$.

qSOFA- eller SIRS-kriterier og samtidig infeksjonsmistanke (57). qSOFA og CRB-65 kan ifølge studier begge brukes til å vurdere alvorlighetsgrad av pneumoni, men diagnosespesifikke CRB-65 noe bedre egnet til å predikere mortalitet initialt i forløpet enn qSOFA (59,60).

I den norske retningslinjen er anbefalingene for antibiotikabehandling av CAP basert på alvorlighetsberegning ved bruk av CRB-65 (se Tabell 1.1). Pasienter med mild og moderat CAP anbefales empirisk standardbehandling med benzylpenicillin i lavdose (1,2 g x 4). Ved alvorlig CAP anbefales kombinasjonsbehandling med høydose benzylpenicillin og gentamicin. Penicillin foretrekkes fremfor andre midler av økologiske årsaker samt færre bivirkninger (8).

Tabell 1.1. Nasjonale anbefalinger for empirisk antibiotikabehandling av samfunnservvert pneumoni i sykehus (8).

Alvorlighetsgrad	Antibiotika	Behandlingslengde
Mild til moderat pneumoni (CRB-65 0-2)	benzylpenicillin iv 1,2 g x 4 med overgang til fenoksymetylpenicillin po 1 g x 4 eller amoxicillin po 500 mg x 3	5-7 dager
Alvorlig pneumoni^a (CRB-65 3-4)	benzylpenicillin iv 3 g x 4 + eventuelt gentamicin iv 5 mg/kg x 1 eller cefotaksim iv 1-2 g x 3	7-10 dager

Forkortelser: CRB-65; Confusion, Respiratory rate, Blood pressure, age 65. iv; intravenøs. po; peroral.

^aTillegg av erytromycin iv 500 mg x 4 ved mistanke om atypisk agens.

Av mikrobiologiske prøver anbefales blodkultur, luftveisprøve (dyrkning av materiale fra nasofarynx og/eller ekspektorat) og eventuelt pneumokokk-antigen-prøve. Polymerasekjedereaksjon (Polymerase Chain Reaction; PCR) av luftveismateriale og legionella-antigen-prøve bør i tillegg tas dersom det mistenkes atypiske bakterier som *M. pneumoniae* og legionella (8). Etiologisk agens kan imidlertid være vanskelig å påvise. I to norske studier ble agens identifisert i 37-63% av tilfellene hos sykehusinnlagte pneumonipasienter, til tross for utvidet diagnostikk (52,61).

KOLS-eksaserbasjon

KOLS er en tilstand som karakteriseres av kroniske, inflammatoriske luftveissymptomer og luftstrømsobstruksjon. Sykdommen forårsakes vanligvis av forandringer i luftveiene og/eller alveolene etter betydelig eksponering for skadelige partikler eller gasser (3). KOLS-pasienter kan ha periodevis forverrelser (eksaserbasjoner) av sykdommen. Slike perioder preges av nedsatt allmenntilstand, tiltagende hoste og dyspné med økende, ofte purulent, ekspektorat (3). En undergruppe KOLS-pasienter har hyppige eksaserbasjoner, definert som to eller flere per år (62).

KOLS er en sykdom forbundet med betydelig morbiditet og mortalitet, og er en av de hyppigste dødsårsakene i verden. Forekomsten øker med økende alder og er nå, i motsetning til tidligere, omtrent den samme for både menn og kvinner på verdensbasis (62,63). I Europa er forekomsten av spirometri-bekreftet KOLS hos personer over 40 år estimert å være på omtrent 10% (64). KOLS-eksaserbasjoner medfører reduksjon i livskvalitet, økt mortalitet og er en stor samfunnsmessig byrde i form av hyppige fastlegebesøk og sykehusinnleggelser (62).

Både luftforurensning, allergener og mikrober kan forårsake eksaserbasjon av KOLS (3). En studie fra 2017 fant at mikroorganismer forårsaker opp mot 70-80% av forverringer (65). Virale og bakterielle infeksjoner i kombinasjon forekommer ofte, særlig ved alvorlig KOLS (66). *H. influenzae*, *S. pneumoniae* og *Moraxella catarrhalis* er vanligste påviste bakterielle agens, og de nedre luftveiene hos KOLS-pasienter er ofte kolonisert av bakterier også i fasene mellom forverringene (67).

Antibiotika gis for å motvirke at tilstanden progredierer til pneumoni (68). Beslutningen om antibiotikabehandling skal initieres eller ikke baseres på Anthonisen-kriteriene, der pasienter deles inn i tre grupper på grunnlag av symptomene økt dyspné, økt mengde ekspektorat og økt mengde purulens (8,69). Tilstedeværelse av to av tre Anthonisen-kriterier hos pasienter med moderat til alvorlig KOLS indikerer behov for oppstart av antibiotika. Nedsatt allmenntilstand, feber og CRP-stigning styrker indikasjonen (8). I retningslinjen anbefales benzylpenicillin i lavdose som empirisk standardregime, med overgang til peroral (po) behandling innen 2-3 dager hvis mulig, se Tabell 1.2 (8).

Tabell 1.2. Nasjonale anbefalinger for empirisk antibiotikabehandling av KOLS-eksaserbasjon i sykehus (8).

	Antibiotika	Behandlingslengde ved moderat KOLS
Empirisk standardregime	benzylpenicillin ^a iv 1,2 g x 4 med overgang til fenoksymetylpenicillin po 1,3 g x 4	5 dager
Alternativt regime	ampicillin ^a iv 1 g x 4 med overgang til amoxicillin po 500 mg x 3 eller amoxicillin/klavulansyre 500 mg x 2	5 dager

Forkortelser: KOLS; Kronisk obstruktiv lungesykdom. iv; intravenøs. po; peroral.

^aOvergang til cefuroksim iv vurderes ved behandlingssvikt.

2 Formål

Overordnet formål med denne studien er å undersøke hvorvidt antibiotika forskrives i henhold til nasjonal faglig retningslinje for antibiotikabruk i sykehus ved CAP og KOLS-eksaserbasjon ved tre utvalgte medisinske avdelinger ved UNN. Studien har to delmål:

Delmål 1

- Beskrive antibiotikaforskrivningen med fokus på empirisk antibiotikavalg, dosering av benzylpenicillin samt intravenøs og total behandlingstid.
- Undersøke hvilke begrunnelser som gis ved forskrivning av bredspektret antibiotika, her med fokus på cefalosporiner.
- Beskrive hvordan fordelingen av forskrivning av smal- og bredspektrede antibiotika endrer seg i løpet av behandlingsforløpet ved CAP og KOLS-eksaserbasjon.
- Undersøke om revurdering av antibiotikabehandling dokumenteres i journal innen 48-72 timer etter behandlingsoppstart.
- Undersøke om det er forskjeller i antibiotikaforskrivningen ved de tre utvalgte avdelingene.

Delmål 2

- Undersøke endringer i forskrivning over tid ved Lungemedisinskavdeling UNN Tromsø, herunder vurdere om effekten av en intervensjon utført i 2014 har vedvart over tid. Fokus er på empirisk antibiotikavalg, total behandlingstid og dosering av benzylpenicillin.

Funn fra masteroppgaven skal senere brukes av A-team ved UNN til å gi tilbakemelding til sykehuslegene ved de tre avdelingene, slik at de sammen kan vurdere aktuelle tiltak på bakgrunn av funnene.

3 Materiale og metode

3.1 Delmål 1 – Antibiotikaforskrivning ved tre medisinske avdelinger

3.1.1 Studiested og studiepopulasjon

Denne delen av masteroppgaven er en retrospektiv, deskriptiv journalstudie utført ved tre utvalgte medisinske avdelinger ved UNN. UNN er ett sykehus som er lokalisert i Tromsø, Harstad og Narvik. Vi valgte ut avdelinger på bakgrunn av hvilke som i størst grad behandler pasienter med CAP og KOLS-eksaserbasjon ved hver respektive lokalisasjon. I Tromsø er dette Lungemedisinsk avdeling og i Harstad Medisinsk avdeling, som er en generell indremedisinsk avdeling. I Narvik var medisinsk og kirurgisk avdeling sammenslått i 2017, men kirurgiske pasienter inngår ikke i denne studien. Videre i masteroppgaven blir avdelingene omtalt som sykehusene UNN Tromsø, Harstad og Narvik.

For å identifisere mulige pasienter til studien, ble det ved hjelp av IT-avdelingen ved UNN Tromsø foretatt et søk i sykehusets elektroniske pasientjournal DIPS. En rådatafil ble så utlevert til veiledere og masterstudent. Filen besto av en oversikt over relevante utskrivelser fra UNN med informasjon om blant annet avdeling, omsorgsnivå, innleggelses- og utskrivelsesdato, oppholdstid, hoved- og bidiagnoser ved utskrivelse samt Norsk Pasientregister (NPR)-nummer. Hver enkelt pasientutskrivelse ble via NPR-nummer søkt opp i DIPS, og ved gjennomgang av inntakstjournal, epikrise og legemiddelkurve ble det vurdert om pasienten var aktuell for inklusjon.

Vi inkluderte pasienter ≥ 18 år, utskrevet fra de utvalgte avdelingene med spesifikke diagnosekoder for pneumoni og/eller KOLS-eksaserbasjon (se Tabell 3.1), i tidsperioden 1. juli til 31. desember 2017. Den tidsmessige avgrensningen innebærer at pasienter kun ble vurdert for inklusjon hvis de hadde både innleggelses- og utskrivelsesdato innenfor denne perioden. Videre kriterier for inklusjon var at pasienten ble behandlet med antibiotika under sykehusoppholdet, samt at innleggelsen var registrert som døgnopphold. Relevante reinnleggelser i studieperioden ble inkludert og vurdert separat. Pasienter ble ekskludert fra studien ved aspirasjonspneumoni, nosokomial pneumoni eller hvis det forelå koinfeksjon ved utskrivelse (for eksempel både pneumoni og urinveisinfeksjon). Pasienter med cystisk fibrose ble også ekskludert. Overføring til eller fra et annet sykehus (også innenfor UNN) under oppholdet eller mangel på essensiell informasjon i den elektroniske pasientjournalen (for eksempel tilfeller der legemiddelkurve i papir ikke var scannet inn) førte også til eksklusjon.

Tabell 3.1. ICD-10 diagnosekoder for pneumoni og KOLS-eksaserbasjon brukt til identifikasjon av mulige pasienter til studien.

Diagnose	ICD-10	Beskrivelse
Pneumoni	J13	Pneumoni som skyldes <i>Streptococcus pneumoniae</i>
	J14	Pneumoni som skyldes <i>Haemophilus influenzae</i>
	J15.0-9	Bakteriell pneumoni, ikke klassifisert annet sted
	J16.0-8	Pneumoni som skyldes andre mikroorganismer, ikke klassifisert annet sted
	J18.0-9	Pneumoni, uspesifisert mikroorganisme
	J22 ^a	Uspesifisert akutt infeksjon i nedre luftveier
KOLS-eksaserbasjon	J44.0	Kronisk obstruktiv lungesykdom med akutt infeksjon i nedre luftveier
	J44.1	Kronisk obstruktiv lungesykdom med akutt uspesifisert forverring

^aJ22 er ikke en diagnosekode for pneumoni, men den er tatt med i tilfelle feilregistrering av kode ved utskrivelse.

3.1.2 Datainnsamling

For hver inkluderte pasient ble inkomstjournal, epikrise, legemiddelkurve, laboratorieark og enkelte journalnotater for det aktuelle sykehusoppholdet gjennomgått. Relevant informasjon ble registrert elektronisk på et standardisert datainnsamlingsskjema, som opprinnelig er utviklet av Jannicke Slettlı Wathne ved Nasjonal kompetansetjeneste for antibiotikabruk i spesialisthelsetjenesten (KAS) for en annen studie (34). Skjemaet er tilpasset vår studie av studenten (se Vedlegg 1). Skjemaet ble etter tilpasning pilotert på de første 18 pasientene i rådatafilen, og justert ytterligere etter diskusjon mellom veiledere og student. De 18 pasientene ble så gjennomgått på nytt, for å sikre lik registrering av data for alle inkluderte pasienter. Det ble også utviklet en datainnsamlingsguide, som anga hvor ulik informasjon primært skulle hentes fra.

Variabler og definisjoner

Det ble samlet inn variabler på demografiske data (kjønn, alder, bosituasjon), om pasienten hadde mottatt antibiotika prehospitalt, tentativ og endelig infeksjonsdiagnose, om pasienten hadde risikofaktorer for resistente/uvanlige bakterier (innlagt på sykehus siste 30 dager eller immunsuppresjon), om pasienten hadde KOLS-diagnose eller penicillinallergi, kliniske data og laboratedata relevante for vurdering av alvorlighetsgrad og valg av behandling, mikrobiologiske prøver og funn, om pasienten hadde vært innlagt på intensivavdeling under sykehusoppholdet, samt kliniske utfall (lengde sykehusopphold, 30-dagers mortalitet og reinnleggelse). Se Vedlegg 2 for variabelliste med utvidet beskrivelse av variablene.

For å vurdere antibiotikaforskrivningen ble følgende registrert: behandlingssted, start- og stoppdato for behandling, virkestoff, administrasjon, dose og doseringsintervall. Vi vurderte kun dosering av benzylpenicillin. Lavdose benzylpenicillin er definert som 1,2 g x 4 og høydose som 3 g x 4. Intravenøs (iv) og total behandlingstid ble beregnet ut i fra start- og sluttdato, og total behandlingstid inkluderer også reseptens lengde ved utskrivelse. Ved

behandlingslengde på resept oppgitt i intervall, for eksempel 5-7 dager, ble lengste behandlingsintervall registrert.

Antibiotikabehandlingen ble vurdert ut ifra endelig utskrivelsesdiagnose. Vi vurderte om empirisk, initialt valg av antibiotika ved CAP var i henhold til retningslinjens empiriske standardregime (benzylpenicillin/fenoksymetylpenicillin i monoterapi ved mild/moderat CAP og benzylpenicillin og gentamicin ved alvorlig CAP) eller alternative regime (amoxicillin eller cefotaksim). Alle andre antibiotika ble regnet som annen behandling. Fordi CRB-65-score og vurdering av alvorlighet av CAP sjeldent var beskrevet i pasientjournalen, ble mild, moderat og alvorlig CAP vurdert sammen. Dette innebærer at førstevalg i empirisk standardbehandling av CAP ble vurdert som i henhold til retningslinjen uavhengig av alvorlighetsgrad. Selv om CRB-65 ikke ble benyttet til å vurdere antibiotikaforskrivningen til hver enkelt pasient, ble det brukt til å si noe om generell alvorlighetsgrad i pasientpopulasjonen slik at forskrivningen kunne vurderes på et overordnet nivå. Behandling som avvek fra empirisk standardregime, men som var begrunnet i penicillinallergi, ble kategorisert som empirisk standardregime hvis behandlingen var i henhold til retningslinjens anbefalinger ved allergi. Ved KOLS-eksaserbasjon ble benzylpenicillin/fenoksymetylpenicillin i monoterapi ansett som i henhold til retningslinjen, og ampicillin/amoxicillin i monoterapi eller amoxicillin med klavulansyre ble regnet som forskrivning av alternativt regime. Vi undersøkte også hvilke begrunnelser som ble gitt ved empirisk forskrivning av et cefalosporin både ved CAP og KOLS-eksaserbasjon.

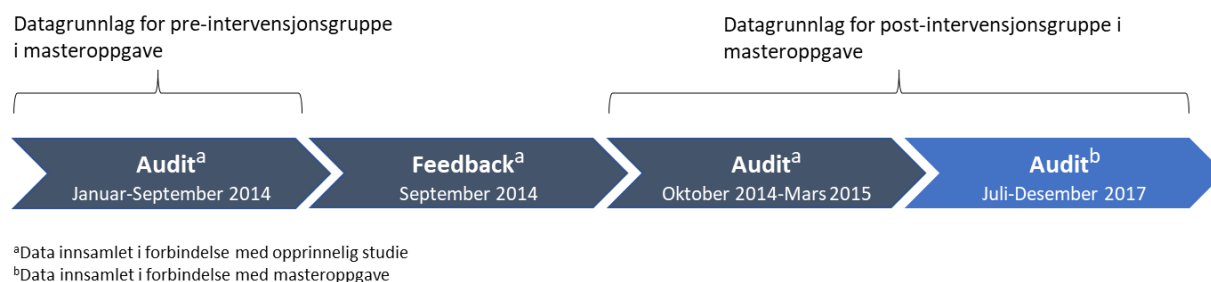
For å få et inntrykk av om behandlingen som gis initialt kontinueres videre i behandlingsforløpet ved CAP og KOLS-eksaserbasjon, undersøkte vi hvordan fordelingen av smal- og bredspektrede antibiotika var ved innleggelse, dag 0-2, 3 og 7. Vi kategoriserte antibiotika etter antibakterielt spekter. I denne sammenheng gikk vi litt utover handlingsplanens definisjon av bredspektrede antibiotika for å favne om alle midler som ble gitt pasientene i denne studien, og bredspektrede midler her inkluderer derfor også doksosyklin og klindamycin. Smalspektrede antibiotika inkluderer penicilliner (uten enzymhemmer), gentamicin, trimetoprim-sulfa og erytromycin.

Vi registrerte at revurdering av antibiotikabehandlingen var utført hvis det innen 48-72 timer etter behandlingsoppstart var dokumentert vurdering av antibakterielt spekter, overgang fra iv til po administrasjon, seponering eller vurdering av behandlingslengde. Dette ble gjort hos pasienter med ≥ 2 dagers sykehusopphold og antibiotikabehandling. Det ble ikke skilt mellom revurdering i journalnotat og epikrise. Revurdering ble ikke registrert hvis det kun var kommentar om at behandling ble kontinuert eller opplysning om hvilke antibiotika pasienten mottok.

3.2 Delmål 2 – Endring i forskrivning over tid

For å undersøke endringer i forskrivning over tid ved CAP og KOLS-eksaserbasjon ved Lungemedisinsk avdeling UNN Tromsø ble det tatt utgangspunkt i en tidligere publisert A&F-intervensjonsstudie, utført av Høgli og medarbeidere ved avdelingen i perioden 2014-2015 (5). Selve intervensjonen ble utført sent i september 2014. Formålet med intervensjonen var å øke forskrivningen av foretrukne empiriske antibiotika (benzylpenicillin i monoterapi, benzylpenicillin og gentamicin i kombinasjon og amoxicillin/ampicillin i monoterapi), redusere total behandlingstid samt oppnå en reduksjon i forskrivning av høydose benzylpenicillin. I forkant og etterkant av intervensjonen ble det samlet inn data for henholdsvis 9 og 6 måneder, se Figur 3.1.

For å undersøke om effekten av intervensjonen vedvarte omtrent 3 år (39 måneder) etter at den ble utført brukte vi data innsamlet i forbindelse med A&F-studien, i tillegg til data innsamlet i forbindelse med masteroppgavens delmål 1. Pasienter inkludert pre-intervensjon i A&F-studien utgjør også pre-intervensjonsgruppa i masteroppgaven (se Figur 3.1). Post-intervensjonsgruppa i masteroppgaven består både av pasienter inkludert post-intervensjon i A&F-studien og pasienter utskrevet fra Lungemedisinsk avdeling UNN Tromsø med CAP eller KOLS-eksaserbasjon i perioden juli til desember 2017. Pasientene fra 2017 i post-intervensjonsgruppa er altså de samme pasientene utskrevet fra UNN Tromsø og inkludert i forbindelse med datainnsamlingen for delmål 1. Før sammenslåing av gamle og nye pasienter til én post-intervensjonsgruppe ble pasientkarakteristika først statistisk sammenliknet for å forsikre oss om at gruppene var sammenlignbare (dette er ikke vist i resultatkapitlet). Se delmål 1 for beskrivelse av inklusjons- og eksklusjonskriterier, datainnsamling og beskrivelse av variabler i forbindelse med inklusjon av pasienter fra 2017, samt den publiserte artikkelen for nærmere metodebeskrivelse for A&F-studien.



Figur 3.1. Forløp av audit&feedback-intervensjonsstudien utført ved Lungemedisinsk avdeling i Tromsø i perioden 2014-2015 (5) og datagrunnlag for pre- og post-intervensjonsgruppene i denne masteroppgaven.

3.3 Dataanalyse og statistiske metoder

Microsoft® Office Excel og SPSS® versjon 25.0 for Windows ble brukt til dataanalyse. Kategoriske variabler er presentert som frekvenser og prosentandeler. Kontinuerlige data er presentert som gjennomsnitt (med standardavvik), minste- og maksimumsverdi samt median. Normalfordeling ble vurdert ut ifra visuell sjekk av *normal Q-Q plot* og histogram. Statistiske analyser benyttet for delmål 1 og 2 er vist i Tabell 3.2. For alle statistiske tester ble en *p*-verdi < 0,05 ansett som statistisk signifikant.

Tabell 3.2. Oversikt over statistiske analyser brukt i delmål 1 og 2.

Variabler	Statistiske tester
Delmål 1 – sammenligning av UNN Tromsø, Harstad og Narvik	
Pasientkarakteristika	Pearson's kjikvadrat-test for kategoriske data (Fisher's exact test ved forventet antall < 5 i en eller flere kategorier) og enveis ANOVA for kontinuerlige data (Kruskal-Wallis test for ikke-normalfordelte data)
CRB-65-, qSOFA- og SIRS-score	Pearson's kjikvadrat-test (eventuelt Fisher's exact test)
Behandlingsregime	Pearson's kjikvadrat-test
Smal- og bredspektrede antibiotika ved innleggelse, dag 0-2, 3 og 7	Pearson's kjikvadrat-test
Dosering av benzylpenicillin	Pearson's kjikvadrat-test
Revurdering av antibiotikabehandling	Pearson's kjikvadrat-test
Intravenøs og total behandlingstid	Enveis ANOVA
Delmål 2 – sammenligning pre og post intervensjon	
Pasientkarakteristika	Pearson's kjikvadrat-test for kategoriske data og Student's <i>t</i> -test for kontinuerlige data (Mann-Whitney U test for ikke-normalfordelte data)
Forskrivning av foretrukne empiriske antibiotika	Student's <i>t</i> -test
Total gjennomsnittlig behandlingstid	Student's <i>t</i> -test
Dosering av benzylpenicillin	Pearson's kjikvadrat-test

I delmål 2 ble i tillegg nivå- og trendendring for forskrivning av foretrukne empiriske antibiotika samt total behandlingstid post-intervensjon estimert ved bruk av *interrupted time series* (ITS)-analyse. Estimatenes er basert på månedlig andel forskrivning av foretrukne antibiotika samt månedlig gjennomsnittlig total behandlingstid pre- og post-intervensjon. Analysene ble utført i henhold til ITS-metoden beskrevet av Cochrane Effective Practice and Organisation of Care (EPOC) (70). Regresjonsmodellen er følgende:

$$Y_t = \beta_0 + \beta_1 \times \text{tid}_t + \beta_2 \times \text{intervensjon} + \beta_3 \times \text{tid etter intervensjon}_t + e_t,$$

der Y_t er utfall, β_0 er skjæringspunkt, β_1 er stigningstall pre intervensjon, β_2 er nivåendring 39 måneder post intervensjon (nivåendring er forskjellen mellom siste målepunkt pre-intervensjon og målepunktet av interesse post intervensjon) og β_3 er endring i stigningstall post-intervensjon sammenlignet med pre-intervensjon (trendendring) (5,71).

3.4 Etikk og personvern

Denne masteroppgaven er et kvalitetssikringsprosjekt som skal undersøke om Nasjonal faglig retningslinje for antibiotikabruk i sykehus følges ved UNN. Helsepersonelloven §26 gir anledning til å registrere personidentifiserbare helseopplysninger i eget helseforetak til kvalitetssikringsformål. Studien ble meldt til personvernombudet (PVO) ved UNN, som godkjente prosjektet i september 2018 (se Vedlegg 3).

For å få tilgang til det elektroniske journalsystemet i UNN signerte studenten taushetserklæring og «Avtale om tilgang til informasjonssystem for medarbeider som ikke er ansatt i eller lønnet av virksomheten». I tillegg gjennomførte studenten UNN sitt E-læringskurs i informasjonssikkerhet før oppstart av datainnsamlingen. Journalgjennomgang og datainnsamling ble gjennomført på UNN, i rom med studenttilgang som tilhører Universitetet i Tromsø. Det ble ikke registrert personidentifiserbar informasjon på datainnsamlingskjemaene og privat PC.

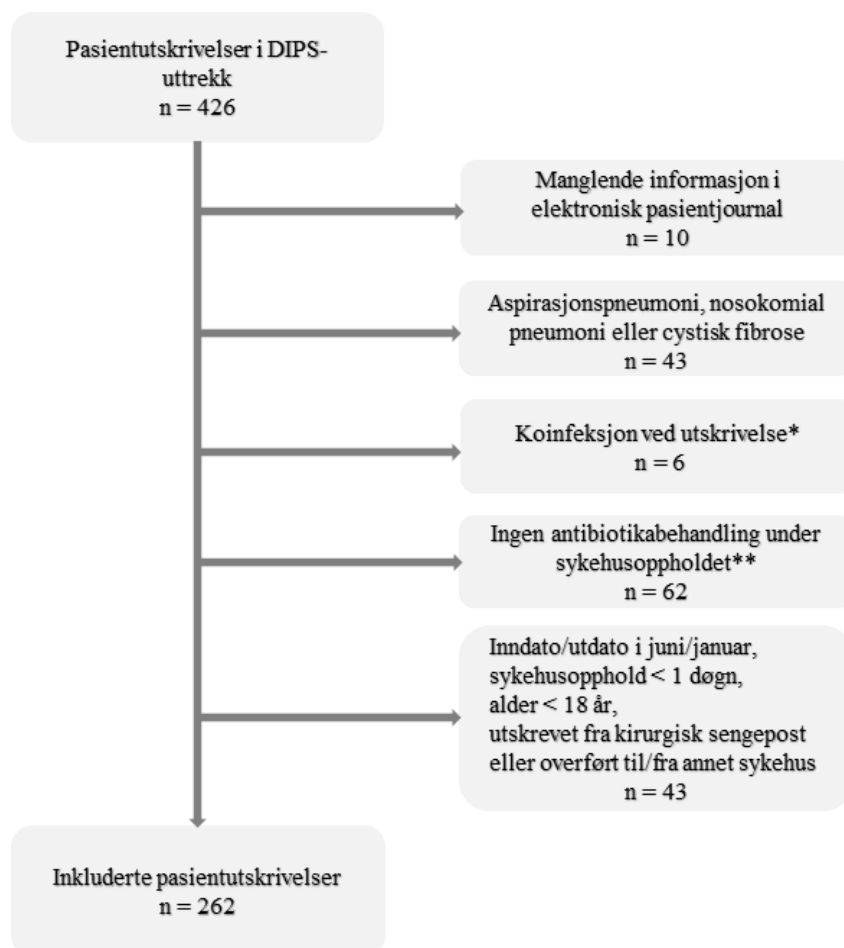
Hver pasient ble ved inklusjon tildelt et pasientnummer. Det ble opprettet en koblingsnøkkel i Excel, der NPR-nummer og ny pasient-ID ble lagret for hver inkluderte pasient. Rådatafil og koblingsnøkkel ble lagret på eget område på UNN sin server. Dette området ble tildelt prosjektet av PVO, og det er kun PVO, prosjektleder, veiledere og masterstudent som har tilgang til området.

4 Resultat

4.1 Delmål 1 – Antibiotikaforskrivning ved tre medisinske avdelinger

4.1.1 Pasientpopulasjon

Av totalt 426 pasientutskrivelser fra de aktuelle avdelingene i perioden 1. juli til 31. desember 2017 med diagnosekode for pneumoni eller KOLS-eksaserbasjon, ble 164 ekskludert og 262 inkludert (se Figur 4.1). Blant de 426 pasientutskrivelsene var det 363 unike pasienter, og blant de 262 inkluderte var det 224 unike. Videre i masteroppgaven blir pasientutskrivelser omtalt som pasienter.



*Pasienter utskrevet med annen infeksjon i tillegg til samfunnservvert pneumoni/KOLS-eksaserbasjon.

**Hovedsakelig pasienter med KOLS-eksaserbasjon.

Figur 4.1. Flytskjema for inklusjon og eksklusjon av pasienter utskrevet fra UNN Tromsø, Harstad og Narvik i perioden 1. juli til 31. desember 2017.

Median alder hos den samlede pasientpopulasjonen var 75 år og 46% (n=121) av pasientene var kvinner. Det var statistisk signifikant forskjell mellom sykehusene i både alder og andel kvinner. Over halvparten av alle inkluderte hadde diagnosen KOLS, og UNN Tromsø hadde en høyere andel pasienter med KOLS enn Harstad og Narvik. Hele 11% av alle pasientene hadde fått oppgitt penicillinallergi i journalen. Se Tabell 4.1 for demografiske og kliniske data samt mikrobiologiske prøver og funn.

Median liggetid var 4 døgn og 18,7% av pasientene hadde vært innlagt ved intensivavdeling i løpet av sykehusoppholdet. 30-dagers mortalitet var 8%, og 30-dagers reinnleggelse var 21%.

Hos 254 (96,9%) pasienter ble det tatt minst én mikrobiologisk prøve. Blodkultur ble tatt hos 227 pasienter, og blant disse var det kun 3 (1,3%) positive prøver. Av 330 luftveisprøver, det vil si PCR og dyrkning av nasofarynks-materiale i tillegg til dyrkning av ekspektorat, ble mikrobiell agens påvist i 51 (15,5%) av prøvene. Blant positive luftveisprøver var rhinovirus (n=16), *M. pneumoniae* (n=7), *Moraxella catarrhalis* (n=6) og *H. influenzae* (n=6) hyppigste påviste agens. Undersøkelse for pneumokokkantigen i urin samt urindyrkning ble foretatt hos halvparten av pasientene, hvor henholdsvis 3,1% (n=4) og 15,3% (n=20) av prøvene var positive.

RESULTAT

Tabell 4.1 Pasientkarakteristika hos pasienter med samfunnservvert pneumoni og KOLS-eksaserbasjon ved Universitetssykehuset Nord-Norge (n=262).

	Totalt		Tromsø		Harstad		Narvik		p-verdi
	N	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
Studiedeltakere	262		125	(47,7)	70	(26,7)	67	(25,6)	
Kvinner	121	(46,2)	57	(45,6)	41	(58,6)	23	(34,3)	0,017^a
Alder	73,4	(22-97)	70,6	(23-93)	73,5	(22-97)	78,4	(40-95)	
Gjennomsnitt (min-maks)									
Median	75		72		77		82		< 0,001^b
Sykehjemsbeboere	31	(11,8)	10	(8)	14	(20)	7	(10,4)	0,042^a
Opphold intensivavdeling	49	(18,7)	21	(16,8)	7	(10)	21	(31,3)	0,004^a
Antibiotika gitt i primærhelsetjenesten									0,016^a
Ja, peroral administrasjon	66	(25,2)	34	(27,2)	15	(21,4)	17	(25,4)	
Ja, intravenøs administrasjon	21	(8)	16	(12,8)	0	(0)	5	(7,5)	
KOLS	163	(62,2)	95	(76)	33	(47,1)	35	(52,2)	0,001^a
Risikofaktorer for uvanlige eller resistente bakterier									
Immunsuppresjon	25	(9,5)	13	(10,4)	6	(8,6)	6	(9)	0,900 ^a
Innlagt på sykehus siste 30 dager	57	(21,8)	33	(26,4)	13	(18,6)	11	(16,4)	0,210 ^a
Penicillinallergi	29	(11,1)	16	(12,8)	5	(7,1)	8	(11,9)	0,466 ^a
Tentativ diagnose									< 0,001^a
Samfunnservvert pneumoni/sepsis luftveier	177	(67,6)	69	(55,2)	55	(78,6)	53	(79,1)	
KOLS-eksaserbasjon	56	(21,4)	45	(36)	7	(10)	4	(6)	
Infeksjon/sepsis luft- og urinveier	12	(4,6)	5	(4)	3	(4,3)	4	(6)	
Annet	17	(6,5)	6	(4,8)	5	(7,1)	6	(9)	
Endelig diagnose									< 0,001^a
Samfunnservvert pneumoni	185	(70,6)	70	(56)	59	(84,3)	56	(83,6)	
KOLS-eksaserbasjon	77	(29,4)	55	(44)	11	(15,7)	11	(16,4)	
Positiv røntgen thorax	135	(51,5)	57	(45,6)	40	(57,1)	38	(56,7)	0,190 ^a
Mikrobiologisk prøvetaking									
Blodkultur	227	(86,6)	103	(82,4)	64	(91,4)	60	(89,6)	0,148 ^a
Urin dyrkning	131	(50)	60	(48)	34	(48,6)	37	(55,2)	0,610 ^a
Nasofarynks PCR	211	(80,5)	98	(78,4)	52	(74,3)	61	(91)	0,033^a
Nasofarynks dyrkning	59	(22,5)	51	(40,8)	2	(2,9)	6	(9)	< 0,001^a
Ekspektorat dyrkning	60	(22,9)	28	(22,4)	7	(10)	25	(37,3)	< 0,001^a
Pneumokokk-antigen urin	131	(50)	67	(53,6)	26	(37,1)	38	(56,7)	0,039^a
Legionella-antigen urin	19	(7,3)	12	(9,6)	4	(5,7)	3	(4,5)	0,411 ^a
Ikke tatt	8	(3,1)	7	(5,6)	1	(1,4)	0	(0)	0,097 ^a
Etiologi									
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	9	(1,1)	4	(1,0)	2	(1,1)	3	(1,3)	
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	7	(0,8)	5	(1,2)	1	(0,5)	1	(0,4)	
<i>Haemophilus influenzae</i>	6	(0,7)	2	(0,5)	1	(0,5)	3	(1,3)	
<i>Moraxella catarrhalis</i>	6	(0,7)	3	(0,7)	0	(0,0)	3	(1,3)	
<i>Escherichia coli/Enterococcus faecalis</i>	16	(1,9)	4	(1,0)	6	(3,2)	6	(2,6)	
Andre bakterier	11	(1,3)	5	(1,2)	1	(0,5)	5	(2,2)	
Influenzavirus A eller B	2	(0,2)	1	(0,2)	1	(0,5)	0	(0)	
Andre luftveisvirus	21	(2,5)	6	(1,4)	6	(3,2)	9	(3,9)	
Ikke identifisert	760	(90,7)	389	(92,8)	171	(90,5)	200	(87)	
Kliniske utfall									
Lengde sykehusopphold, median dager (min-maks)	4	(1-26)	4	(1-26)	4	(1-21)	4	(1-19)	
30-dagers mortalitet	21	(8)	7	(5,6)	6	(8,6)	8	(11,9)	0,298 ^a
30-dagers reinnleggelse	55	(21)	24	(19,2)	18	(25,7)	13	(19,4)	0,526 ^a

Forkortelser: min-maks; minimum- og maksimumsverdi. KOLS; Kronisk obstruktiv lungesykdom. PCR; Polymerase Chain Reaction.

^aPearson's kji-kvadrat-test (eller Fisher's exact test), ^bKruskal-Wallis test. p-verdier i uthevet skrift er statistisk signifikant (<0,05).

4.1.2 Pasienter med samfunnservivet pneumoni

Totalt 185 av de inkluderte pasientene ble utskrevet med diagnosen CAP, se Tabell 4.1. Det var omtrent like mange pneumonipasienter ved de tre sykehusene.

Alvorlighetsgrad ved innleggelse

De fleste pasientene hadde ut ifra vår beregnede CRB-65-score mild (CRB-65 0-1: 61%) eller moderat CAP (CRB-65 2: 28%), se Tabell 4.2. Ingen pasienter hadde maksimal CRB-65-score. Majoriteten av pasientene hadde også lav qSOFA-score (qSOFA 0-1: 81%). Færre pasienter hadde lav SIRS-score (SIRS 0-1: 28%). Det ser ut til å være noe ulik fordeling i andel pasienter med CRB-65- og qSOFA-score 0,1 og 2 mellom de tre sykehusene.

I kun ett tilfelle var CRB-65-score registrert i inntakstjournal. Alvorlighetsgrad i form av qSOFA eller SIRS ble registrert betydelig oftere. UNN Harstad dokumenterte både qSOFA og SIRS i inntakstjournal oftere enn UNN Tromsø og Narvik.

Tabell 4.2. Vår beregnede CRB-65-, qSOFA- og SIRS-score ved innleggelse hos pasienter med samfunnservivet pneumoni (n=185).

	Totalt		Tromsø		Harstad		Narvik		p-verdi
	N	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
CRB-65-score									0,023^a
0	25	(13,5)	11	(15,7)	10	(16,9)	4	(7,1)	
1	88	(47,6)	37	(52,9)	30	(50,8)	21	(37,5)	
2	51	(27,6)	15	(21,4)	10	(16,9)	26	(46,4)	
3	14	(7,6)	6	(8,6)	3	(5,1)	5	(8,9)	
4	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	
Mangler data	7	(3,8)	1	(1,4)	6	(10,2)	0	(0)	
Registrert i inntakstjournal	1	(0,5)	0	(0)	1	(1,7)	0	(0)	
qSOFA-score									0,029^a
0	48	(25,9)	19	(27,1)	21	(35,6)	8	(14,3)	
1	102	(55,1)	36	(51,4)	28	(47,5)	38	(67,9)	
2	23	(12,4)	10	(14,3)	4	(6,7)	9	(16,1)	
3	5	(2,7)	4	(5,7)	0	(0)	1	(1,8)	
Mangler data	7	(3,8)	1	(1,4)	6	(10,2)	0	(0)	
Registrert i inntakstjournal	63	(34,1)	21	(30)	29	(49,2)	13	(23,2)	0,009^a
SIRS-score									0,253 ^a
0	14	(7,6)	9	(12,9)	2	(3,4)	3	(5,4)	
1	38	(20,5)	11	(15,7)	16	(27,1)	11	(19,6)	
2	67	(36,2)	22	(31,4)	21	(35,6)	24	(42,9)	
3	48	(25,9)	21	(30)	16	(27,1)	11	(19,6)	
4	17	(9,2)	7	(10)	3	(5,1)	7	(12,5)	
Mangler data	1	(0,5)	0	(0)	1	(1,7)	0	(0)	
Registrert i inntakstjournal	72	(38,9)	22	(31,4)	34	(57,6)	16	(28,6)	0,002^a

Fortkortelser: CRB-65; Confusion, Respiratory Rate, Blood Pressure, age 65. qSOFA; quick Sepsis-related Organ Failure Assessment. SIRS; Systemic Inflammatory Response Syndrome. ^aPearson's kjikvadrat-test (eventuelt Fisher's exact test). p-verdier i uthevet skrift er statistisk signifikant (<0,05).

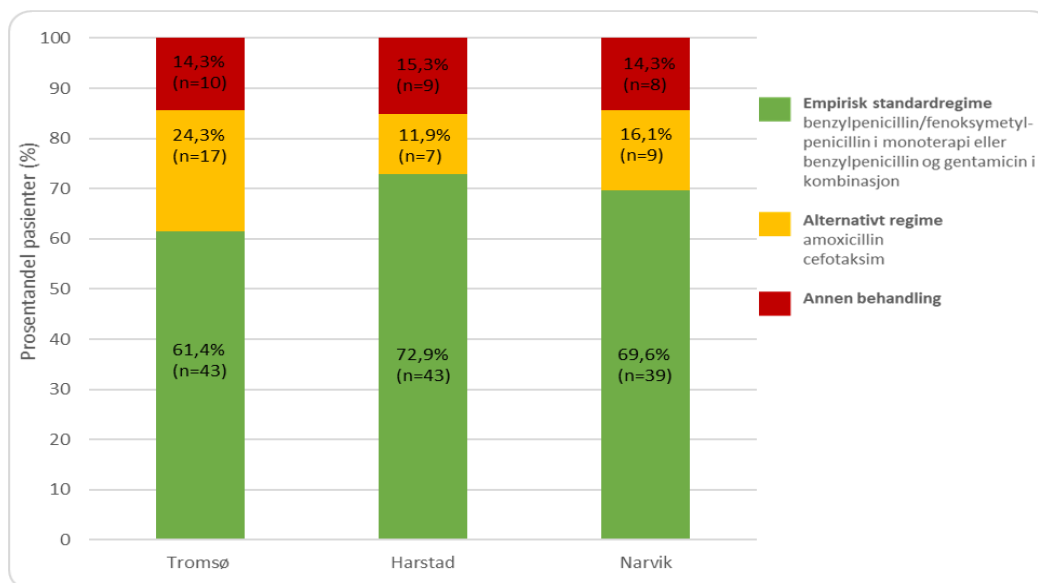
Empirisk antibiotikabehandling

Blant pasientene med CAP fikk totalt 33% forskrevet benzylpenicillin/fenoksymetylpenicillin i monoterapi, 35% fikk forskrevet benzylpenicillin i kombinasjon med gentamicin og 15% fikk forskrevet et cefalosporin (hovedsakelig cefotaksim), se Tabell 4.3. UNN Tromsø og Harstad forskriver omtrent like andeler benzylpenicillin i monoterapi, og UNN Narvik en høyere andel benzylpenicillin i kombinasjon med gentamicin. Ved UNN Tromsø, og egentlig også i Narvik, forskrives en relativt høy andel cefalosporiner.

Tabell 4.3. Empirisk valg av antibiotika i behandlingen av pasienter med samfunnservvert pneumoni (n=185 totalt, n=70 ved UNN Tromsø, n=59 i Harstad og n=56 i Narvik).

Empirisk valg av antibiotika	Totalt		Tromsø		Harstad		Narvik	
	N	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Benzylpenicillin/fenoksymetylpenicillin	61	(33)	24	(34,3)	22	(37,3)	15	(26,8)
Benzylpenicillin og gentamicin	64	(34,6)	19	(27,1)	21	(35,6)	24	(42,9)
Amoxicillin/ampicillin	5	(2,7)	2	(2,9)	2	(3,4)	1	(1,8)
Cefalosporiner	28	(15,1)	15	(21,4)	5	(8,5)	8	(14,3)
Erytromycin	7	(3,8)	3	(4,3)	3	(5,1)	1	(1,8)
Doksisyklin	5	(2,7)	2	(2,9)	0	(0)	3	(5,4)
Annet	15	(8,1)	5	(7,1)	6	(10,2)	4	(7,1)

Videre har vi kategorisert om initialt valg av virkestoff er i henhold gjeldende anbefalinger i retningslinjen, se Figur 4.2. Totalt fikk 68% av pasientene med CAP empirisk standardregime, 18% fikk alternativt regime og 15% fikk annen behandling (ikke vist i figur). UNN Tromsø hadde noe lavere andel pasienter som fikk empirisk standardregime sammenlignet med Harstad og Narvik, og samtidig høyere andel pasienter som fikk alternativt regime (som hovedsakelig var cefotaksim). Det var ikke statistisk signifikant forskjell mellom sykehusene i valg av behandlingsregime ($p = 0,462$).



Figur 4.2. Valg av behandlingsregime til pasienter med samfunnservvert pneumoni (n=70 ved UNN Tromsø, n=59 i Harstad og n=56 i Narvik).

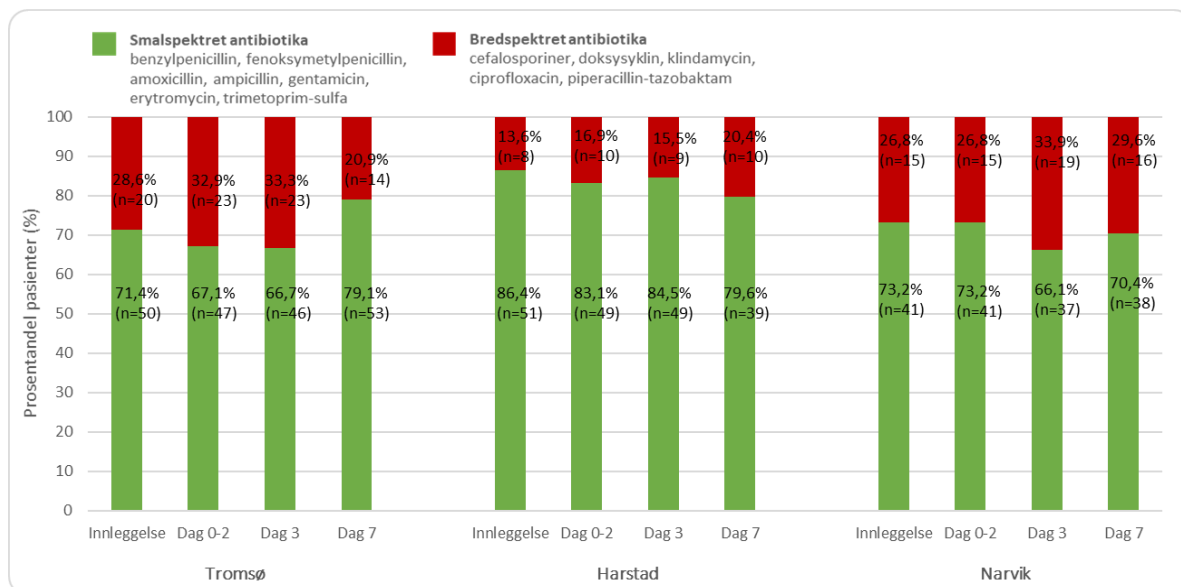
Begrunnelse for valg av cefalosporin

Totalt 28 pasienter ble behandlet med et cefalosporin. Valget ble begrunnet i journal med penicillinallergi hos ti pasienter (hvorav én reaksjon var beskrevet som anafylaktisk), ønske om dekning av både luft- og urinveisfokus (n=3), immunosupprimert pasient med høy SIRS-score (n=2), nedsatt nyrefunksjon (n=1), multiple pneumonier siste år (n=1), terapivikt ved po behandling i primærhelsetjeneste (n=2) og at man kontinuerte terapi igangsatt i primærhelsetjenesten (n=3). Valget ble ikke begrunnet hos seks pasienter. Ingen av disse seks pasientene var ifølge journalen immunosupprimerte eller hadde penicillinallergi, men to hadde moderat nedsatt nyrefunksjon.

Behandlingsforløp

Vi undersøkte hvordan andelen smal- og bredspektret antibiotika brukt i behandlingen av CAP endrer seg gjennom behandlingsforløpet, fra empirisk antibiotika gitt ved innleggelse til behandlingen gitt ved dag 0-2, 3 og 7, se Figur 4.3. UNN Harstad hadde en høyere andel smalspektret antibiotika ved alle målepunktene sammenlignet med Tromsø og Narvik. Ved dag 7 økte andelen bredspektret ved UNN Harstad, i motsetning til Tromsø og Narvik. Det skal imidlertid påpekes at antall pasienter som fikk behandling dag 7 ved UNN Harstad er redusert siden dag 3. Det er ut til at UNN Tromsø til en viss grad endrer fra bredspektret til smalspektret behandling etter 3 dager. Det var ikke signifikant forskjell i andel smal- og bredspektret antibiotika mellom de tre sykehusene ved innleggelse ($p = 0,100$), dag 0-2 ($p = 0,120$) eller dag

7 ($p = 0,440$). Det var imidlertid signifikant forskjell mellom sykehusene ved dag 3 ($p = 0,040$).



Figur 4.3. Andelen smal- og bredspektret antibiotika gjennom pneumonipasientenes behandlingsforløp, fra empirisk antibiotika gitt ved innleggelse til behandling gitt ved dag 7. Merk at antall pasienter som mottar behandling ved hvert målepunkt ikke er konstant.

Initial dosering av benzylpenicillin

Retningslinjen anbefaler benzylpenicillin i lavdose ved mild og moderat CAP, og høydose ved alvorlig CAP. Blant 57 pasienter behandlet med benzylpenicillin i monoterapi fikk 23 (40%) høydose, og blant 64 pasienter behandlet med kombinasjonen benzylpenicillin og gentamicin fikk 54 (84%) høydose. Totalt fikk altså 77 (64%) av 121 pasienter behandlet med benzylpenicillin høydose, se Tabell 4.4. Vi ser at UNN Harstad behandler litt over halvparten av pasientene sine med lavdose, i motsetning til Tromsø og Narvik som i stor grad forskriver høydose. Det var statistisk signifikant forskjell mellom sykehusene ($p = 0,030$).

Tabell 4.4. Initial dosering av benzylpenicillin i mono- eller kombinasjonsterapi med gentamicin hos pasienter med samfunnservvert pneumoni (n=121).

Dosering av benzylpenicillin	Totalt		Tromsø		Harstad		Narvik	
	N	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Lavdose (1,2gx4)	44	(36,4)	11	(25,6)	21	(52,5)	12	(31,6)
Høydose (3gx4)	77	(63,6)	32	(74,4)	19	(47,5)	26	(68,4)

Intravenøs og total behandlingstid

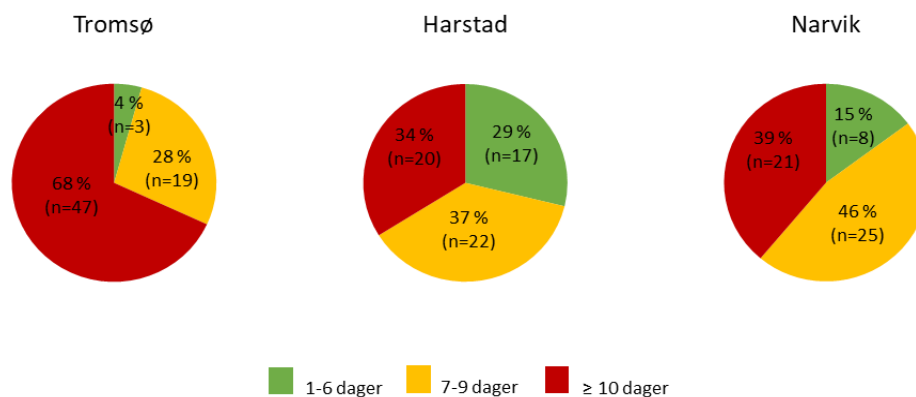
Av 185 pasienter med CAP ble 91% (n=169) behandlet med iv antibiotika. Gjennomsnittlig iv behandlingstid var 3,7 dager, se Tabell 4.5. Det var ikke statistisk signifikant forskjell i iv behandlingstid mellom sykehusene. Det manglet informasjon om iv og total behandlingstid for henholdsvis en og tre pasienter.

Tabell 4.5. Intravenøs og total behandlingstid (inkludert resept) for pasienter med samfunnservvervet pneumoni.

Behandlingstid, dager	Totalt n=168 iv n=182 total		Tromsø n=64 iv n=69 total		Harstad n=54 iv n=59 total		Narvik n=50 iv n=54 total		p-verdi
Intravenøs									
Gjennomsnitt (SD)	3,7	(2,8)	3,7	(2,9)	4,1	(3,3)	3,1	(1,9)	0,150 ^a
Median (min-maks)	3	(1-20)	3	(1-17)	3	(1-20)	2	(1-8)	
Total									
Gjennomsnitt (SD)	9,7	(3,6)	11,2	(3,8)	8,5	(3,4)	9,1	(3,1)	< 0,001 ^a
Median (min-maks)	9	(1-22)	11	(1-22)	8	(1-20)	9	(1-15)	

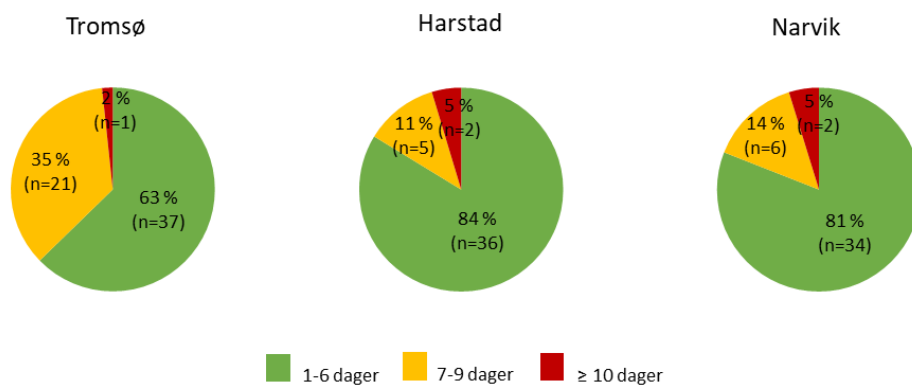
Forkortelser: SD; standardavvik. Min-maks; minimums- og maksimumsverdi. iv; intravenøs. ^aenveis ANOVA. p-verdier i uthevet skrift er statistisk signifikant (<0,05).

Retningslinjen anbefaler 5-7 dager behandling ved mild til moderat CAP, og 7-10 dager ved alvorlig CAP. Gjennomsnittlig total behandlingstid, som inkluderer reseptlengde ved utskrivelse, var 9,7 dager. Det var signifikant forskjell i gjennomsnittlig total behandlingstid mellom de tre sykehusene. Pasienter utskrevet fra UNN Tromsø ble i snitt behandlet lengst, og pasienter fra Harstad kortest. Av Figur 4.4 ser vi at det ved UNN Tromsø er en høy andel pasienter som behandles i 10 dager eller mer sammenlignet med Harstad og Narvik. Kun 4% av pasientene ved UNN Tromsø ble behandlet i 6 dager eller mindre. Totalt sett hadde 15% av pasientene 1-6 dagers total behandlingstid, 36% 7-9 dager og 48% 10 dager eller lengre (ikke vist i figur).



Figur 4.4. Prosentandel pasienter med total behandlingstid innenfor 1-6, 7-9 og ≥ 10 dager (n=69 ved UNN Tromsø, n=59 i Harstad og n=54 i Narvik).

Blant alle pasientene som fikk resept ved utskrivelse, fikk 74% resept av 1-6 dagers varighet, 22% fikk 7-9 dager og 4% 10 dager eller lengre. Ved UNN Tromsø forskrives en stor andel resepter av lang varighet (se Figur 4.5). Hele 35% av pasientene ved UNN Tromsø utskrives med resepter av 7-9 dagers varighet, sammenlignet med 11 og 14% ved Harstad og Narvik.



Figur 4.5. Prosentandel pasienter med reseptlengde innenfor 1-6, 7-9 og ≥ 10 dager ($n=59$ ved UNN Tromsø, $n=43$ i Harstad og $n=42$ i Narvik).

Revurdering av antibiotikabehandling

Vi undersøkte om revurdering av antibiotikabehandling var dokumentert i pasientjournaler innen 48-72 timer etter behandlingsoppstart. Kun halvparten av alle inkluderte pasienter med CAP fikk sin antibiotikabehandling revurdert i pasientjournalen. UNN Harstad dokumenterte en betydelig høyere andel revurderinger enn Tromsø og Narvik, se Tabell 4.6. Det var statistisk signifikant forskjell mellom sykehusene ($p = 0,004$).

Tabell 4.6. Revurdering av antibiotikabehandling dokumentert i pasientjournal innen 48-72 timer etter behandlingsoppstart ($n=170$).

Revurdering dokumentert	Totalt		Tromsø		Harstad		Narvik	
	N	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Ja	87	(51,2)	28	(42,4)	36	(70,6)	23	(43,4)
Nei	83	(48,8)	38	(57,6)	15	(29,4)	30	(56,6)

4.1.3 Pasienter med KOLS-eksaserbasjon

Totalt ble 77 av de inkluderte pasientene utskrevet med KOLS-eksaserbasjon, se Tabell 4.1. Det var betydelig flere pasienter utskrevet med denne diagnosen fra UNN Tromsø (n=55) sammenlignet med Harstad (n=11) og Narvik (n=11).

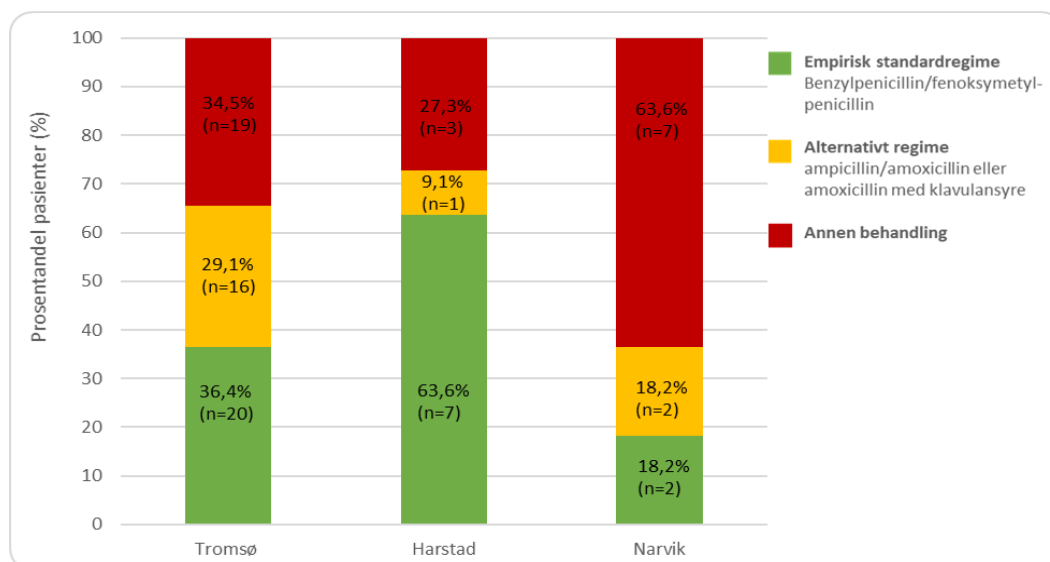
Empirisk antibiotikabehandling

Benzylpenicillin/fenoksymetylpenicillin i monoterapi ble forskrevet til 36% av alle pasientene med KOLS-eksaserbasjon (se Tabell 4.7). Nesten 20% av pasientene fikk kombinasjonen benzylpenicillin og gentamicin og 25% amoxicillin/ampicillin (hovedsakelig amoxicillin). De øvrige pasientene fikk et cefalosporin (hovedsakelig cefotaksim), erytromycin eller doksysykin.

Tabell 4.7. Empirisk valg av antibiotika i behandlingen av pasienter med KOLS-eksaserbasjon (n=77 totalt, n=55 ved UNN Tromsø, n=11 i Harstad og n=11 i Narvik).

Empirisk behandling	Totalt		Tromsø		Harstad		Narvik	
	N	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Benzylpenicillin/fenoksymetylpenicillin	28	(36,4)	19	(34,5)	7	(63,6)	2	(18,2)
Benzylpenicillin og gentamicin	15	(19,5)	10	(18,2)	2	(18,2)	3	(27,3)
Amoxicillin/ampicillin	19	(24,7)	16	(29,1)	1	(9,1)	2	(18,2)
Cefalosporiner	5	(6,5)	4	(7,3)	0	(0)	1	(9,1)
Erytromycin	3	(3,9)	0	(0)	0	(0)	3	(27,3)
Doksysykin	7	(9,1)	6	(10,9)	1	(9,1)	0	(0)

Videre har vi kategorisert om initialt valg av antibiotika er i henhold gjeldende anbefalinger i retningslinjen, se Figur 4.6. Totalt fikk 38% av pasientene med KOLS-eksaserbasjon behandling i henhold til empirisk standardregime (ikke vist i figur), 25% fikk alternativt regime (hovedsakelig amoxicillin) og 38% annen behandling (hovedsakelig benzylpenicillin og gentamicin). Det var ikke statistisk signifikant forskjell mellom sykehusene ($p = 0,172$).



Figur 4.6. Valg av behandlingsregime til pasienter med KOLS-eksaserbasjon (n=55 ved UNN Tromsø, n=11 ved UNN Harstad og n=11 ved UNN Narvik). Merk at det er et lavt antall pasienter ved UNN Harstad og Narvik.

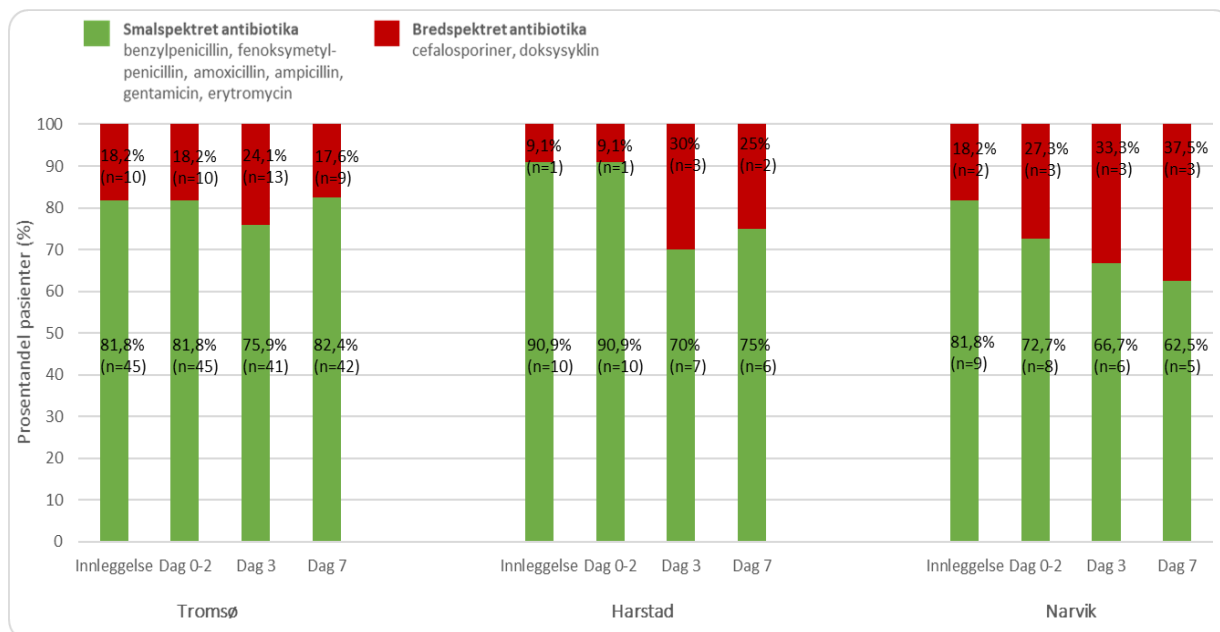
Begrunnelser for valg av cefalosporin

Fem (6,5%) av pasientene med KOLS-eksaserbasjon fikk empirisk behandling med et cefalosporin. Valget ble begrunnet i pasientjournal med allergi (n=3), terapisivikt ved po behandling i primærhelsetjeneste (n=1) og at man kontinuerte behandling igangsatt i primærhelsetjenesten (n=1). Hos de tre pasientene med penicillinallergi var det ikke beskrevet anafylaktisk reaksjon i pasientjournalen.

Behandlingsforløp

Vi undersøkte hvordan andelen smal- og bredspektrert antibiotika brukt i behandlingen av KOLS-eksaserbasjon endrer seg gjennom behandlingsforløpet, fra empirisk antibiotika gitt ved innleggelse til behandlingen gitt ved dag 0-2, 3 og 7, se Figur 4.7. Her har vi ikke tatt hensyn til om behandling er i henhold til retningslinjen, vi har kun kategorisert behandling etter antibakterielt spekter.

Vi ser at UNN Tromsø holdt omtrent samme andel smalspektrert antibiotika gjennom behandlingsforløpet. Ved UNN Harstad og Narvik kan det se ut som at andelen bredspektrert antibiotika drastisk øker utover i forløpet, men dette skyldes at antall pasienter som fortsatt fikk behandling ved dag 3 og 7 er redusert, i tillegg til at antallet pasienter var lavt i utgangspunktet. Det var ikke en statistisk signifikant forskjell i andelen smal- og bredspektrert antibiotika mellom de tre sykehusene ved innleggelse ($p = 0,895$), dag 0-2 ($p = 0,585$), dag 3 ($p = 0,824$) eller dag 7 ($p = 0,459$).



Figur 4.7. Andel smal- og bredspektret antibiotika gjennom KOLS-pasientenes behandlingsforløp, fra empirisk antibiotika gitt ved innleggelse til behandling gitt ved dag 7. Merk at antall pasienter ikke er konstant for hvert målepunkt.

Initial dosering av benzylpenicillin

Retningslinjen anbefaler benzylpenicillin i lavdose i behandling av KOLS-eksaserbasjon. Blant 26 pasienter behandlet med benzylpenicillin i monoterapi fikk 6 (23%) høydose, og blant 15 pasienter behandlet med kombinasjonen benzylpenicillin og gentamicin fikk 13 (87%) høydose. Nesten halvparten av alle pasienter med KOLS-eksaserbasjon behandlet med benzylpenicillin fikk altså høydose (se Tabell 4.8). Det var ikke statistisk signifikant forskjell mellom de tre sykehusene ($p = 0,893$).

Tabell 4.8. Initial dosering av benzylpenicillin i mono- eller kombinasjonsbehandling med gentamicin hos pasienter med KOLS-eksaserbasjon (n=41).

Dosering av benzylpenicillin	Totalt		Tromsø		Harstad		Narvik	
	N	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Lavdose (1,2 g x 4)	22	(53,7)	14	(50)	5	(62,5)	3	(60)
Høydose (3 g x 4)	19	(46,3)	14	(50)	3	(37,5)	2	(40)

Intravenøs og total behandlingstid

Over halvparten (62%) av alle pasienter med KOLS-eksaserbasjon fikk antibiotika administrert iv, og gjennomsnittlig iv behandlingstid var 2,2 dager (se Tabell 4.9). Retningslinjen anbefaler totalt 5 dagers behandling ved moderat KOLS. Gjennomsnittlig total behandlingstid, som inkluderer eventuelle resepter, var 9 dager. Det var ikke statistisk signifikant forskjell i hverken iv eller total behandlingstid mellom de tre sykehusene.

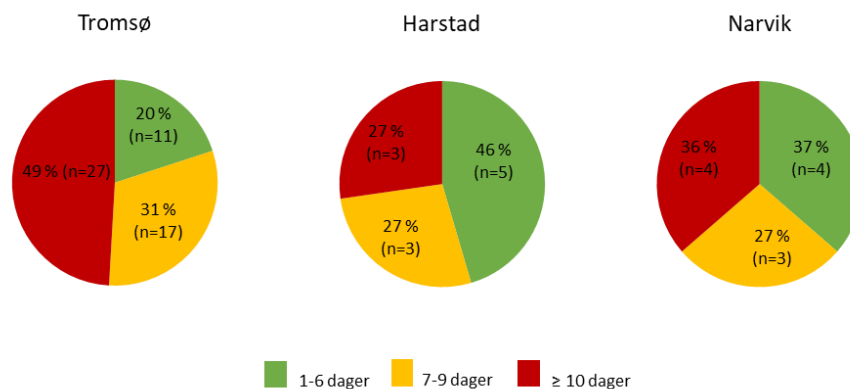
Tabell 4.9. Intravenøs og total behandlingstid (inkludert reseptlengde) for pasienter med KOLS-eksaserbasjon.

Behandlingslengde, dager	Totalt n=48 n=77 total		Tromsø n=33 iv n=55 total		Harstad n=9 iv n=11 total		Narvik n=6 iv n=11 total		p-verdi
Intravenøs									
Gjennomsnitt (SD)	2,2	(1,3)	2,2	(1,2)	2,7	(1,7)	1,7	(1)	0,354 ^a
Median (min-maks)	2	(1-6)	2	(1-5)	2	(1-6)	1	(1-3)	
Total									
Gjennomsnitt (SD)	9	(4,3)	9,5	(3,9)	7,5	(4,2)	8,1	(6)	0,311 ^a
Median (min-maks)	9	(1-22)	9	(1-19)	7	(1-16)	9	(1-22)	

Forkortelser: SD; standardavvik. Min-maks; minimums- og maksimumsverdi. iv; intravenøs.

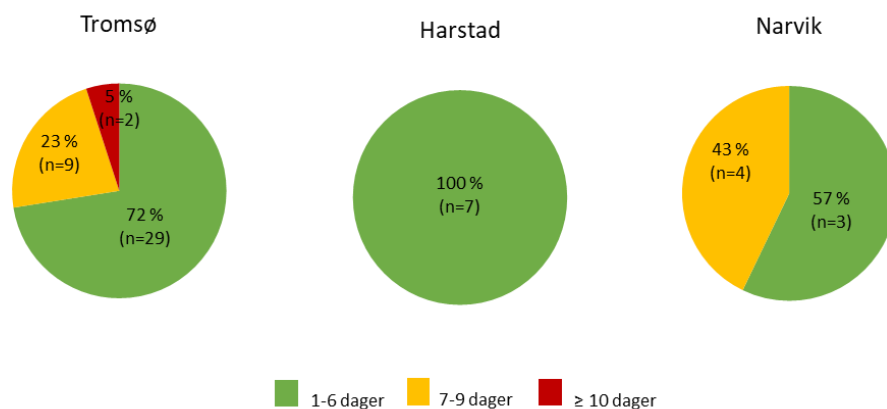
^aenveis ANOVA.

Totalt ble 26% av alle pasientene med KOLS-eksaserbasjon behandlet i totalt 1-6 dager, 30% ble behandlet i 7-9 dager og hele 44% i 10 dager eller mer (ikke vist i figur). Nær halvparten av pasientene ved UNN Tromsø behandles i totalt 10 dager eller lengre, se Figur 4.8.



Figur 4.8. Prosentandel pasienter med total behandlingstid innenfor 1-6, 7-9 og ≥ 10 dager (n=55 ved UNN Tromsø, n=11 i Harstad og n=11 i Narvik).

Blant pasientene som fikk resept ved utskrivelse, fikk 74% resept av 1-6 dagers varighet, 22% fikk 7-9 dager og 4% 10 dager eller lengre. Av Figur 4.9 ser vi at de fleste reseptene som forskrives til pasienter med KOLS-eksaserbasjon ved UNN Tromsø er av 1-6 dagers varighet.



Figur 4.9. Prosentandel pasienter med reseptlengde innenfor 1-6, 7-9 og ≥ 10 dager ($n=40$ for Tromsø, $n=7$ for Harstad og $n=7$ for Narvik).

Revurdering av antibiotikabehandling

Vi undersøkte om revurdering av antibiotikabehandling var dokumentert i pasientjournaler innen 48-72 timer etter behandlingsoppstart. Kun 27% av alle pasientene med KOLS-eksaserbasjon, og 13% av pasientene utskrevet fra UNN Tromsø, fikk revurdert sin antibiotikabehandling i pasientjournalen, se Tabell 4.10. UNN Harstad dokumenterte en høyere andel revurderinger enn Tromsø og Narvik. Det var signifikant forskjell mellom sykehusene ($p < 0,001$).

Tabell 4.10. Revurdering av antibiotikabehandling dokumentert i pasientjournal innen 48-72 timer etter behandlingsoppstart ($n=64$).

Revurdering dokumentert	Totalt		Tromsø		Harstad		Narvik	
	N	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Ja	17	(26,6)	6	(13)	8	(80)	3	(37,5)
Nei	47	(73,4)	40	(87)	2	(20)	5	(62,5)

4.2 Delmål 2 – Endring i forskrivning over tid

Dette resultatkapitlet inkluderer resultater fra den tidligere utførte A&F-studien ved Lungemedisinsk avdeling UNN Tromsø av Høgli og medarbeidere i perioden januar 2014 til mars 2015, og for fullstendige resultater fra studien henvises det til publisert artikkel (5).

Pasientpopulasjon

Pre-intervensjonsgruppa består av 253 inkluderte pasienter fra den opprinnelige A&F-studien. Post-intervensjonsgruppa består av 155 pasienter fra A&F-studien, i tillegg til 125 pasienter inkludert i forbindelse med denne masteroppgaven. Nær halvparten av de inkluderte pasientene i begge grupper var kvinner, se Tabell 4.11. Median alder var henholdsvis 73 og 74 år pre og post intervensjon. Flertallet av pasientene med CAP hadde ut i fra CRB-65 mild til moderat CAP (CRB-65 0-2: 87% pre-intervensjon og 85% post-intervensjon). Det var ikke signifikante forskjeller i pasientkarakteristika mellom pasientene pre og post intervensjon (med unntak av blodkulturtaking og funn av *S. pneumoniae*). Det ble ikke observert negativ effekt på kliniske utfall post-intervensjon.

Tabell 4.11. Pasientkarakteristika ved pasienter med samfunnservrevet pneumoni eller KOLS-eksaserbasjon ved Lungemedisinsk avdeling UNN Tromsø pre og post intervensjon.

	Pre-intervensjon*		Post-intervensjon**		p-verdi
	n	(%)	n	(%)	
Studiedeltakere	253		280		
Kvinner	126	(49,8)	132	(47,1)	0,540 ^a
Alder					
Gjennomsnitt (min-maks)	71,4	(19-97)	71,6	(20-95)	
Median	73		74		0,942 ^b
Endelig diagnose					0,201 ^a
Samfunnservrevet pneumoni	149	(58,9)	180	(64,3)	
KOLS-eksaserbasjon	104	(41,1)	100	(35,7)	
Sykehjemsbeboere	25	(9,9)	19	(6,8)	0,195 ^a
Penicillin-allergi	32	(12,6)	25	(8,9)	0,165 ^a
Risikofaktorer for uvanlige eller resistente bakterier					
Immunsupprimert	36	(14,2)	37	(13,2)	0,734 ^a
Innlagt på sykehus siste 30 dager	57	(22,5)	57	(20,4)	0,540 ^a
Mikrobiologisk prøvetaking					
Blodkultur	172	(68)	228	(81,4)	0,000^a
Nasofarynks og/eller ekspektorat	205	(81)	244	(87,1)	0,053 ^a
Pneumokokk-antigen urin	149	(58,9)	159	(56,8)	0,623 ^a
Annet	157	(62,1)	165	(58,9)	0,461 ^a
Ikke tatt	16	(6,3)	12	(4,3)	0,292 ^a
Etiologi					
<i>S. pneumoniae</i>	30	(11,9)	17	(6,1)	0,019^a
<i>H. influenzae</i>	12	(4,7)	15	(5,4)	0,747 ^a
Andre bakterier	15	(5,9)	27	(9,6)	0,112 ^a
Influsavirus A eller B	24	(9,5)	19	(6,8)	0,253 ^a
Andre luftveisvirus	34	(13,4)	36	(12,9)	0,843 ^a
CRB-65-score^c					0,285 ^a
0	25	(16,8)	27	(15)	
1	57	(38,3)	79	(43,9)	
2	48	(32,2)	47	(26,1)	
3	7	(4,7)	17	(9,4)	
4	2	(1,3)	1	(0,6)	
Missing data	10	(6,7)	9	(5)	
Kliniske utfall					
Lengde sykehusopphold, median (min-maks)	4	(1-34)	4	(1-34)	
30-dagers mortalitet	18	(7,1)	21	(7,5)	0,865 ^a
30-dagers reinnleggelse	55	(22,8)	48	(18)	0,175 ^a

*Pre-intervensjonsgruppe: pasienter inkludert i forbindelse med audit&feedback (A&F)-studie ved UNN Tromsø i 2014-2015. **Post-intervensjonsgruppe: pasienter inkludert i forbindelse med A&F-studie i tillegg til pasienter inkludert i forbindelse med masteroppgaven. Forkortelser: KOLS; Kronisk obstruktiv lungesykdom. CRB-65; Confusion, Respiration rate, Blood pressure, age 65. Min-maks; minimum og maksimumsverdi. ^aPearson's kji-kvadrat-test, ^bMann-Whitney U test, ^cKun beregnet for pasienter med samfunnservrevet pneumoni. p-verdier i uthevet skrift er statistisk signifikant (<0,05).

Forskrivning av foretrukne antibiotika

Det ble satt som mål å øke forskrivningen av foretrukne empiriske antibiotika ved CAP og KOLS-eksaserbasjon i etterkant av intervensjonen (foretrukne empiriske antibiotika i denne sammenheng inkluderer benzylpenicillin i monoterapi, benzylpenicillin i kombinasjon med gentamicin eller amoxicillin/ampicillin).

I den opprinnelige studien av Høgli og medarbeidere økte den totale andelen pasienter som fikk forskrevet foretrukne empiriske antibiotika fra 61,7 til 83,8% post-intervensjon. ($p < 0,001$). Etter inklusjon av våre nye data i post-intervensjonsgruppa ble andelen som fikk foretrukne empiriske antibiotika 78,6% ($p < 0,001$). Våre nye data viser at redusert forskrivning av makrolider/tetrasykliner etter intervensjonen i 2014 og økt forskrivning av benzylpenicillin og gentamicin i kombinasjon er oppretthold tre år etter intervensjonen (se Tabell 4.12).

Tabell 4.12. Empirisk antibiotikaforskrivning til pasienter med samfunnservvert pneumoni eller KOLS-eksaserbasjon, før intervensjon og i utvidet periode etter intervensjon ($n=253$ før intervensjon og $n=280$ etter intervensjon).

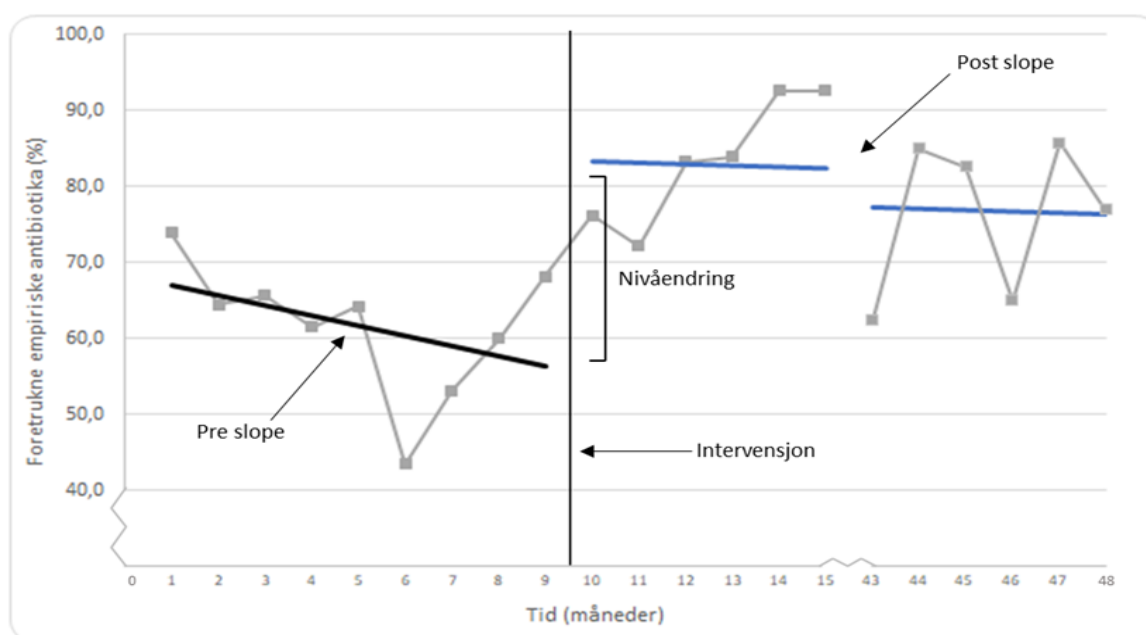
Empirisk antibiotika	Pre-intervensjon (%)	Post-intervensjon (%)	Endring i prosentpoeng
Benzylpenicillin	41,1	45	+3,9
Benzylpenicillin og gentamicin	8,3	19,3	+11
Amoxicillin/ampicillin	12,3	14,3	+2
Cefalosporiner	16,2	12,1	-4,1
Makrolider/tetrasykliner	17,4	5,7	-11,7
Annet	4,7	3,6	-1,1

Trend- og nivåendring ble estimert ved hjelp av ITS, og er basert på månedlig andel forskrivning av foretrukne antibiotika (se Tabell 4.13 og Figur 4.10). I studien til Høgli og medarbeidere ble det observert en ikke-signifikant øyeblikkelig effekt måneden etter intervensjonen (estimert nivåendring; 14,1%). Trenden post-intervensjon var imidlertid signifikant økende (trendendring; +4,1%), og seks måneder post-intervensjon var effekten statistisk signifikant (estimert nivåendring; +45,4%). Vår nye data fra 2017 indikerer at effekten av intervensjonen tre år etter (39 måneder) fortsatt er signifikant (estimert nivåendring +24,9%), men trenden er svak negativ og forskrivningen av foretrukne midler synker med 0,2% hver måned (ikke signifikant).

Tabell 4.13. Månedlig forskrivning av foretrukne empiriske antibiotika estimert ved bruk av interrupted time series-analyse.

	Foretrukne empiriske antibiotika ^a		
	Prosent (%)	<i>p</i> -verdi	Standardfeil
Skjæringspunkt B ₀	68,3		6,9
Trend før intervensjon B ₁	-1,3	0,295	1,2
Effekt 39 måneder etter intervensjon B ₂	24,9	0,008	8,3
Trendendring etter intervensjon B ₃	-0,2	0,454	1,5

^aForetrukne empiriske antibiotika inkluderer benzylpenicillin i monoterapi, benzylpenicillin og gentamicin i kombinasjon eller amoxicillin/ampicillin. *P*-verdier i uthevet skrift er statistisk signifikant (<0,05).



Figur 4.10. Nivå- og trendendring i månedlig andel forskrivning av foretrukne empiriske antibiotika pre-intervensjon og i utvidet periode etter intervensjon ved Lungemedisinsk avdeling UNN Tromsø. Måned 1-15 er januar 2014-mars 2015. Måned 43-48 er juli-desember 2017. Foretrukne empiriske antibiotika inkluderer benzylpenicillin i monoterapi, benzylpenicillin og gentamicin i kombinasjon eller amoxicillin/ampicillin.

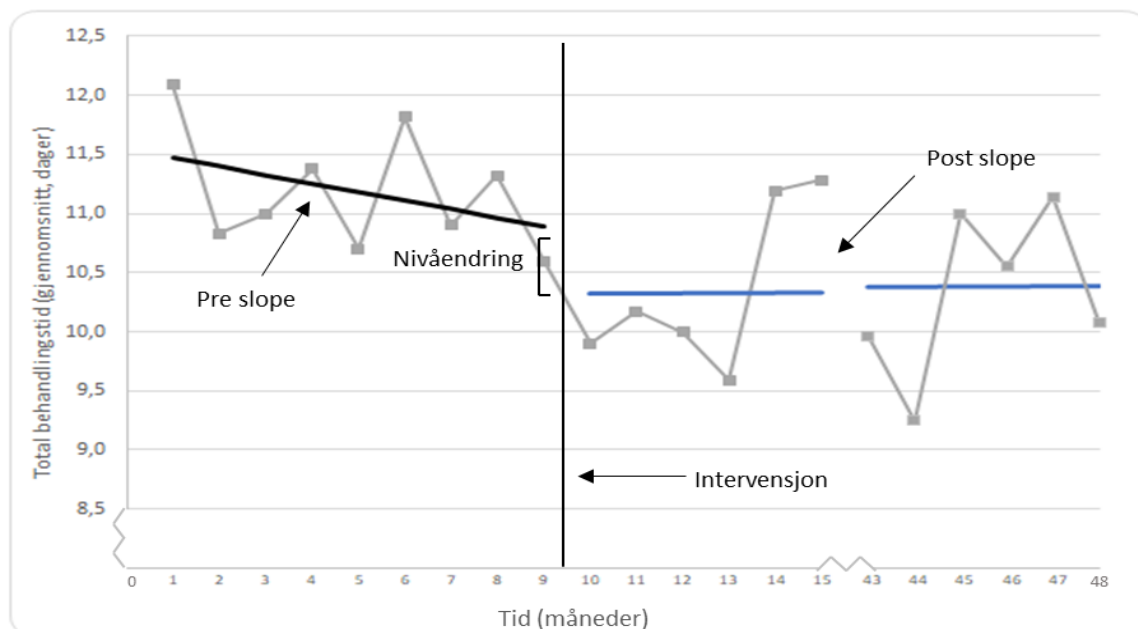
Total behandlingstid

Det ble også satt som mål å oppnå en reduksjon i total behandlingstid (inkludert reseptlengde) ved CAP og KOLS-eksaserbasjon i etterkant av intervensjonen. I den opprinnelige studien ble total gjennomsnittlig behandlingstid redusert fra 11,2 til 10,4 dager ($p = 0,015$). Etter inklusjon av våre nye data fra 2017 i post-intervensjonsgruppa ble total gjennomsnittlig behandlingstid 10,3 dager ($p = 0,006$).

Trend- og nivåendring ble estimert ved hjelp av ITS, og er basert på månedlig gjennomsnittlig total behandlingstid (se Tabell 4.14 og Figur 4.11). I studien til Høgli og medarbeidere ble det observert en signifikant og umiddelbar reduksjon i total behandlingstid måneden etter intervensjonen (estimert nivåendring; -1,4 dager). Trenden post-intervensjon økte imidlertid signifikant med +0,27 dager månedlig og seks måneder post intervensjon var effekten av intervensjonen ikke lenger signifikant (estimert nivåendring; +0,57 dager). Våre nye data indikerer at effekten av intervensjonen tre år etter (39 måneder) ikke er signifikant (estimert nivåendring; +0,59 dager), samt at trenden er svakt positiv og at behandlingstiden øker med 0,05 dager hver måned (ikke signifikant).

Tabell 4.14. Månedlig gjennomsnittlig behandlingstid (inkludert reseptlengde) estimert ved bruk av interrupted time series-analyse.

	Total behandlingstid		
	Dager	<i>p</i> -verdi	Standardfeil
Skjæringspunkt B₀	11,5		0,4
Trend før intervensjon B₁	-0,07	0,380	0,1
Effekt 39 måneder etter intervensjon B₂	0,59	0,664	1,3
Trendendring etter intervensjon B₃	0,05	0,215	0,5



Figur 4.11. Nivå- og trendendring i månedlig gjennomsnittlig total behandlingstid (inkludert reseptlengde) før intervensjon og i utvidet periode etter intervensjon ved Lungemedisinsk avdeling UNN Tromsø. Måned 1-15 er januar 2014-mars 2015. Måned 43-48 er juli-desember 2017.

Dosering av benzylpenicillin

Redusert forskrivning av høydose benzylpenicillin var også et mål i perioden etter intervensjonen. I den opprinnelige studien av Høgli og medarbeidere gikk andelen pasienter som fikk forskrevet høydose benzylpenicillin fra 48,8 til 38,6% post-intervensjon ($p = 0,125$). Etter inklusjon av våre nye data fra 2017 i post-intervensjonsgruppa gikk imidlertid andelen høydose opp til 49,4%, altså tilbake på samme nivå som pre-intervensjon ($p = 0,916$). Se Tabell 4.15.

Tabell 4.15. Forskrivning av lav- og høydose benzylpenicillin ved Lungemedisinsk avdeling UNN Tromsø i periodene før og etter intervensjonen utført i 2014 ($n=297$).

Dosering av benzylpenicillin	Pre-intervensjon*		Post-intervensjon**	
	n	(%)	n	(%)
Lavdose (1,2 g x 4)	64	(51,2)	87	(50,6)
Høydose (3 g x 4)	61	(48,8)	85	(49,4)

*Pre-intervensjonsgruppe: pasienter inkludert i forbindelse med audit&feedback (A&F)-studien ved UNN Tromsø i 2014-2015. **Post-intervensjonsgruppe: pasienter inkludert i forbindelse med A&F-studie i tillegg til pasienter inkludert i forbindelse med masteroppgaven

5 Diskusjon

I denne studien er antibiotikaforskrivning ved CAP og KOLS-eksaserbasjon kartlagt retrospektivt over en periode på seks måneder. Forskrivningspraksis ved UNN Tromsø, Harstad og Narvik er sammenlignet og både områder med god forskrivningspraksis og forbedringspotensial er identifisert. I tillegg er vedvarende effekt av en A&F-intervensjon undersøkt. Et viktig funn i vår studie var at flertallet av pasientene med både CAP og KOLS-eksaserbasjon fikk det som ser ut som fordelaktig empirisk antibiotikabehandling, selv om flere pasienter enn man skulle forvente ut i fra tilsynelatende alvorlighetsgrad i pasientpopulasjonen med CAP ble behandlet med bredspekret antibiotika i form av gentamicin eller cefalosporiner. Videre ser det ut til at lang total behandlingstid ved både CAP og KOLS-eksaserbasjon er vanlig ved alle tre sykehus, men spesielt ved UNN Tromsø. Utstrakt bruk av høydose benzylpenicillin forekommer også. Få pasienter fikk dokumentert revurdering av antibiotikabehandling i journal innen 48-72 timer. A&F-intervensjonen utført på Lungemedisinsk avdeling UNN Tromsø i 2014 ser ut til å ha bidratt til økt forskrivning av foretrukne empiriske antibiotika også over lengre tid, samtidig som den kun hadde kortvarig effekt på total behandlingstid og forskrivning av høydose benzylpenicillin.

5.1 Delmål 1 – Antibiotikaforskrivning ved tre medisinske avdelinger

Noe ulike pasientpopulasjoner ved de tre sykehusene

Om sykehusavdelingene er sammenlignbare kan diskuteres. Lungemedisinsk avdeling UNN Tromsø er en mer spesialisert avdeling enn de generelle indremedisinske avdelingene ved UNN Harstad og Narvik, noe som innebærer at avdelingene har noe ulikt pasientgrunnlag. Det ble inkludert betydelig færre kvinner fra UNN Narvik sammenlignet med Tromsø og Harstad, i tillegg til at pasientene i Narvik hadde høyere median alder. UNN Narvik hadde også høyeste andel pasienter med intensivopphold, samt større andel pasienter med CRB-65-score 2 enn de to andre sykehusene (noe som muligens kan forklares av noe ulik aldersfordeling i pasientpopulasjonene). UNN Tromsø hadde en betydelig større andel pasienter med KOLS enn Harstad og Narvik. Slike forskjeller mellom pasientpopulasjonene kan muligens være med på å forklare forskjeller i antibiotikaforskrivning ved de tre sykehusene.

Alvorlighetsgrad av CAP og bruk av CRB-65

Nasjonal faglig retningslinje for antibiotikabruk i sykehus anbefaler bruk av CRB-65 i vurdering av alvorlighet ved CAP, og gir sine terapianbefalinger ut i fra alvorlighetsgrad. Blant 185 pasienter med CAP fant vi kun ett tilfelle der CRB-65-score var dokumentert i innkomstjournal, noe som langt på vei indikerer at dette scoringsverktøyet ikke er tatt i bruk ved UNN Tromsø, Harstad og Narvik. Andre studier tyder også på at CRB-65 sjeldent benyttes i norske sykehus (33,36,72).

Vurdering av pasienters alvorlighetsgrad ved bruk av prognostiske verktøy via informasjon i retrospektive journalnotater er ikke uproblematisk. Beregnet CRB-65-score gir oss en indikasjon på alvorlighet, men vi mangler klinisk inntrykk av pasientene, og vi tar heller ikke hensyn til andre funn og komorbiditet. Dette er faktorer som inngår i en leges samlede vurdering av alvorlighet under klinisk undersøkelse ved sykehusinnleggelse. CRB-65 er blitt kritisert for ikke å ta hensyn til komorbiditet og hypoksemi, og at det dermed ikke er et optimalt verktøy for å vurdere alvorlighetsgrad og prognose (73). Prognostiske verktøy kan aldri erstatte klinisk vurdering. Samtidig er det vist at leger både under- og overestimerer alvorlighet ved CAP ved kun å bruke klinisk skjønn, og CRB-65 kan derfor fungere som en viktig, objektiv beslutningsstøtte (56,74,75).

I vår studie hadde majoriteten av pasientene ved alle tre sykehus ut i fra CRB-65 mild eller moderat CAP, og kun et fåtall anses som alvorlige. Både internasjonale og tidligere studier ved UNN, som også har benyttet CRB-65, rapporterer om tilsvarende funn om alvorlighet som i vår studie (5,76,77). Opphold på intensivavdeling kan også si noe om alvorlighetsgrad. I vår studie hadde 21% av pasientene med CAP vært innlagt på intensivavdeling, og det kan derfor diskuteres om det i realiteten var en høyere andel pasienter som hadde alvorlig CAP enn det vi fant ved å beregne CRB-65. Samtidig kan det, for eksempel på grunn av kapasitet, være ulik terskel for innleggelse på intensivavdeling ved ulike sykehus. De fleste pasientene hadde imidlertid også lav qSOFA-score, noe styrker vår antagelse om at flertallet av de inkluderte hadde mild eller moderat CAP. Færre pasienter hadde lav SIRS-score, men SIRS er en mer generell indeks som først og fremst indikerer inflammasjon (78). Både CRB-65 og qSOFA har vist seg å være bedre prognostiske verktøy enn SIRS hos pasienter med CAP, og særlig i identifikasjon av pasienter med lav risiko for mortalitet (59,78). I vår studie hadde 81-89% av pasientene etter CRB-65- og qSOFA-score lav risiko for alvorlig sykdom, mens kun 28% oppfattes å ha lav risiko hvis man ser på SIRS alene. I motsetning til CRB-65 virker både qSOFA og SIRS å være i bruk ved sykehusene, noe vi også forventet da de er anbefalt brukt i akuttinntak for å identifisere sepsis. Ved mistenkt eller kjent CAP bør imidlertid et mer sykdomsspesifikt verktøy som CRB-65 benyttes, i hvert fall til fordel for SIRS (78).

Det kan diskuteres om det er rasjonelt basere anbefalingene i retningslinjen på et verktøy som ikke benyttes. Anbefalinger om bruk av CRB-65 for vurdering av alvorlighet ved CAP og

terapi anbefalinger ut i fra beregnet score er noe som bør vurderes under den kommende revisjonen av retningslinjen basert på våre og andres funn om sjelden bruk av verktøyet.

Empirisk antibiotikaforskrivning

I Skandinavia foretrekkes benzylpenicillin/fenoksymetylpenicillin i monoterapi i empirisk behandling av mild og moderat CAP grunnet lav resistensforekomst blant pneumokokker og av økologiske årsaker (8,46,79). Studier har vist at slik behandling ikke er dårligere enn andre antibiotika med hensyn til mortalitet i en pasientpopulasjon med mild og moderat CAP (6,77,80). Alvorlig CAP og CAP hos immunsupprimerte kan imidlertid kreve behandling med mer bredspektrede midler, fordi det da kan være andre bakterier involvert (8,55).

Flertallet av pasientene med CAP ved UNN Tromsø, Harstad og Narvik fikk behandling i henhold til empirisk standardregime anbefalt i retningslinjen. Mild, moderat og alvorlig CAP ble vurdert sammen, men hvis vi legger til grunn at majoriteten av pasientene hadde mild og moderat CAP, ser det ut til at for mange pasienter behandles med både gentamicin og cefalosporiner. Ved UNN Tromsø ble det forskrevet en høy andel cefalosporiner med tanke på at cefalosporiner kun foreslås som alternativ behandling i retningslinjen ved alvorlig tilstand med høy CRB-65-score. Ved alvorlig CAP eller sepsis foretrekkes gentamicin i kombinasjon med benzylpenicillin fremfor cefalosporiner, fordi gentamicin har rask bakteriedrepende effekt og medfører mindre resistensutvikling (8,81,82). Cefalosporiner kan indusere ESBL-resistens i bakterier, noe som er et alvorlig problem både i et pasient- og folkehelseperspektiv (19,83). Utstrakt bruk av gentamicin i enkeltdoser til pasienter med mild og moderat CAP, som i vår studie, er imidlertid ikke veldig problematisk hverken med tanke på resistensutvikling eller bivirkninger. Risikoen for nyretoksisitet og andre bivirkninger er lav når aminoglykosider administreres én gang daglig over noen få dager, og man i tillegg utfører korrekt monitorering av serumkonsentrasjon (84). Bruken av aminoglykosider i Norge har vært stabil og lav, og slike midler er ikke spesielt resistensdrivende sammenlignet med andre antibiotikaklasser. Likevel er det observert en økning i aminoglykosidresistens (81). Forekomsten av gentamicin-resistent *E. coli* i blodkulturer økte i Norge fra 4,4% i 2011 til 7,2% i 2017 (19). Det er uttrykt bekymring over at denne utviklingen, som kan true fremtidig effekt av aminoglykosider, kan skyldes koseleksjon som følge av økt bruk av fluorkinolon og cefalosporiner (81).

Selv om en stor andel CAP-pasienter i vår studie ble behandlet i henhold til empirisk standardregime, tror vi det fortsatt er rom for forbedring i initial forskrivning ved CAP (særlig med tanke på forskrivning av cefalosporiner). Høgli og medarbeidere viste i en studie på Lungemedisinsk avdeling UNN Tromsø at det var mulig å øke total andel forskrivning av foretrukne empiriske antibiotika hos pasienter med CAP eller KOLS-eksaserbasjon fra 61,7 til 83,8% etter en A&F-intervensjon i 2014 (hovedsakelig på bekostning av cefalosporiner og doksisyklin), uten at det medførte negative effekter for pasientene (5).

Deeskalering, altså overgang fra bredspektret antibiotika gitt initialt til mer smalspektrede midler, er en viktig strategi for å unngå unødvendig langvarig bruk av bredspektret antibiotika, og gjøres på bakgrunn av behandlingsrespons og mikrobiologiske prøvesvar (85). Vurdering av mulighet for deeskalering er en viktig del av den totale revurderingen av antibiotikabehandling innen 48-72 timer (8). Studier fra USA og Europa viser imidlertid at deeskalering ikke alltid blir gjennomført selv om det er mulig å gjøre (86). Ut i fra andelen smal- og bredspektret antibiotika gjennom behandlingsforløpet til CAP-pasientene i vår studie kan vi gjøre antagelser om hvorvidt smalspektret behandling som gis initialt kontinueres gjennom behandlingsforløpet, eller om det for eksempel i stor grad byttes over fra smalspektret til bredspektret behandling. Vi fikk inntrykk av at bredspektrede antibiotika gitt ved innleggelse blir kontinuert de første tre dagene ved alle sykehusene. Ved UNN Tromsø observerte vi at andelen smalspektrede midler økte innen dag 7, noe indikerer at deeskalering gjerne foretas en gang mellom dag 3 og 7. Dette kan ha sammenheng med at mikrobiologiske prøvesvar gjerne foreligger innen den tid. Ved de to andre sykehusene sees ikke like stor økning i andel smalspektrede innen dag 7. Det skal imidlertid nevnes av det ved UNN Harstad var en relativt høy andel smalspektrede midler gjennom hele forløpet, og at det dermed kanskje ikke var like stort «rom» for å gjennomføre deeskalering som det var ved UNN Tromsø.

En overraskende lav andel pasienter med KOLS-eksaserbasjon ble behandlet i henhold til empirisk standardregime anbefalt i retningslinjen. Samtidig skal det nevnes at behandling utenfor empirisk standardregime hovedsakelig besto av kombinasjonen benzylpenicillin og gentamicin eller amoxicillin i monoterapi, og totalinntrykket av forskrivningen er egentlig at den ser veldig fordelaktig ut. Ved sykehusinnleggelse kan det være uavklart om pasienten har CAP eller KOLS-eksaserbasjon, og det er nok en viktig årsak til at mange pasienter fikk gentamicin i kombinasjon med benzylpenicillin. Det er imidlertid også mulig at noe av antibiotikaforskrivningen til pasienter med KOLS-eksaserbasjon representerer overforskrivning. Vi vurderte ikke indikasjon for antibiotikabehandlingen ved KOLS-eksaserbasjon, og vi kan heller ikke si noe om alvorlighetsgrad hos disse pasientene.

Nær 40% av pasientene med KOLS-eksaserbasjon ble behandlet med po antibiotika fra behandlingsoppstart. Amoxicillin ser ut til å foretrekkes foran fenoksymetylpenicillin når po behandling gis initialt. Dette er sannsynligvis fordi forskrivere ønsker å dekke for *H. influenzae*, som relativt hyppig kan påvises hos pasienter med KOLS-eksaserbasjon (67). Peroral fenoksymetylpenicillin anses ikke som effektivt mot *H. influenzae* (87). Få pasienter fikk behandling med doksisyklin, i motsetning til tidligere studier ved UNN der forskrivningen av doksisyklin har vært ganske utbredt (5). Selv om doksisyklin er et alternativ i retningslinjene for antibiotikabruk i primærhelsetjenesten, bør penicilliner foretrekkes fremfor doksisyklin når det er mulig grunnet midlets betydelige økoskygge (8,66).

Ved UNN Tromsø så det ut til at andelen bredspektrede midler ble holdt relativt konstant gjennom hele behandlingsforløpet til pasientene med KOLS-eksaserbasjon, og vi observerte ikke en like tydelig endring i fordelingen av smal- og bredspektrede midler som ved CAP. Samtidig var andelen smalspektrede midler ved CAP i utgangspunktet lavere enn ved KOLS-eksaserbasjon. Grunnet lavt antall inkluderte pasienter med KOLS-eksaserbasjon var det vanskelig å gjøre noen antagelser om deeskalering ved UNN Harstad og Narvik.

Penicillin-allergi

I antibiotikastyringsprogrammet ved UNN bør det rettes oppmerksomhet mot det som sannsynligvis er feilaktig merking med penicillinallergi hos mange pasienter med CAP og KOLS-eksaserbasjon. I vår studie hadde totalt 11% av pasientene fått oppgitt penicillinallergi i journalen. Kun et fåtall allergiske reaksjoner var beskrevet som anafylaktiske (straksallergi). Våre funn angående høy prevalens av penicillinallergi er av samme størrelsesorden som i internasjonale studier (88). Reell forekomst av straksallergi er imidlertid betydelig lavere, og 9 av 10 pasienter som oppgir allergi vil tolerere penicillin (89). Pasienter «merket» med penicillinallergi har større sannsynlighet for å motta behandling med bredspektret antibiotika som kinoloner og cefalosporiner (88). I vår studie var penicillinallergi hyppigste begrunnelse for empirisk forskrivning av cefalosporiner, både ved CAP og KOLS-eksaserbasjon. Internasjonale og nasjonale retningslinjer understreker viktigheten av korrekt merking av pasienter med penicillinallergi (8,89). Allergitestning og påfølgende fjerning av feil allergimerking kan redusere unødvendig bruk av bredspektrede midler, redusere liggetid, mortalitet og helsekostnader (90,91).

Initial dosering av benzylpenicillin

Anbefalt dosering av benzylpenicillin er basert på midlets farmakokinetikk- og dynamikk. Benzylpenicillin har tidsavhengig bakteriedrap, noe som innebærer at legemiddelkonsentrasjonen må være over minste hemmende konsentrasjon (Minimum Inhibitory Concentration, MIC) minst 50% av tiden for tilfredsstillende effekt. Dette oppnås ved dosering fire ganger daglig (92). Tidsavhengig bakteriedrap betyr at selve legemiddelkonsentrasjonen er av mindre betydning for eliminering av bakterier, så lenge konsentrasjonen høy nok til at den er over MIC. Ytterlige doseøkninger har som regel ikke stor tilleggseffekt (8).

I vår studie fikk flertallet av CAP-pasientene behandlet med benzylpenicillin høydose. Ut ifra andelen pasienter med lav CRB-65-score ser det ut til at for mange pasienter behandles med høydose. En norsk studie ved Oslo universitetssykehus (OUS) på pasienter med mikrobiologisk bekreftet CAP, fant at 73% av alle pasienter som ble forskrevet benzylpenicillin fikk høydose.

Pasientene hadde, i likhet med vår studie, lav beregnet alvorlighet ved bruk av CRB-65 (33). UNN Harstad forskrev lavdose benzylpenicillin betydelig oftere enn Tromsø og Narvik. Denne forskjellen kan sannsynligvis ikke forklares av at det ved UNN Tromsø og Narvik var flere pasienter med alvorlig CAP.

Retningslinjen angir kun lavdose benzylpenicillin i behandlingen av KOLS-eksaserbasjon. Likevel fikk nesten halvparten av pasientene med KOLS-eksaserbasjon som ble behandlet med benzylpenicillin høydose. Vi kan ikke si noe om alvorlighetsgrad hos disse pasientene, men det at nesten 20% fikk gentamicin i kombinasjon med benzylpenicillin kan tyde på at en relativt stor andel pasienter ble vurdert å være alvorlig eller septisk initialt. Ønske om dekning av penicillin-følsom *H. influenzae* kan også være årsak til at høydose benzylpenicillin ofte forskrives. Samtidig anbefales det i retningslinjen lavdose benzylpenicillin som empirisk behandling, fordi *H. influenzae* sjeldent gir invasiv sykdom (8). Hvis *H. influenzae* påvises, bør behandlingen imidlertid justeres etter dyrkningssvar (93).

Vår studie viser at det forekommer utstrakt forskrivning av høydose benzylpenicillin både ved mild og moderat CAP samt KOLS-eksaserbasjon. Det er ønskelig å redusere unødvendig bruk av høydose benzylpenicillin fordi slik forskrivning bidrar til et høyere totalforbruk av antibiotika, noe som igjen bidrar til økt resistensutvikling (13). I tillegg medfører høye doser gjerne mer bivirkninger (33). Det er tidligere vist at det er mulig å redusere forskrivningen av høydose benzylpenicillin i norske sykehus med relativt enkle tiltak. For eksempel observerte man etter A&F-intervensjonen ved UNN i 2014 en ikke-signifikant nedgang av høydose benzylpenicillin fra 49 til 39% (5). I en annen norsk A&F-studie økte forskrivningen av lavdose benzylpenicillin med 30% ved en lungemedisinsk avdeling i etterkant av intervensjonen (36). Sannsynligvis kan også økt bruk av CRB-65 som verktøy i initial vurdering av pasienter med CAP kan bidra til å identifisere hvilke pasienter som har størst behov for høydose benzylpenicillin, slik at flere pasienter får lavdose.

Intravenøs behandlingstid og bytte til peroral behandling

Klinisk ustabile pasienter som legges inn på sykehus med infeksjon får vanligvis iv antibiotikabehandling initialt for å oppnå rask og stabil legemiddeltilførsel (8). Imidlertid ønsker man rask overgang til po behandling på grunn av mulige fordeler som lavere risiko for helsetjenesteassosierte infeksjoner, reduserte kostnader og tidsbesparelser for helsepersonell, samt at et slikt bytte kan bidra til raskere utskrivelse (8,94). I tillegg foretrekkes gjerne po behandling av pasienter av årsaker som økt komfort og mobilitet (95). Det kan også tenkes at et tidlig bytte til po behandling kan bidra til en raskere deeskalering, fordi det på det norske markedet finnes få bredspektrede, po alternativer. Innen et bytte av administrasjonsform gjennomføres, bør pasienten være klinisk stabil, ha et velfungerende mage- og tarmsystem samt være i stand til å svelge perorale legemidler (8). Internasjonale retningslinjer oppgir liknende kriterier (54,55).

Flertallet av pasientene med CAP og KOLS-eksaserbasjon ble behandlet med iv antibiotika initialt, og gjennomsnittlig iv behandlingstid var henholdsvis 3,7 og 2,2 dager. Tilsvarende funn i behandling av CAP er tidligere funnet ved UNN (72). Ulike studier anslår at en stor andel pasienter med CAP (67-81%) kan bytte til po behandling etter tre dager uten negative konsekvenser for behandlingsutfall (96,97). Retningslinjen anbefaler overgang til po behandling så snart klinisk tilstand tillater det for pasienter med CAP, og understreker at 2-3 dager iv behandling vanligvis er tilstrekkelig ved KOLS-eksaserbasjon (8). Iv behandlingstid ved UNN Tromsø, Harstad og Narvik ser ut til å være fornuftig og innenfor retningslinjens anbefalinger både ved CAP og KOLS-eksaserbasjon. Pasientene ved UNN Harstad hadde i snitt lengst iv behandlingstid blant de med CAP.

Selv om iv behandlingstid ved CAP stort sett ser fornuftig ut, kan det nevnes at pasienter som legges inn på sykehus med mild CAP kan vurderes for po behandling allerede fra innleggelse (54,98). Våre inkluderte pasienter hadde lav beregnet alvorlighetsgrad, og det er derfor rimelig å anta det er rom for noe redusert iv behandlingstid hos pasienter med CAP. Det er imidlertid vist at mange pasienter ikke byttes over til po behandling, selv om det er mulig. I en nederlandsk studie ble bytte til po behandling gjennomført hos 61% av alle pasientene som oppfylte alle kriterier for bytte tredje behandlingsdag (94). En annen studie, også fra Nederland, rapporterer tilsvarende funn (99). Glemsel, mangel på tilgjengelige overordnede for veiledning og misoppfatninger om at po administrasjon ikke er like trygt som iv er eksempler på årsaker til at leger ikke bytter til po behandling i klinisk stabile pasienter (95,99). Tiltak som kan bidra til at po bytte vurderes systematisk er for eksempel innføring av obligatorisk revurdering innen 48-72 timer, tavlemøter, sjekklister og elektroniske påminningsvarsler i journalsystem (26,100). Innføring av en sjekklister som besto av kriterier for bytte til po antibiotika reduserte antall dager med iv behandling signifikant med 19% i en sveitsisk studie utført på to generelle indremedisinske avdelinger, uten at det medførte negativ effekt på behandlingsutfall (94).

Total behandlingstid

Anbefalt total behandlingstid i retningslinjen er 5-7 dager ved mild til moderat CAP og 7-10 dager ved alvorlig CAP (8). I vår studie ble pasientene med CAP i snitt behandlet i 9,7 dager. Hele 48% ble behandlet i 10 dager eller lengre. Vurdert ut i fra antatt lav alvorlighetsgrad i pasientpopulasjonen ser det ut til at mange pasienter med CAP behandles unødvendig lenge ved UNN. Våre funn er imidlertid lavere enn hva Høgli og medarbeidere fant ved UNN i en studie med data fra 2010 og 2012, der gjennomsnittlig total behandlingstid hos pasienter med CAP eller KOLS-eksaserbasjon var 11,6 dager (72). Ved infeksjonsmedisinsk avdeling ved OUS i 2015 ble pasienter med CAP behandlet i median 10 dager (33). Egelund og medarbeidere fant en total behandlingstid på median 10 dager hos danske pasienter innlagt på sykehus med CAP (6). I likhet med vår studie hadde størsteparten av pasientene i de tre overnevnte studiene lav alvorlighetsgrad (beregnet ved CRB-65 eller den liknende CURB-65).

Behandlingstid rundt 10-14 dager ved CAP ser ut til å være vanlig ved sykehus i både Europa, USA, Canada og Latin-Amerika (101).

Hva som er optimal behandlingstid ved CAP er enda ikke helt klart fastslått (102,103), og avhenger blant annet av individuelle pasientfaktorer, alvorlighetsgrad, klinisk respons og etiologisk agens (79). Anbefalt behandlingstid ved CAP i internasjonale retningslinjer varierer mellom 5-10 dager, og flere legger vekt på at 5 dagers behandling kan være tilstrekkelig hos pasienter som responderer raskt på behandlingen (46,54,55,104). Metaanalyser har vist at behandling i 5-7 dager for pasienter med mild og moderat CAP ikke er dårligere enn lengre behandling med hensyn til klinisk suksessrate og 30-dagers mortalitet (102,105,106). En nyere metaanalyse tyder til og med på at behandling i 5-6 dager kan medføre lavere mortalitet sammenlignet med lengre kurer, men forfatterne understreker at det er for tidlig til å konkludere (102). Enkeltstudier har også vist at behandling nede i 3 dager kan ha tilfredsstillende effekt (107). I en amerikansk RCT er det i en subgruppeanalyse hos pasienter med alvorlig CAP vist at 5 og 10 dagers behandling er likeverdige alternativer (108). I denne studien var det imidlertid brukt det bredspektrede midlet levofloxacin, og resultatene kan derfor ikke sies å være direkte overførbare til norske forhold, som kjennetegnes av lavere resistensforekomst og muligens noe ulik mikrobiell etiologi ved CAP (19,55).

Gjennomsnittlig total behandlingstid ved KOLS-eksaserbasjon i vår studie var 9 dager, noe som er nesten dobbelt så lenge som anbefalt ved moderat KOLS-eksaserbasjon i retningslinjen (8). I likhet med CAP-pasientene ble nesten halvparten av pasientene med KOLS-eksaserbasjon behandlet i 10 dager eller lengre. Våre funn er i overensstemmelse med gjennomsnittlig behandlingstid (8,9 dager) i en stor, europeisk multisenter-studie (109). Det skal imidlertid ikke være nødvendig med så lang behandlingstid ved KOLS-eksaserbasjon. En metaanalyse fra 2008 viste at antibiotikakurer på 5 dager eller mindre er like effektive som kurer av lengre varighet med hensyn til klinisk suksessrate. Forfatterne understreker imidlertid at funnene må tolkes med forsiktighet til pasienter innlagt på sykehus med alvorlig eksaserbasjon og respirasjonssvikt (110). Et nyere systematisk review støtter funnene i metaanalysen (111).

På populasjonsnivå eksisterer det et klart forhold mellom totalt antibiotikaforbruk og resistensutvikling (13,112). Overdrevent lange antibiotikakurer bidrar til unødvendig resistensutvikling, og det er derfor behov for økt fokus på tiltak som kan bidra til reduksjon av total behandlingstid ved både CAP og KOLS-eksaserbasjon (102,106,110,113). Kortere behandlingstid av infeksjoner generelt er blitt fremhevet som en av de viktigste strategier for reduksjon av det totale antibiotikaforbruket (114). I tillegg medfører korte antibiotikakurer gjerne bedre etterlevelse, mindre bivirkninger samt reduserte kostnader (102). Redusert behandlingstid er kanskje spesielt viktig ved KOLS-eksaserbasjon fordi det, særlig hos pasienter med mild og moderat KOLS-eksaserbasjon, foreligger usikkerhet og motstridende funn rundt selve effekten av antibiotikabehandlingen (110).

Ulike tiltak og intervensjoner kan igangsettes for å redusere total behandlingstid. Planlegging av stoppdato allerede ved behandlingsoppstart, basert på alvorlighetsgrad, er et enkelt tiltak som kan forsøkes (115). Prospektiv A&F er eksempel på et effektivt, men mer komplekst tiltak. Avdic og medarbeidere viste at ved å la et intervensjonsteam gjøre prospektiv gjennomgang av behandlingen av CAP-pasienter og så gi muntlige tilbakemeldinger til forskriver, kombinert med et undervisningsopplegg i forkant, kunne median behandlingstid reduseres fra 10 til 7 dager (113). En RCT som også undersøkte effekten av prospektiv A&F viste liknende resultater i reduksjon av behandlingstid (116). Slike prospektive gjennomganger kan imidlertid være ressurskrevende (35). Retrospektiv A&F kan være en alternativ og effektiv tilnærming for å oppnå kortvarig reduksjon i total behandlingstid, noe Høgli og medarbeidere demonstrerte ved UNN i 2014 (5). I tillegg kan nyere biomarkører som procalcitonin (PCT) bidra til redusert behandlingstid. En metaanalyse fra 2012 fant at behandlingstid kunne reduseres med 40% hos pasienter med nedre luftveisinfeksjoner, uten negative konsekvenser for pasientene, ved å benytte PCT-verdier til å vurdere effekt av antibiotikabehandlingen (117). PCT er imidlertid betydelig dyrere enn CRP, og PCT veiledning av antibiotikabehandling anbefales enda ikke rutinemessig i Norge i påvente av mer evidens (8).

I vår studie var total gjennomsnittlig behandlingstid både for CAP og KOLS-eksaserbasjon for lang i forhold anbefalinger i retningslinjen. Særlig ved UNN Tromsø var det lang behandlingstid. En mulig forklaring til lang behandlingstid ved UNN Tromsø kan være at sykehuset hadde høyere andel KOLS-pasienter enn de to andre sykehusene. KOLS er en sykdom som medfører betydelig morbiditet, og som ikke sjeldent forekommer sammen med andre komorbide tilstander (62). Mange av våre inkluderte CAP-pasienter ble også utskrevet med diagnosekode for J44.0-1, noe som innebærer at de under sykehusoppholdet også gjennomgikk KOLS-eksaserbasjon. Pneumonien kan dermed ha blitt vurdert å være mer alvorlig, noe som kan ha påvirket behandlingstiden.

Median liggetid var 4 dager ved alle tre sykehus, og det er derfor rimelig å anta at en stor andel av pasientpopulasjonen hadde relativt rask klinisk respons på behandlingen. Likevel ble mange pasienter utskrevet med resept av lang varighet. Redusert total behandlingstid, inkludert reseptlengde, er et viktig mål for fremtidige intervensjoner ved UNN.

Revurdering av antibiotikabehandling i pasientjournal

Antibiotikabehandling startes ofte opp før man kjenner hele det kliniske bildet. Etter 48-72 dager foreligger vanligvis viktige tilleggsopplysninger som mikrobiologiske prøvesvar og laboratoriesvar, i tillegg til at man har kunnet observere pasientens kliniske tilstand. Antibiotikabehandling bør derfor revurderes innen 48-72 timer etter behandlingsoppstart, og hvis det da foreligger indikasjon for videre behandling bør man evaluere og dokumentere hvorvidt man behandler med et passende antibiotikum eller om det er mulig å endre til et mer smalspektret middel (deeskalering) og gå over til po formulering. I tillegg bør dosering vurderes

og total behandlingstid planlegges (118). Systematisk revurdering fremheves som et viktig virkemiddel for å fremme mer rasjonell antibiotikaforskrivning på sykehus, og anbefales av en den norske retningslinjen samt rekke internasjonale organisasjoner og retningslinjer (8,26,118,119). Ved å utføre systematiske revurderinger kan man oppnå bedre behandling for pasientene. I Frankrike er dokumentasjon av revurdering etter 24-72 timer påkrevd, og en fransk studie utført av Pérut og medarbeidere fant at adekvat utførte revurderinger dokumentert i pasientjournal etter 72 timer, i tillegg til dokumentasjon av planlagt behandlingsvarighet, var assosiert med deeskalering av antibiotikabehandling og økt etterlevelse av retningslinjer (120). En annen viktig grunn til at revurderinger bør dokumenteres i pasientjournal er at det blir enklere å for helsepersonell rundt pasienten å se hvilke vurderinger som er gjort vedrørende antibiotikabehandlingen.

Hva som kan regnes som en adekvat utført revurdering kan diskuteres. Den nevnte franske studien kategoriserte revurderinger i tre nivåer etter grad av dokumentasjon; fravær av dokumentasjon, «taus» dokumentasjon (kommentarer om kliniske eller mikrobiologiske forhold uten å nevne antibiotikabehandling) og klar dokumentasjon (også kommentarer om kliniske eller mikrobiologiske forhold, samt vurdering om det var behov for endring av antibiotikabehandlingen) (120). I vår studie registrerte vi at revurdering var foretatt hvis det var vurdering av behandlingen utover det at man kontinuerte behandling eller nevnte type antibiotika pasienten fikk. Hvis vi hadde satt flere krav til hva en revurdering minimum burde inneholde ville betydelig færre revurderinger blitt registrert.

I den franske studien hadde 39% av pasientene revurdering med klar dokumentasjon i sin journal. Studien inkluderte pasienter fra en rekke ulike sykehusavdelinger og med ulike infeksjonsdiagnoser (120). I vår studie hadde 51% av pasientene med CAP revurdering dokumentert i journal, og kun 27% av pasientene med KOLS-eksaserbasjon. Våre funn viser tydelig at dokumentasjon av revurdering ikke prioriteres i stor grad. Sannsynligvis fikk mange pasienter i begge grupper muntlig revurdering under previsitt/visitt uten at det ble dokumentert i journal, men det er umulig å undersøke i en retrospektiv studie som vår. Samtidig er det nærliggende å tro at større revurderinger ville blitt dokumentert. Et lavt antall revurderinger hos pasientene med KOLS-eksaserbasjon kan kanskje skyldes at antibiotikabehandlingen oppfattes som underordnet hvis pasienten hovedsakelig er innlagt for annen behandling av eksaserbasjonen (oksygenbehandling, steroider og bronkodilaterende legemidler). Eller kanskje leger ikke er like oppmerksomme på revurdering hvis antibiotika gis peroralt (40% av pasientene med KOLS-eksaserbasjon fikk po antibiotika initialt, mot 9% av pasientene med CAP). Få dokumenterte revurderinger kan kanskje også forklares av at leger ikke ser nytteverdien, eller av høyt arbeidspress og dårlig tid til slike arbeidsoppgaver (120).

Det landsomfattende Sepsis-tilsynet utført av Helsetilsynet i perioden 2016-2018 har sannsynligvis bidratt til at mange pasienter med CAP og KOLS-eksaserbasjon behandles i henhold til sepsisanbefalinger ved valg av antibiotika og dosering (121), og i denne

sammenheng blir viktigheten av systematiske revurderinger 48-72 timer etter behandlingsoppstart enda større. Helse Nord anbefalte sykehusene i deres internrevisjonsrapport for 2017 å innføre rutiner for systematisk revurdering (122). Tavlemøter kan være en måte å sikre at revurdering gjennomføres, noe UNN Harstad innførte i 2018 (7). Også UNN Tromsø og Narvik, som i denne studien revurderte en lavere andel pasienter enn UNN Harstad, bør vurdere å innføre noe tilsvarende.

5.2 Delmål 2 – Endring i forskrivning over tid

Sammenlignbare pasientpopulasjoner pre- og post intervensjon

Det var ikke statistisk signifikante forskjeller i pasientkarakteristika mellom pasientene pre- og post-intervensjon etter inklusjon av nye data (med unntak av blodkulturtaking og forekomst av *S. pneumoniae*), og vi anså derfor pasientpopulasjonene som sammenlignbare.

Effekt av en audit&feedback-intervensjon tre etter

I studien til Høgli og medarbeidere observerte man en umiddelbar, ikke-signifikant reduksjon i forskrivning av foretrukne empiriske antibiotika post-intervensjon. Trenden post-intervensjon var imidlertid økende, og seks måneder post-intervensjon var effekten signifikant (5). Våre nye data tyder på at intervensjonen fortsatt hadde effekt 3 år etter, til tross for en svak negativ trend post-intervensjon. Det kan imidlertid ikke konkluderes med at opprettholdt effekt på forskrivning av foretrukne antibiotika kun skyldes selve intervensjonen. Det har gått litt over tre år mellom utført intervensjon og ny inklusjon av data, og i mellomtiden kan både lokale, nasjonale og internasjonale tiltak og hendelser ha påvirket forskrivere ved Lungemedisinsk avdeling UNN Tromsø i positiv retning. Handlingsplanen ble lansert i 2016 med klart definerte mål for spesialisthelsetjenesten om reduksjon i bruk av bredspektrede midler (4). Innføring av antibiotikastyringsprogram i 2016 ved UNN med påfølgende oppretting av A-team vil sannsynligvis ha medført økt fokus på rasjonell antibiotikaforskrivning ved UNN og dermed bidratt til økt forskrivning av foretrukne antibiotika til fordel for bredspektrede midler. Både nasjonalt og internasjonalt har antibiotikaresistens og trusselen det representerer mot den globale folkehelsen blitt satt på dagsorden i en rekke ulike organisasjoner og fått stor oppmerksomhet i media (123-125). Dette faktorer som sannsynligvis har bidratt til økt bevissthet rundt resistensproblematikken, og dermed påvirket forskrivningen i en rasjonell retning.

Total gjennomsnittlig behandling etter inklusjon av nye data var på samme nivå som i opprinnelig post-intervensjonsperiode, men intervensjonen ser likevel ikke ut til å ha hatt annet

enn umiddelbar, kortvarig effekt på total behandlingstid. Nivået på andelen pasienter som fikk forskrevet høydose benzylpenicillin gikk etter inklusjon av nye data tilbake på samme nivå som pre-intervensjon. Under A&F-studien ved UNN ble tilbakemelding om forskrivning kun gitt en gang muntlig, i tillegg til at det ikke ble definert spesifikke mål for forbedring (5). Hadde dette blitt gjort kunne man kanskje observert både større og mer langvarig effekt av intervensjonen på total behandlingstid og forskrivning av høydose benzylpenicillin. Ifølge et Cochrane-review er det mulighet for stor effekt av A&F-intervensjoner hvis tydelige mål er definert og det foreligger en klar plan for hvordan målene skal nås. I tillegg bør tilbakemeldingen gis flere ganger, både muntlig og skriftlig, og det bør helst være kollegaer eller veiledere som formidler den (35).

Handlingsplanen angir reduksjon av bredspektrede midler i spesialisthelsetjenesten som hovedmålet for spesialisthelsetjenesten i strategiperioden (4). Behandlingstid og riktig dosering av antibiotika har blitt pekt på i forbindelse med et overordnet fokus på rasjonell antibiotikaforskrivning i retningslinjen (8), men disse områdene har ikke fått like stor oppmerksomhet nasjonalt som det bruken av bredspektrede midler har. Dette fokuset kan være en grunn til at vi observert at effekten av intervensjonen på forskrivning av empiriske antibiotika var opprettholdt tre år etter, samtidig som intervensjonen ikke hadde vedvarende effekt på total behandlingstid og dosering av benzylpenicillin. Tydeliggjøring av total behandlingstid i retningslinjen, samt å legge til anbefalinger om total behandlingstid i kortversjonen av retningslinjen, bør vurderes sterkt under den kommende revisjonen av retningslinjen.

Den umiddelbare, signifikante effekten observert på total behandlingstid post-intervensjon i A&F-studien viser at det er mulig å oppnå reduksjon i total behandlingstid ved CAP og KOLS-eksaserbasjon med relativt enkle tiltak, samtidig som den manglende effekten på lang sikt understreker behovet for at slike intervensjoner gjentas med jevne mellomrom for å opprettholde bevisstheten rundt målene som settes. Retrospektiv A&F i liten skala kan for eksempel inngå i en sykehusavdelings internkontroll og forbedringsarbeid, og utføres av personale på avdelingen (126). En tilnærming med ulike intervensjoner og tiltak sammen har vist seg å være mer effektive enn enkeltintervensjoner alene (25). Elektronisk beslutningsstøtte og påminnelser om for eksempel behandlingstid en viss tid etter oppstart av antibiotikabehandling kan være nyttig (26). Både kliniske farmasøyter og sykepleiere kan bidra til at et kontinuerlig fokus spesielt på total behandlingstid og høydose benzylpenicillin i behandlingen av CAP og KOLS-eksaserbasjon, særlig i påvente av elektronisk kurve og de teknologiske mulighetene det vil medføre. Prospektiv A&F og *academic detailing* med A-team kan også være aktuelt for å sette lys på viktige forbedringsområder, og slik igangsette en forbedringsprosess. For best mulig effekt på antibiotikaforskrivning bør intervensjoner og tiltak som igangsettes være tilpasset settingen de skal utføres i, og forskrivende leger bør delta aktivt i utforming av tiltak og mål (28,36).

5.3 Metodediskusjon

Retrospektive data

Denne kvalitetssikringsstudien er basert på retrospektive journaldata. En fordel med retrospektive data er de er historiske og dermed ikke åpne for påvirkning av prosjektet. Datainnsamlingen ble foretatt høsten 2018, altså ett år etter de aktuelle innleggelsene. Ingen ansatte var varslet om gjennomgangen i forkant, og vi kan dermed utelukke at Hawthorne-effekt har påvirket resultatene i studien.

En viktig begrensning med vår studie er at våre vurderinger av antibiotikabehandling kun er basert på retrospektiv informasjon og ikke på det kliniske inntrykket av pasientene. Vi kan derfor ikke trekke sikre konklusjoner om at pasienter for eksempel ble behandlet med for bredspektrede antibiotika. Studiens retrospektive design innebærer også at endelig diagnose ved utskrivelse er kjent for datainnsamleren, i motsetning til behandlende lege når antibiotikabehandling initieres. For å veie opp for dette kunne vi valgt å vurdere valg av antibiotika ut fra tentativ diagnose, men på grunn av varierende kvalitet på dokumentasjon av tentativ diagnose valgte vi ikke å bruke tentativ diagnose.

Innhenting og bruk av data fra pasientjournaler

Gjennomgang av kliniske pasientjournaler er en vanlig metode for å vurdere kvaliteten av medisinsk behandling. En slik bruk av data har både klare fordeler og en rekke begrensninger. Pasientjournaler er lett tilgjengelige og inneholder mye klinisk informasjon. Det er en ressurskrevende metode i form av tidsbruk, men ellers er det ingen store kostnader knyttet til slik dataauthenting (127).

En av denne studiens største begrensninger med tanke på validitet er at den er basert på journaldata. Kvaliteten på de innsamlede data avhenger av at opplysningene i hver enkelt journal er både komplette og korrekte (127). Journaler er av flere årsaker ikke fullstendig pålitelige. For eksempel kan ufullstendig eller manglende dokumentasjon av vurderinger og prosedyrer være tilfelle (128). Stor grad av manglende informasjon i pasientjournal medfører gjerne behov for å gjøre antagelser eller å ekskludere pasienten, men dette var ikke et stort problem i vår studie. Det er også fare for at informasjon innhentet direkte fra pasienter ikke alltid er riktig, for eksempel fordi pasienten ikke husker eller med vilje tilbakeholder informasjon (127). Det siste er imidlertid ikke et stort problem i vår studie, da de fleste variablene vi har samlet inn er ikke typisk pasientrapportert informasjon.

Datakvaliteten avhenger også av personen som samler inn data. En oversiktsartikkel angir at vanlige problemer i studier som bruker pasientjournal-data blant annet er at de som samler inn data ikke er nok nøyaktige og konsekvente i sitt arbeid (128). Dette er utfordringer vi forsøkte å imøtekomme ved å bruke et standardisert datainnsamlings skjema samt at vi utviklet en datainnsamlingsprosedyre i forkant av innsamlingen, som anga hvilken kilde data primært skulle hentes fra. Piloteringen av innsamlings skjemaet (omtalt i metodekapitlet) var en arena for øving på registrering av data, noe som er viktig for å oppnå en konsekvent og nøyaktig registrering (128).

For å redusere risikoen for såkalt *reviewer bias* bør datainnsamleren være objektiv, og ideelt sett blindet for studiens formål (128). Blinding av innsamleren var ikke praktisk mulig i denne studien, men det at vi i hovedsak samlet inn tydelig definerte variabler som ikke er til gjenstand for vurdering, for eksempel laboratorieverdier og type antibiotika, gjør det mindre sannsynlig at datainnsamlerens syn påvirket registreringen. Det kan imidlertid ikke utelukkes at registrering av de data som krevde vurdering, for eksempel om revurdering av antibiotikabehandlingen var utført, kan ha blitt påvirket av synet til innsamleren. Ifølge den nevnte oversiktsartikkelen kan manglende blinding av datainnsamleren øke *reviewer bias* ved for eksempel bekymring over at ens vurdering er enten for mild eller streng, og slik påvirke studiens utfall (128). Det kan også tenkes at datainnsamlerens registrering ble påvirket av økt erfaring i å lese og forstå pasientjournaler. Det er ikke beregnet *intrarater*-relabilitet i denne studien, noe som kunne gitt informasjon om grad av konsekvent registrering. I tillegg er det en risiko for følgefeil når det kun er én person som samler inn data, noe som gir mulighet for skjevhet i resultatet. Som ved all annen manuell datainnsamling, kan det også i denne studien ha skjedd feilregistreringer under dataauthenting. Man kan heller ikke se bort ifra at feilregistreringer kan oppstå ved uoppmerksomhet hos datainnsamleren (127).

Inklusjon- og eksklusjonskriterier

Pasienter med CAP og KOLS-eksaserbasjon utgjør en stor, heterogen gruppe med betydelig variasjon i både klinisk forløp, alvorlighetsgrad og komorbiditet (3). Vi ønsket en mest mulig reell avspeiling av de faktiske pasientpopulasjonene med CAP og KOLS-eksaserbasjon ved UNN, noe inklusjons- og eksklusjonskriteriene våre reflekterer. For eksempel ekskluderes gjerne pasienter med malignitet eller immunsuppresjon i studier på etterlevelse av retningslinjer ved CAP (39,129). Immunsuppresjon og malignitet er tilstander som kan tenkes å påvirke valg av både antibiotika og behandlingstid. Samtidig valgte vi å ekskludere pasienter med cystisk fibrose. Dette er en pasientgruppe som preges av kronisk bakterielle infeksjoner i luftveier og bihuler, og som gjerne behandles med både hyppige og langvarige antibiotikakurer (3). Behandling av en slik pasientgruppe vil nødvendigvis stå i kontrast til anbefalinger i en retningslinje som er ment å være retningsgivende overfor det store pasientflertallet.

Positiv røntgen thorax er ofte et inklusjonskriterium i studier som undersøker behandling av CAP (6). Røntgen thorax er en del av standard diagnostikk ved CAP og brukes for å bekrefte tilstanden og utelukke andre lungesykdommer. Positivt funn er imidlertid ikke et nødvendig diagnostisk kriterium for CAP. Etablert CAP vil vanligvis vises i form av et infiltrat på røntgenbilde, men kan også i noen tilfeller utebli fra bildet selv om CAP foreligger eller er under utvikling (3). Ved å utelukke pasienter med negativ røntgen thorax ville vi gått glipp av pasienter som ble behandlet for CAP diagnostisert ut i fra sykehistorie og kliniske funn. Vi ekskluderte pasienter utskrevet med koinfeksjoner (for eksempel både urinveisinfeksjon og CAP), fordi vi hadde som formål å undersøke etterlevelsen av retningslinjen for CAP og KOLS-eksaserbasjon. Tilstedeværelse av annen, samtidig infeksjon påvirker sannsynligvis både valg av antibiotika og behandlingens lengde.

Valg av tidsperiode

Sannsynligvis hadde pasientutvalget vårt blitt mer representativt ved å identifisere pasienter utskrevet fra UNN med CAP og KOLS-eksaserbasjon fra for eksempel hele året 2017 og så trukket ut et tilfeldig antall pasienter for vurdering slik at sesongvariasjoner tas høyde for. Samtidig var vi avhengig av så høyt antall observasjoner per måned som mulig siden vi skulle utføre en ITS-analyse i del 2, og ved et tilfeldig uttrekk per måned reduseres antall observasjoner. Tidsperioden 1. juli til 31. desember 2017 ble først og fremst valgt fordi vi ønsket en periode som var noenlunde sammenlignbar med post-intervensjonsperioden i A&F-studien ved UNN fra 2014 (med tanke på sesongvariasjon).

Lavt antall inkluderte pasienter med KOLS-eksaserbasjon ved to sykehus

Få inkluderte med KOLS-eksaserbasjon fra UNN Harstad og Narvik gir lite grunnlag for å vurdere om legene ved disse sykehusene forskriver antibiotika i henhold til retningslinjen ved denne tilstanden. Få pasienter kan nok delvis forklares ut i fra at det var betydelig flere inkluderte pasienter med diagnosen KOLS i Tromsø. Det kan også spekuleres i om leger ved UNN Harstad er mer restriktive i antibiotikabehandling av KOLS-eksaserbasjoner. De fleste pasientene som ble ekskludert fra studien grunnet ingen antibiotikabehandling ble utskrevet fra UNN Harstad med diagnosekode for KOLS-eksaserbasjon. Det kan også stilles spørsmål om pasient-uttrekket fra DIPS er gjort riktig, samt om det ved UNN Harstad og Narvik i større grad benyttes andre diagnosekoder ved ren KOLS-eksaserbasjon enn de vi brukte for å identifisere mulige pasienter til studien.

Bruk av *interrupted time series*-analyse i delmål 2

ITS er en kvasi-eksperimentell metode som brukes for å undersøke effekten av en intervensjon, både umiddelbart og over tid (71). Målinger av et bestemt utfall over tid blir brukt til å beskrive en underliggende trend, som blir «avbrutt» av en intervensjon på et kjent tidspunkt. Dette gir mulighet til å sammenligne trenden før og etter intervensjonen, og om det finnes noen assosiasjoner mellom intervensjon og utfall (71,130). Den store styrken med ITS sammenlignet med før-etter-analyser, er metodens evne til å skille ut effekten av intervensjonen fra sekulære endringer, altså endringer som hadde skjedd også uten intervensjonen (131). Ved kun å bruke før-etter-analyse risikerer man å under- eller overestimere effekten av intervensjonen. For eksempel ville ikke vi oppdaget at A&F-intervensjonen ikke hadde vedvarende effekt på total behandlingstid ved kun å bruke før-etter-analyse.

Vår ITS-modell har betydelige utfordringer knyttet til intern validitet. Nye data fra 2017 ble inkludert i den opprinnelige post-intervensjonsgruppa fra A&F-studien. Dette er ikke en optimal løsning, og innebærer at trenden i opprinnelig post-intervensjonsgruppe ekstrapoleres til de nye målepunktene, samtidig som vi ikke har kontroll på hva som har skjedd i den lange perioden mellom A&F-studien og høsten 2017. Publisering av handlingsplanen, innføring av antibiotikastyringsprogram på UNN og økt medieoppmerksomhet rundt antibiotikaresistens er faktorer som kan tenkes å ha påvirket forskrivningen i mellomtiden. Dette medfører usikkerhet i de beregnede estimatene for intervensjonens effekt på forskrivning av foretrukne empiriske antibiotika og total behandlingstid, og vi kan derfor ikke trekke sikre konklusjoner om intervensjonens langsiktige effekt på forskrivningen.

Anbefalt antall målepunkter før og etter intervensjon varierer, men 8-12 punkter både før og etter intervensjon er foreslått for å best mulig vurdere umiddelbar og vedvarende effekt av intervensjonen, samt for å unngå sesongvariasjoner (25,131). A&F-studien hadde 9 og 6 punkter pre- og post intervensjon. Etter inklusjon av våre nye data har vi 12 punkter post-intervensjon, men punktene er ikke sammenhengende. Dette gjør modellen vår svakere enn hvis vi hadde hatt målepunkter sammenhengende for hele perioden. Variasjon grunnet et relativt lavt antall observasjoner per målepunkt må også tas i betraktning når vi vurderer de beregnede estimatene for intervensjonens effekt.

Videre kan det at en ny person utførte datainnsamling for data fra 2017 medføre såkalt *instrumentation bias* ved at måten man observerer eller samler inn data på endrer seg. Dette tror vi imidlertid ikke var et stort problem i vår studie da vi brukte lignende et datainnsamlingsskjema, valg av antibiotika er en tydelig definert variabel samt at vi sørget for å beregne total behandlingstid likt. Seleksjonsbias kan også true validiteten i slike studier, for eksempel ved at sammensetningen av gruppen endrer seg rundt den tiden intervensjonen skjer, men dette var ikke et problem i vår studie. I tillegg til å utføre statistiske sammenlikninger av pasientene pre- og postintervensjon, undersøkte vi at pasientene inkludert i opprinnelig post-

intervensjonsgruppe og pasientene inkludert fra 2017 ikke var statistisk signifikant forskjellige i forkant av sammenslåingen.

Det at intervensjonen kun ble utført ved én avdeling begrenser studiens eksterne validitet, og det blir derfor vanskelig å si om våre funn om intervensjonens langsiktige effekt kan overføres til andre sykehusavdelinger. Samtidig er det sannsynlig at våre funn til en viss grad kan generaliseres til norske sykehusavdelinger som likner på Lungemedisinsk avdeling UNN Tromsø.

5.4 Videre arbeid

Våre og andres funn tyder på at CRB-65 stort sett ikke benyttes ved norske sykehus. Hvis CRB-65 etter revisjonen av retningslinjen fortsatt skal benyttes til å vurdere alvorlighet ved CAP, bør det igangsettes nasjonale implementeringstiltak.

Det foreligger betydelig evidens for at en total behandlingstid på rundt 5 dager ved både CAP og KOLS-eksaserbasjon er tilstrekkelig. I tillegg er kort behandlingstid gunstig med tanke på resistensutvikling. Likevel ble pasientene i denne studien i snitt behandlet betydelig lengre, og det er derfor behov for studier som undersøker hvorfor norske leger velger lange kurer i behandlingen av mild og moderat CAP og KOLS-eksaserbasjon, slik at passende tiltak og intervensjoner kan utvikles.

Studier bør også vurdere effekten av å innføre obligatorisk revurdering av antibiotikabehandling innen 48-72 timer ved norske sykehus på kliniske utfall som liggetid, reinnleggelse og mortalitet, samt utfall som deeskalering, forskrivning i henhold til retningslinjer og total behandlingstid. I så fall bør tydelige krav til hva som kan regnes som en tilstrekkelig revurdering defineres. Slike studier kan kanskje bidra til at flere leger ser nytten av revurdering. Det hadde også vært interessant å evaluere effekten innføring av tavlemøter har på antall pasienter som får dokumentert revurdering ved UNN Harstad. Dette er noe som kunne latt seg undersøke ved bruk av ITS.

6 Konklusjon

Valg av empirisk antibiotika i behandlingen av CAP og KOLS-eksaserbasjon ved UNN Tromsø, Harstad og Narvik ser stort sett fordelaktig ut, til tross for noe høy forskrivning av cefalosporiner ved UNN Tromsø. Deeskalering av initial bredspektret behandling ved CAP ser ut til å bli gjort til en viss grad ved UNN Tromsø etter tre dagers behandling. Empirisk forskrivning av cefalosporiner begrunnes ofte med penicillin-allergi, og dette er et problem antibiotikastyringsprogrammet ved UNN bør adressere.

Det må vurderes tiltak for å redusere total behandlingstid (inkludert reseptlengde) og utstrakt bruk av høydose benzylpenicillin i behandlingen av mild og moderat CAP og KOLS-eksaserbasjon, særlig ved UNN Tromsø og Narvik.

Overraskende få pasienter hadde fått antibiotikabehandlingen sin revurdert i journal. Implementering av systematisk revurdering innen 48-72 timer bør prioriteres.

Tre år etter at en intervensjonsstudie ved UNN Tromsø ble utført, ser vi at effekten på forskrivning av foretrukne empiriske antibiotika er opprettholdt. Intervensjonen hadde ikke vedvarende effekt på total behandlingstid og dosering av benzylpenicillin. Våre funn tyder på at for å opprettholde mest mulig rasjonell forskrivning er det nødvendig med kontinuerlig innsats og muligens bør lignende intervensjoner utføres med jevne mellomrom.

Referanser

1. World Health Organization. Antibiotic resistance[oppdatert 05.02.18; lest 07.01.19]. Tilgjengelig fra: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance>
2. Folkehelseinstituttet. Antibiotikaresistens[oppdatert 14.11.17; lest 08.01.19]. Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/nettpub/hin/smitte/resistens/>
3. Giæver P. Lungesykdommer. 2 utg. Oslo: Universitetsforlaget; 2008.
4. Helse- og omsorgsdepartementet. Handlingsplan mot antibiotikaresistens i helsetjenesten. 2016.[lest 10.10.18]. Tilgjengelig fra: <https://www.regjeringen.no/contentassets/915655269bc04a47928f917e4b25f5/handlingsplan-antibiotikaresistens.pdf>
5. Høgli JU, Garcia BH, Skjold F, Skogen V, Småbrekke L. An audit and feedback intervention study increased adherence to antibiotic prescribing guidelines at a Norwegian hospital. BMC Infectious Diseases 2016;16(1).
6. Egelund G, Rohde G, Ravn P. Penicillin treatment for patients with Community-Acquired Pneumonia in Denmark: a retrospective cohort study. BMC Pulmonary Medicine 2017;17(1).
7. Nasjonal kompetansetjeneste for antibiotikabruk i spesialisthelsetjenesten (KAS). Revurdere[lest 14.01.19]. Tilgjengelig fra: <https://www.antibiotika.no/revurdere/>
8. Helsedirektoratet. Nasjonal faglig retningslinje for antibiotikabruk i sykehus. 2013.[lest 12.05.19]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/antibiotika-i-sykehus>
9. Bud R. Antibiotics: the epitome of a wonder drug. BMJ (Clinical research ed) 2007;334 Suppl 1:s6.
10. Aminov RI. A brief history of the antibiotic era: lessons learned and challenges for the future. Frontiers in microbiology 2010;1:134.
11. Piddock LJ. The crisis of no new antibiotics—what is the way forward? The Lancet Infectious Diseases 2012;12(3):249-53.
12. World Health Organization. Antimicrobial resistance[oppdatert 15.02.18; lest 11.01.19]. Tilgjengelig fra: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>
13. Bell B, Schellevis F, Stobberingh E, Goossens H, Pringle M. A systematic review and meta-analysis of the effects of antibiotic consumption on antibiotic resistance. BMC Infect Dis 2014;14.
14. Canton R, Morosini MI. Emergence and spread of antibiotic resistance following exposure to antibiotics. FEMS microbiology reviews 2011;35(5):977-91.
15. Folkehelseinstituttet. Antibiotikaresistens er årsaka til 33 000 dødsfall kvart år i Europa[oppdatert 06.11.18; lest]. Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/nyheter/2018/antibiotikaresistens-er-arsaka-til-33-000-dodsfall-kvart-ar-i-europa/>
16. Cassini A, Hogberg LD, Plachouras D, Quattrocchi A, Hoxha A, Simonsen GS, et al. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with

- antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *The Lancet Infectious diseases* 2019;19(1):56-66.
17. European Centre for Disease Prevention and Control/European Medicines Agency Joint Working Group. The bacterial challenge: time to react. 2009.[lest 10.01.19]. Tilgjengelig fra: https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/0909_TER_The_Bacterial_Challenge_Time_to_React.pdf
 18. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2017. Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). 2017.[lest 13.01.19]. Tilgjengelig fra: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/AMR-surveillance-EARS-Net-2017-updated-dec-18.pdf>
 19. NORM/NORM-VET 2017. Usage of Antimicrobial Agents and Occurrence of Antimicrobial Resistance in Norway. Tromsø/Oslo: 2018 [lest 29.01.19]. Tilgjengelig fra: https://unn.no/Documents/Kompetansetjenester,%20-sentre%20og%20fagr%C3%A5d/NORM%20-%20Norsk%20overv%C3%A5kingssystem%20for%20antibiotikaresistens%20hos%20mikrober/Rapporter/NORM_NORM-VET_2017.pdf
 20. World Health Organization. Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. 2017.[lest 23.01.19]. Tilgjengelig fra: https://www.who.int/medicines/publications/WHO-PPL-Short_Summary_25Feb-ET_NM_WHO.pdf?ua=1
 21. Theuretzbacher U, Gottwalt S, Beyer P, Butler M, Czuplewski L, Lienhardt C, et al. Analysis of the clinical antibacterial and antituberculosis pipeline. *The Lancet Infectious Diseases* 2019;19(2):40-50.
 22. Departementene. Nasjonal strategi mot antibiotikaresistens 2015-2020. 2015.[lest 12.10.18]. Tilgjengelig fra: https://www.regjeringen.no/contentassets/5eaf66ac392143b3b2054aed90b85210/sstrategi_antibiotikaresistens_230615.pdf
 23. Nasjonal kompetansetjeneste for antibiotikabruk i spesialisthelsetjenesten (KAS). Antibiotikaforbruksrapporter for norske sykehus[oppdatert 09.04.2019; lest 29.04.19]. Tilgjengelig fra: <https://www.antibiotika.no/antibiotikaforbruksrapporter-for-norske-sykehus/>
 24. Myrbakk TJ, Jeanette S., Simonsen GS. Pest eller kolera? Antibiotikabruk og resistensforhold UNN HF og primærhelsetjenesten i opptaksområdet til UNN 2018. Tromsø. 2019.
 25. Davey P, Marwick CA, Scott CL, Charani E, McNeil K, Brown E, et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *The Cochrane database of systematic reviews* 2017;2:Cd003543.
 26. British Society For Antimicrobial Chemotherapy (BSAC). Antimicrobial stewardship - From principles to practice. 2018.[lest 29.01.19]. Tilgjengelig fra: <http://bsac.org.uk/antimicrobial-stewardship-from-principles-to-practice-e-book/>
 27. Baur D, Gladstone BP, Burkert F, Carrara E, Foschi F, Döbele S, et al. Effect of antibiotic stewardship on the incidence of infection and colonisation with antibiotic-resistant bacteria and *Clostridium difficile* infection: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases* 2017;17(9):990-1001.

28. Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, MacDougall C, Schuetz AN, Septimus EJ, et al. Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clin Infect Dis* 2016;62(10):e51-77.
29. Helsedirektoratet. Helsedirektoratet skal oppdatere retningslina for antibiotikabruk i sjukehus. 2019.[lest 05.05.19].
30. Fischer F, Lange K, Kloze K, Greiner W, Kraemer A. Barriers and Strategies in Guideline Implementation-A Scoping Review. *Healthcare (Basel, Switzerland)* 2016;4(3):36.
31. Woolf SH, Grol R, Hutchinson A, Eccles M, Grimshaw J. Clinical guidelines: potential benefits, limitations, and harms of clinical guidelines. *BMJ (Clinical research ed)* 1999;318(7182):527-30.
32. Simonsen GS. Antibiotikabruk i sykehus og sykehjem. *Tidsskrift for Den norske legeforening* 2017;137(5):340.
33. Berild AG, Erichsen D, Berild D. Treatment of community-acquired pneumonia. *Tidsskrift for Den norske legeforening* 2018;138(19):1818-22.
34. Wathne JS, Harthug S, Kleppe LKS, Blix HS, Nilsen RM, Charani E, et al. The association between adherence to national antibiotic guidelines and mortality, readmission and length of stay in hospital inpatients: results from a Norwegian multicentre, observational cohort study. *Antimicrobial Resistance & Infection Control* 2019;8(1):63.
35. Ivers N, Jamtvedt G, Flottorp S, Young JM, Odgaard-Jensen J, French SD, et al. Audit and feedback: effects on professional practice and healthcare outcomes. *The Cochrane database of systematic reviews* 2012;(6):Cd000259.
36. Wathne JS, Kleppe LKS, Harthug S, Blix HS, Nilsen RM, Charani E, et al. The effect of antibiotic stewardship interventions with stakeholder involvement in hospital settings: a multicentre, cluster randomized controlled intervention study. 2018;7(1):109.
37. Zarb P, Goossens H. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC). *Drugs* 2011;71(6):745-55.
38. Welte T, Torres A, Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. *Thorax* 2012;67(1):71-9.
39. Hagen TL, Hertz MA, Uhrin GB, Dalager-Pedersen M, Schonheyder HC, Nielsen H. Adherence to local antimicrobial guidelines for initial treatment of community-acquired infections. *Danish medical journal* 2017;64(6).
40. Fanning M, McKean M, Seymour K, Pillans P, Scott I. Adherence to guideline-based antibiotic treatment for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in an Australian tertiary hospital. *Internal medicine journal* 2014;44(9):903-10.
41. Holen Ø, Alberg T, Blix HS, Smith I, Neteland MI, Eriksen HM. Bredspektrede antibiotika i norske sykehus. *Tidsskrift for Den norske legeforening* 2017;137(5):362-6.
42. Frei CR, Attridge RT, Mortensen EM, Restrepo MI, Yu Y, Oramasionwu CU, et al. Guideline-concordant antibiotic use and survival among patients with community-acquired pneumonia admitted to the intensive care unit. *Clinical Therapeutics* 2010;32(2):293-9.

43. Capelastegui A, España PP, Quintana JM, Gorordo I, Ortega M, Idoiaga I, et al. Improvement of process-of-care and outcomes after implementing a guideline for the management of community-acquired pneumonia: a controlled before-and-after design study. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2004;39(7):955.
44. Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, Boersma WG, Karalus N, Town GI, et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax* 2003;58(5):377-82.
45. Jain S, Self WH, Wunderink RG, Fakhran S, Balk R, Bramley AM, et al. Community-Acquired Pneumonia Requiring Hospitalization among U.S. Adults. *The New England journal of medicine* 2015;373(5):415-27.
46. Athlin S, Lidman C, Lundqvist A, Naucler P, Nilsson AC, Spindler C, et al. Management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults: updated Swedish guidelines 2017. *Infectious diseases (London, England)* 2018;50(4):247-72.
47. Torres A, Peetermans WE, Viegi G, Blasi F. Risk factors for community-acquired pneumonia in adults in Europe: a literature review. 2013;68(11):1057-65.
48. Nationella kvalitetsregistret för infektionssjukdomar. Rapport från Pneumoniregistret 2017. 2017.[lest 03.02.19]. Tilgjengelig fra: http://infektion.net/wp-content/uploads/2018/11/kvalreg_inf_2017_pneumoni.pdf
49. Lidman C, Burman LG, Lagergren A, Ortqvist A. Limited value of routine microbiological diagnostics in patients hospitalized for community-acquired pneumonia. *Scandinavian journal of infectious diseases* 2002;34(12):873-9.
50. Jokinen C, Heiskanen L, Juvonen H, Kallinen S, Karkola K, Korppi M, et al. Incidence of community-acquired pneumonia in the population of four municipalities in eastern Finland. *American journal of epidemiology* 1993;137(9):977-88.
51. Guest JF, Morris A. Community-acquired pneumonia: the annual cost to the National Health Service in the UK. *The European respiratory journal* 1997;10(7):1530-4.
52. Røysted W, Simonsen Ø, Jenkins A, Sarjomaa M, Svendsen MV, Ragnhildstveit E, et al. Aetiology and risk factors of community-acquired pneumonia in hospitalized patients in Norway. *Clinical Respiratory Journal* 2016;10(6):756-64.
53. Walden AP, Clarke GM, McKechnie S, Hutton P, Gordon AC, Rello J, et al. Patients with community acquired pneumonia admitted to European intensive care units: an epidemiological survey of the GenOSept cohort. *Crit Care* 2014;18(2):R58.
54. Lim WS, Baudouin SV, George RC, Hill AT, Jamieson C, Le Jeune I, et al. BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009. 2009;64(Suppl 3):iii1-iii55.
55. Mandell L, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett J, Campbell G, Dean NC, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2007. s. S27-S72.
56. Chalmers JD, Singanayagam A, Akram AR, Mandal P, Short PM, Choudhury G, et al. Severity assessment tools for predicting mortality in hospitalised patients with community-acquired pneumonia. Systematic review and meta-analysis. *Thorax* 2010;65(10):878-83.
57. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-

- 3) Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock. *JAMA* 2016;315(8):801-10.
58. Skrede S, Flaatten HK. Nye internasjonale sepsiskriterier vil påvirke hverdagen vår. 2016. [lest 05.02.19]. Tilgjengelig fra: <https://indremedisineren.no/2016/08/nye-internasjonale-sepsisdefinisioner-vil-pavirke-hverdagen-var/>
59. Ranzani OT, Prina E, Menendez R, Ceccato A, Cilloniz C, Mendez R, et al. New Sepsis Definition (Sepsis-3) and Community-acquired Pneumonia Mortality. A Validation and Clinical Decision-Making Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;196(10):1287-97.
60. Kolditz M, Scherag A, Rohde G, Ewig S, Welte T, Pletz M. Comparison of the qSOFA and CRB-65 for risk prediction in patients with community-acquired pneumonia. *Intensive care medicine* 2016;42(12):2108-10.
61. Holter JC, Muller F, Bjorang O, Samdal HH, Marthinsen JB, Jenum PA, et al. Etiology of community-acquired pneumonia and diagnostic yields of microbiological methods: a 3-year prospective study in Norway. *BMC Infect Dis* 2015;15:64.
62. Global Initiative of Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2018. [lest 10.04.19]. Tilgjengelig fra: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2017/11/GOLD-2018-v6.0-FINAL-revised-20-Nov_WMS.pdf
63. World Health Organization. Burden of COPD [lest 05.04.19]. Tilgjengelig fra: <https://www.who.int/respiratory/copd/burden/en/>
64. Gibson GJ, Loddenkemper R, Lundback B, Sibille Y. Respiratory health and disease in Europe: the new European Lung White Book. *The European respiratory journal* 2013;42(3):559-63.
65. Wilkinson TMA, Aris E, Bourne S, Clarke SC, Peeters M, Pascal TG, et al. A prospective, observational cohort study of the seasonal dynamics of airway pathogens in the aetiology of exacerbations in COPD. *Thorax* 2017;72(10):919-27.
66. Helsedirektoratet i samarbeid med Antibiotikaseteret for Primærmedisin. Eksaserbasjon av KOLS/kronisk bronkitt. 2016. [lest 07.04.19]. Tilgjengelig fra: <http://www.antibiotikaiallmennpraksis.no/index.php?action=showtopic&topic=qsIDUEWj>
67. Brubakk O, Walstad RA. Bruk og misbruk av antibakterielle midler ved kronisk bronkitt. *Tidsskrift for Den norske legeforening* 2003;123(10):1355-6.
68. Ram FS, Rodriguez-Roisin R, Granados-Navarrete A, Garcia-Aymerich J, Barnes NC. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *The Cochrane database of systematic reviews* 2006;(2):Cd004403.
69. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987;106(2):196-204.
70. Cochrane Effective Practice and Organisation of Care (EPOC). Interrupted time series (ITS) analyses. EPOC. Resources for review authors. 2017. [lest 20.04.19]. Tilgjengelig fra: <https://epoc.cochrane.org/resources/epoc-resources-review-authors>
71. Wagner AK, Soumerai SB, Zhang F, Ross-Degnan D. Segmented regression analysis of interrupted time series studies in medication use research. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics* 2002;27(4):299-309.

72. Høgli J, Garcia B, Svendsen K, Skogen V, Småbreke L. Adherence to guideline recommendations reduces risk of re-hospitalization of patients with Community-Acquired Pneumonia. 2015. (unpublished).
73. Dwyer R, Hedlund J, Henriques-Normark B, Kalin M. Improvement of CRB-65 as a prognostic tool in adult patients with community-acquired pneumonia. *BMJ open respiratory research* 2014;1(1):e000038-e.
74. Singanayagam A, Chalmers JD, Hill AT. Severity assessment in community-acquired pneumonia: a review. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians* 2009;102(6):379-88.
75. Loke YK, Kwok CS, Niruban A, Myint PK. Value of severity scales in predicting mortality from community-acquired pneumonia: systematic review and meta-analysis. *Thorax* 2010;65(10):884-90.
76. McNally M, Curtain J, O'Brien KK, Dimitrov BD, Fahey T. Validity of British Thoracic Society guidance (the CRB-65 rule) for predicting the severity of pneumonia in general practice: systematic review and meta-analysis. *The British journal of general practice : the journal of the Royal College of General Practitioners* 2010;60(579):e423-e33.
77. Rhedin S, Galanis I, Granath F, Ternhag A, Hedlund J, Spindler C, et al. Narrow-spectrum β -lactam monotherapy in hospital treatment of community-acquired pneumonia: a register-based cohort study. *Clinical Microbiology and Infection* 2017;23(4):247-52.
78. Barlow G, Nathwani D, Davey P. The CURB65 pneumonia severity score outperforms generic sepsis and early warning scores in predicting mortality in community-acquired pneumonia. *Thorax* 2007;62(3):253-9.
79. Danish Society of Respiratory Medicine. Pneumoni – initial undersøgelse og behandling.[opdatert 27.10.17; lest 03.04.19]. Tilgjengelig fra: <https://www.lungemedicin.dk/fagligt/71-pneumoni.html#figur3>
80. Postma DF, van Werkhoven CH, van Elden LJR, Thijsen SFT, Hoepelman AIM, Kluytmans JAJW, et al. Antibiotic Treatment Strategies for Community-Acquired Pneumonia in Adults. 2015;372(14):1312-23.
81. Lindemann PC, Haldorsen BC, Smith I, Sjursen H, Mylvaganam H. Aminoglykosider bør fortsatt brukes i empirisk sepsisbehandling. *Tidsskrift for den Norske Lægeforening* 2013;133(10):1054-5.
82. Leibovici L, Vidal L, Paul M. Aminoglycoside drugs in clinical practice: an evidence-based approach. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2009;63(2):246-51.
83. Rahal JJ, Urban C, Horn D, Freeman K, Segal-Maurer S, Maurer J, et al. Class restriction of cephalosporin use to control total cephalosporin resistance in nosocomial *Klebsiella*. *Jama* 1998;280(14):1233-7.
84. Hanberger H, Edlund C, Furebring M, C GG, Melhus A, Nilsson LE, et al. Rational use of aminoglycosides-review and recommendations by the Swedish Reference Group for Antibiotics (SRGA). *Scandinavian journal of infectious diseases* 2013;45(3):161-75.
85. Silva BN, Andriolo RB, Atallah AN, Salomao R. De-escalation of antimicrobial treatment for adults with sepsis, severe sepsis or septic shock. *The Cochrane database of systematic reviews* 2013;(3):Cd007934.

86. Schuts EC, Hulscher M, Mouton JW, Verduin CM, Stuart J, Overdiek H, et al. Current evidence on hospital antimicrobial stewardship objectives: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious diseases* 2016;16(7):847-56.
87. Referensgruppen för Antibiotikafrågor (RAF). Dosering av antibiotika: farmakokinetik och farmakodynamik. 2009.[lest 13.05.19]. Tilgjengelig fra: <https://www.sls.se/Global/RAF/Dokument/Kunskap/raf-rationaldokument-dosering-2009.pdf>
88. Lee CE, Zembower TR, Fotis MA, Postelnick MJ, Greenberger PA, Peterson LR, et al. The incidence of antimicrobial allergies in hospitalized patients: implications regarding prescribing patterns and emerging bacterial resistance. *Arch Intern Med* 2000;160(18):2819-22.
89. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Drug allergy: diagnosis and management. 2014.[lest 02.05.19]. Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg183/resources/drug-allergy-diagnosis-and-management-pdf-35109811022821>
90. Penicillin allergy-getting the label right. *Drug and therapeutics bulletin* 2017;55(3):33-6.
91. Trubiano J, Phillips E. Antimicrobial stewardship's new weapon? A review of antibiotic allergy and pathways to 'de-labeling'. *Current opinion in infectious diseases* 2013;26(6):526-37.
92. Berild D, Haug JB. Fornuftig bruk av antibiotika i sykehus. *Tidsskrift for Den norske legeförening* 2008;128(20):2335-9.
93. Thegerstrom J, Mansson V, Riesbeck K, Resman F. Benzylpenicillin versus wide-spectrum beta-lactam antibiotics as empirical treatment of *Haemophilus influenzae*-associated lower respiratory tract infections in adults; a retrospective propensity score-matched study. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases* : official publication of the European Society of Clinical Microbiology 2018;37(9):1761-75.
94. Mertz D, Koller M, Haller P, Lampert ML, Plagge H, Hug B, et al. Outcomes of early switching from intravenous to oral antibiotics on medical wards. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2009;64(1):188-99.
95. Béique L, Zvonar R. Addressing Concerns about Changing the Route of Antimicrobial Administration from Intravenous to Oral in Adult Inpatients. *The Canadian journal of hospital pharmacy* 2015;68(4):318-26.
96. Ramirez JA, Vargas S, Ritter GW, Brier ME, Wright A, Smith S, et al. Early switch from intravenous to oral antibiotics and early hospital discharge: a prospective observational study of 200 consecutive patients with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 1999;159(20):2449-54.
97. Oosterheert JJ, Bonten MJ, Schneider MM, Buskens E, Lammers JW, Hustinx WM, et al. Effectiveness of early switch from intravenous to oral antibiotics in severe community acquired pneumonia: multicentre randomised trial. *BMJ (Clinical research ed)* 2006;333(7580):1193.
98. Marras TK, Nopmaneejumruslers C, Chan CK. Efficacy of exclusively oral antibiotic therapy in patients hospitalized with nonsevere community-acquired pneumonia: a retrospective study and meta-analysis. *Am J Med* 2004;116(6):385-93.

99. Engel MF, Postma DF, Hulscher MEJL, Teding van Berkhout F, Emmelot-Vonk MH, Sankatsing S, et al. Barriers to an early switch from intravenous to oral antibiotic therapy in hospitalised patients with CAP. 2013;41(1):123-30.
100. Berrevoets MAH, Pot JHLW, Houterman AE, Dofferhoff ATSM, Nabuurs-Franssen MH, Fleuren HWHA, et al. An electronic trigger tool to optimise intravenous to oral antibiotic switch: a controlled, interrupted time series study. *Antimicrobial resistance and infection control* 2017;6:81.
101. Aliberti S, Blasi F, Tarsia AM, Zanaboni P, Gaito P, Peyrani S, et al. Duration of antibiotic therapy in hospitalised patients with community-acquired pneumonia. *European Respiratory Journal* 2010;36(1):128-34.
102. Tansarli GS, Mylonakis E. Systematic Review and Meta-analysis of the Efficacy of Short-Course Antibiotic Treatments for Community-Acquired Pneumonia in Adults. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2018;62(9).
103. Uranga Echeverría A. Duration of Antibiotic Treatment in Community-Acquired Pneumonia. *Archivos de Bronconeumología (English Edition)* 2015;51(12):613-4.
104. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Pneumonia: Diagnosis and Management of Community- and Hospital-Acquired Pneumonia in Adults. 2014. [lest 13.05.19]. Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg191/chapter/1-Recommendations>
105. Dimopoulos G, Matthaiou DK, Karageorgopoulos DE, Grammatikos AP, Athanassa Z, Falagas ME. Short- versus long-course antibacterial therapy for community-acquired pneumonia : a meta-analysis. *Drugs* 2008;68(13):1841-54.
106. Li JZ, Winston LG, Moore DH, Bent S. Efficacy of Short-Course Antibiotic Regimens for Community-Acquired Pneumonia: A Meta-analysis. *The American Journal of Medicine* 2007;120(9):783-90.
107. El Moussaoui R, de Borgie CA, van den Broek P, Hustinx WN, Bresser P, van den Berk GE, et al. Effectiveness of discontinuing antibiotic treatment after three days versus eight days in mild to moderate-severe community acquired pneumonia: randomised, double blind study. *BMJ (Clinical research ed)* 2006;332(7554):1355.
108. Dunbar LM, Wunderink RG, Habib MP, Smith LG, Tennenberg AM, Khashab MM, et al. High-dose, short-course levofloxacin for community-acquired pneumonia: a new treatment paradigm. *Clin Infect Dis* 2003;37(6):752-60.
109. Reissig A, Mempel C, Schumacher U, Copetti R, Gross F, Aliberti SJL. Microbiological Diagnosis and Antibiotic Therapy in Patients with Community-Acquired Pneumonia and Acute COPD Exacerbation in Daily Clinical Practice: Comparison to Current Guidelines. 2013;191(3):239-46.
110. El Moussaoui R, Roede BM, Speelman P, Bresser P, Prins JM, Bossuyt PM. Short-course antibiotic treatment in acute exacerbations of chronic bronchitis and COPD: a meta-analysis of double-blind studies. *Thorax* 2008;63(5):415-22.
111. Stolbrink M, Amiry J, Blakey JD. Does antibiotic treatment duration affect the outcomes of exacerbations of asthma and COPD? A systematic review. *Chronic respiratory disease* 2018;15(3):225-40.
112. Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet (London, England)* 2005;365(9459):579-87.

113. Avdic E, Cushinotto LA, Hughes AH, Hansen AR, Efird LE, Bartlett JG, et al. Impact of an antimicrobial stewardship intervention on shortening the duration of therapy for community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2012;54(11):1581-7.
114. Rice LB. The Maxwell Finland Lecture: for the duration-rational antibiotic administration in an era of antimicrobial resistance and clostridium difficile. *Clin Infect Dis* 2008;46(4):491-6.
115. Murray C, Shaw A, Lloyd M, Smith RP, Fardon TC, Schembri S, et al. A multidisciplinary intervention to reduce antibiotic duration in lower respiratory tract infections. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2014;69(2):515-8.
116. Lesprit P, de Pontfarcy A, Esposito-Farese M, Ferrand H, Mainardi JL, Lafaurie M, et al. Postprescription review improves in-hospital antibiotic use: a multicenter randomized controlled trial. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2015;21(2):180.e1-7.
117. Schuetz P, Briel M, Christ-Crain M, Stolz D, Bouadma L, Wolff M, et al. Procalcitonin to guide initiation and duration of antibiotic treatment in acute respiratory infections: an individual patient data meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2012;55(5):651-62.
118. Centers for Disease Control and Prevention. Core Elements of Hospital Antibiotic Stewardship Programs[lest 18.01.19]. Tilgjengelig fra: <https://www.cdc.gov/antibiotic-use/healthcare/implementation/core-elements.html>
119. Public Health England. Start Smart - Then Focus, Antimicrobial Stewardship Toolkit for English Hospitals. 2015.[lest 12.01.19]. Tilgjengelig fra: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/417032/Start_Smart_Then_Focus_FINAL.PDF
120. Pérut V, Gauzit R, Kernéis S, Canouï E, Chedhomme FX, Batista R, et al. Assessing the benefit of the 72-hour antibiotic therapy reassessment documentation. *Médecine et Maladies Infectieuses* 2018.
121. Helsetilsynet. Sepsis – ingen tid å miste. 2018.[lest 13.05.19]. Tilgjengelig fra: https://www.helsetilsynet.no/globalassets/opplastinger/publikasjoner/rapporter2018/helsetilsynetrapport1_2018.pdf
122. Helse Nord. Internrevisjonsrapport 09/2017. Antibiotikabruk i Helse Nord - oppsummering. 2017.[lest 13.05.19]. Tilgjengelig fra: <https://helse-nord.no/Documents/Styret/Internrevisjonen/Revisionsrapporter/2017-09%20Antibiotikabruk%20i%20Helse%20Nord.%20oppsummering.pdf>
123. World Health Organization. World Antibiotic Awareness Week[lest 21.01.19]. Tilgjengelig fra: <https://www.who.int/campaigns/world-antibiotic-awareness-week>
124. European Centre for Disease Prevention and Control. Den europeiske antibiotikadagen[lest 12.05.19]. Tilgjengelig fra: <https://antibiotic.ecdc.europa.eu/nb/om-dagen/ecdcs-rolle>
125. Den norske legeforening. Antibiotikaresistens krever nasjonal satsing og globale tiltak (1/2016). 2016.[lest 12.05.19]. Tilgjengelig fra: <https://legeforeningen.no/Emner/Andre-emner/Publikasjoner/policynotater/2016/Antibiotikaresistens-krever-nasjonal-satsing-og-globale-tiltak-12016/>

126. Nasjonal kompetansetjeneste for antibiotikabruk i spesialisthelsetjenesten (KAS). Audit med feedback [lest 11.11.18]. Tilgjengelig fra: <https://www.antibiotika.no/audit-med-feedback-3/>
127. Wu L, Ashton CM. Chart review. A need for reappraisal. *Evaluation & the health professions* 1997;20(2):146-63.
128. Vassar M, Holzmann M. The retrospective chart review: important methodological considerations. *Journal of educational evaluation for health professions* 2013;10:12-.
129. Huijts SM, van Werkhoven CH, Boersma WG, Buijs J, Buunk G, Compaijen CJ, et al. Guideline adherence for empirical treatment of pneumonia and patient outcome. *Treating pneumonia in the Netherlands*. 2013. s. 502-7.
130. Gasparrini A, Cummins S, Bernal JL. Interrupted time series regression for the evaluation of public health interventions: a tutorial. *International Journal of Epidemiology* 2016;46(1):348-55.
131. Penfold RB, Zhang F. Use of Interrupted Time Series Analysis in Evaluating Health Care Quality Improvements. *Academic Pediatrics* 2013;13(6, Supplement):S38-S44.

Vedlegg

Vedlegg 1 – Datainnsamlingskjema

Seksjon 1. GENERELLE OPPLYSNINGER

Del 1.1. Personen som registrerer		
Navn: <input type="checkbox"/> Birgitte Gladsø Tøndel		Dato:
Del 1.2. HF, sykehus, avdeling, post (navn)		
<input type="checkbox"/> Helse Nord Universitetssykehuset Nord-Norge, Tromsø	<input type="checkbox"/> Helse Nord Universitetssykehuset Nord-Norge, Harstad	<input type="checkbox"/> Helse Nord Universitetssykehuset Nord-Norge, Narvik
<input type="checkbox"/> Lungemedisinsk sengepost	<input type="checkbox"/> Medisinsk post A <input type="checkbox"/> Medisinsk post B	<input type="checkbox"/> Medisinsk-Kirurgisk post
<input type="checkbox"/> Opphold på intensivavdeling		

Seksjon 2. PASIENT

Del 2.1. Pasientdata		
Alder:	Pasient-nr:	Kjønn: <input type="checkbox"/> Mann <input type="checkbox"/> Kvinne
Innleggelsesmåned:	Lengde sykehusopphold:	Hjemmeboende <input type="checkbox"/> Sykehjemspasient <input type="checkbox"/>
Antibiotika gitt i primærhelsetjeneste: <input type="checkbox"/> Ja, po <input type="checkbox"/> Ja, iv <input type="checkbox"/> Nei Hvis iv, følgende antibiotika ble gitt:		
CRB-65-score:	Forvirring	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nei <input type="checkbox"/> IR/MD
Reg. i inntakstjournal: <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nei	Respirasjon \geq 30/min	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nei <input type="checkbox"/> IR/MD
Beregnet selv: <input type="checkbox"/>	SBT $<$ 90 mmHg eller DBT \leq 60 mmHg	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nei <input type="checkbox"/> IR/MD
	Alder \geq 65 år	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nei <input type="checkbox"/> IR/MD
SIRS-kriterier:	Feber $>$ 38°C eller $<$ 36°C	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nei <input type="checkbox"/> IR/MD
Reg. i inntakstjournal: <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nei	Puls $>$ 90	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nei <input type="checkbox"/> IR/MD
Beregnet selv: <input type="checkbox"/>	Respirasjon $>$ 20/min	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nei <input type="checkbox"/> IR/MD
	Hvite \geq 12 eller $<$ 4x 10 ⁹ /l	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nei <input type="checkbox"/> IR/MD
qSOFA-kriterier:	Endret mentalstatus	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nei <input type="checkbox"/> IR/MD
Reg. i inntakstjournal: <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nei	Respirasjon \geq 22/min	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nei <input type="checkbox"/> IR/MD
Beregnet selv: <input type="checkbox"/>	SBT \leq 100 mmHg	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nei <input type="checkbox"/> IR/MD
Allergier mot antibiotika? <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nei	Ja - beskriv:	
Innlagt på sykehus siste 30 dager <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nei	Reinlagt innen 30 dager etter utskrivning	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nei
Død under aktuell innleggelse <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nei	30-dagers mortalitet	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nei
Immunsupprimert <input type="checkbox"/>	KOLS <input type="checkbox"/>	Vekt:

Del 2.2. Indikasjon for antibiotikabehandling	
Diagnosekode uttrekk DIPS:	
Tentativ diagnose	Endelig diagnose
	<input type="checkbox"/> Samfunnservivet pneumoni <input type="checkbox"/> KOLS-eksaserbasjon

Del 2.3. Mikrobiologiske prøver/Labprøver/Andre undersøkelser		
Mikrobiologiske prøver tatt: <input type="checkbox"/> Ja, dato: <input type="checkbox"/> Nei		
Type prøve tatt	Funn	Resistenssvar*
<input type="checkbox"/> Blodkultur		
<input type="checkbox"/> Urin - dyrkning		
<input type="checkbox"/> Nasofarynks – PCR		
<input type="checkbox"/> Nasofarynks – dyrkning		
<input type="checkbox"/> Ekspektorat		
Annet	Funn	
<input type="checkbox"/> Pneumokokk-antigen i urin		
<input type="checkbox"/> Legionella-antigen i urin		
Labprøver	Funn	
Nyrefunksjon (GFR)		
CRP		
Leukocytter		
Andre undersøkelser	Funn	
Røntgen thorax	<input type="checkbox"/> Positiv <input type="checkbox"/> Negativ <input type="checkbox"/> Ikke tatt	

* S – Sensitiv, I – Intermediær, R – Resistent, AMP – ampicillin, BZP – benzylpenicillin, CefX – cefotaksim, CefU – cefuroksim, CIP – ciprofloksacin, DOK – doksisyklin, ERY – erytromycin, GM – gentamicin, KLM – klindamycin, MEC – mecillinam, MER – meropenem, OKS – oksacillin, T-S – trimetoprim-sulfametoksazol

Vedlegg 2 - Variabelliste

Tabell 6.1. Variabelliste med utvidet beskrivelse.

Variabel	Type	Utvidet beskrivelse
Kjønn	Kategorisk	Kvinne/mann.
Alder	Kontinuerlig	År.
Sykehjemsbeboer	Kategorisk	Ja/nei. Pasient med korttidsopphold på sykehjem ble registrert som sykehjemsbeboer. Omsorgsbolig ble regnet som hjemme.
Innlagt på sykehus siste 30 dager	Kategorisk	Ja/nei. Beregnet 30 dager fra dato for aktuell sykehusinnleggelse.
Utskrivelsesavdeling	Kategorisk	Lungemedisinsk avdeling UNN Tromsø, Medisinsk avdeling UNN Harstad, Medisinsk avdeling UNN Narvik
Opphold på intensivavdeling	Kategorisk	Ja/nei.
Komorbiditet	Kategorisk	Ja/nei. KOLS. Immunsuppresjon (glukokortikoider ≥ 20 mg prednisolon-ekvivalenter daglig > 14 dager, kjemoterapi i forbindelse med kreftbehandling siste 30 dager, hypogammaglobulinemi, HIV-positiv, nøytropeni eller immunsuppresjon som følge av organtransplantasjon).
Penicillin-allergi	Kategorisk	Ja/nei. Ja hvis registrert som penicillin-allergi i journal (uansett beskrivelse av allergisk reaksjon).
Infeksjonsdiagnose	Kategorisk	Ved både KOLS-eksaserbasjon og CAP som tentativ eller endelig diagnose, valgte vi å registrere det som CAP. Ved utskrivelse med koden J22 vurderte vi endelig diagnose ut i fra journalnotater/epikrise.
Alvorlighetsgrad* ved innleggelse: CRB-65-, qSOFA og SIRS-score	Kategorisk	Beregnet basert på opplysninger ved innkost. CRB-65 og qSOFA registrert som <i>missing</i> ved demens. Høyeste verdi registrert for respirasjonsfrekvens og temperatur ved verdi oppgitt som intervall, og laveste verdi for blodtrykk når oppgitt som intervall.
Antibiotika gitt i primærhelsetjeneste	Kategorisk	Ja/nei og iv/po. Behandling initiert i ambulanse er inkludert.
Antibiotikabehandling i sykehus	Kontinuerlig/ kategorisk	Start- og stoppdato, virkestoff, administrasjon, dose, doseringsintervall. Bytte av virkestoff. Total behandlingstid inkluderer eventuell resept ved utskrivelse. Ved behandlingstid på resept oppgitt i intervall, for eksempel 5-7 dager, ble lengste behandlingstid registrert. Pasienter som døde under sykehusoppholdet er tatt med i beregningene av behandlingstid. Lav- og høydose benzylpenicillin; hhv 1,2g (x4) og 3g (x4).
Revurdering av antibiotikabehandling innen 48-72 timer	Kategorisk	Ja/nei. Ja hvis det innen 48-72 timer etter behandlingstid var <i>dokumentert vurdering</i> av antibakterielt spekter, seponering, overgang iv til po administrasjon, eller vurdering av behandlingstid. Nei hvis kun skrevet «fortsetter antibiotikabehandling» eller «pasienten står på iv penicillin». Ikke skilt mellom revurdering dokumentert i journalnotat eller epikrise. Kun registrert for pasienter med ≥ 2 dagers sykehusopphold og antibiotikabehandling.
Begrunnelse for empirisk valg av cefalosporin	Kategorisk	Penicillinallergi/ønske om bred dekning/immunsuppresjon/nyrefunksjon/annet.
Mikrobiologiske prøver og funn	Kategorisk	Type prøve: blodkultur, urindyrkning, nasofarynks, ekspektorat, pneumokokk- og legionellaantigen i urin. Ikke registrert hvor mange prøver tatt av samme prøvemateriale ved samme innleggelse. Prøvesvar: positiv/negativ. Svar formulert med «forurensning sannsynlig» eller «vanlig flora øvre luftveier» registrert som negative.
Røntgen thorax	Kategorisk	Positivt/negativt funn. Positivt funn ved svarformuleringer «sannsynlige/mulige infiltrat» ble registrert som positive, og negativt svar ved svarformuleringer som «ingen sikre infiltrat».
Lengde sykehusopphold	Kontinuerlig	Dager. Beregnet ut i fra innleggelses- og utskrivelsesdato. Pasienter som døde under oppholdet er tatt med i beregningene.
30- dagers reinnleggelse	Kategorisk	Ja/nei. Ikke-planlagt reinnleggelse, uansett årsak, som inntreffer ≤ 30 dager etter utskrivelsesdato. Registrert som <i>missing</i> hvis pasienten døde under sykehusoppholdet.
30-dagers mortalitet	Kategorisk	Ja/nei. Dødsfall, uansett årsak, som inntreffer innen ≤ 30 dager etter dato for sykehusinnleggelse.

*Gjelder for pasienter med CAP. Forkortelser: KOLS; Kronisk obstruktiv lungesykdom. CAP; Community-Acquired Pneumonia. CRB-65; Confusion, Respiratory rate, Blood pressure, age 65. qSOFA; quick Sepsis-related Organ Failure Assessment. SIRS; Systemisk inflammatorisk respons-syndrom. iv; intravenøs. po; peroral. UNN; Universitetssykehuset Nord-Norge.

Vedlegg 3 – Godkjenning fra personvernombud



UNIVERSITETSSYKEHUSET NORD-NORGE
DAVVI-NORGGÁ UNIVERSITEHTABUOHCCVEIŠSU



June Utnes Høgli
Avdeling for mikrobiologi og smittevern

Deres ref.: Vår ref.: Saksbehandler/dir.tlf.: Dato:
2018/4942 2018/4942 Kristin Andersen/77626506 11.9.2018

ANBEFALING – BEHANDLING AV PERSONOPPLYSNINGER

Det vises til Meldeskjema for forsknings- og kvalitetsprosjekt og annen aktivitet som medfører behandling av personopplysninger mottatt 17.8.2018

Meldingen gjelder prosjektet:

Nr. 02114
Navn på prosjektet: Antibiotikaforskriving ved samfunnservivet pneumoni og KOLS forverring ved UNN i 2017

Kvalitetsprosjektet er et *studentprosjekt* hvor Universitetssykehuset Nord-Norge HF er dataansvarlig. Prosjektet er ikke samtykkebasert.

Formål: «Hensikten med studien er å undersøke om antibiotikaforskriving er i samsvar med nasjonale retningslinjer hos pasienter utskrevet med samfunnservivet pneumoni og KOLS forverring ved utvalgte medisinske avdelinger ved UNN Harstad, Narvik og Tromsø i 2017. Vi vil 1) undersøke mikrobiologisk diagnostikk, empirisk valg av antibiotika, dose og intravenøs- og total behandlingstid ved de utvalgte medisinske avdelingene, og 2) undersøke om det er ulikt forskrivningsmønster mellom de utvalgte medisinske avdelingene.»

Personvernombudet (PVO) har vurdert prosjektet, og finner at behandlingen av personopplysningene vil være regulert av § 6 i Helseregisterloven, jf. Pasientjournalloven § 6, og hjemlet etter Helsepersonelloven § 26.

Manglende samtykke er begrunnet med at *«antibiotikastyringsprogram). Innhentning av samtykke kan potensielt påvirke resultatet og dermed svekke kvalitetssikringsprosjektet av følgende grunner; noen pasienter vil være død, kan være vanskelig å retrospektivt komme i kontakt med pasientene (som igjen kan gi seleksjonsskjevhet) og det er et tidsbegrenset prosjekt.»*

PVO forutsetter at prosjektet gjennomføres i tråd med de opplysningene som er gitt, samt i henhold til Personopplysningsloven og Helseregisterloven med forskrifter. Videre forutsettes det at data anonymiseres etter prosjektavslutning ved at kodelista slettes.

Postadresse:
UNN HF
9038 TROMSØ

Personvernombudet
Avdeling: Kvalitets- og utviklingscenteret
Besøksadr.: G-fløya (PET-senteret) 10. et.

Telefon: 77 62 60 00
Internett: www.unn.no
E-post: personvernombudet@unn.no

PVO har på bakgrunn av tilsendte meldeskjema med vedlegg registrert prosjektet og opprettet et eget område (mappe) på \\hn.helsenord.no\UNN-avdelinger\felles.avd\forskning (O:) med navn 02114 hvor all data i forbindelse med prosjektet skal lagres.

I tillegg er det opprettet et område på \\hn.helsenord.no\UNN-avdelinger\felles.avd\forskning\key med navn 02114N hvor nøkkelfil skal oppbevares. Tilgang til dette området er begrenset til kun å omfatte prosjektleder og den/de som prosjektleder oppgir. PVO vil ha tilgang til området.

PVO gjør oppmerksom på at dersom registeret (data lagret på O:) skal brukes til annet formål enn det som er nevnt i meldingen, må dette meldes særskilt.

PVO skal ha melding når registeret er slettet. PVO skal ha melding hvert 3. år inntil registeret er slettet.

Med hjemmel i Personopplysningsloven § 9, jf. Personvernforordningens artikkel 39, anbefaler PVO at behandlingen kan iverksettes.

Med vennlig hilsen

UNIVERSITETSSYKEHUSET NORD-NORGE HF

For Personvernombudet

Kristin Andersen

Kopi: Klinikksjef Markus Rumpsfeld