

Melliane Muteba Olsen

Sepsistilsyn og kvalitetsforbedringsarbeid på akuttmottaket ved Sykehuset Levanger: Variasjon i trender - antibiotikabruk, antall blodkulturer og resistensutvikling

Masteroppgave i Helsevitenskap

Veileder: Lise Tuset Gustad

Juni 2020

Melliane Muteba Olsen

Sepsistilsyn og kvalitetsforbedringsarbeid på akuttmottaket ved Sykehuset Levanger: Variasjon i trender - antibiotikabruk, antall blodkulturer og resistensutvikling

Masteroppgave i Helsevitenskap
Veileder: Lise Tuset Gustad
Juni 2020

Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet
Fakultet for medisin og helsevitenskap
Institutt for samfunnsmedisin og sykepleie



Kunnskap for en bedre verden

Sammendrag

Bakgrunn: Sepsis er en alvorlig infeksjon som forårsaker 12% av alle dødsfall i norske sykehus. Sepsis skyldes at mikroorganismer kommer over i blodbanen og utløser en overdreven immunreaksjon. Dette kan gi organsvikt. Internasjonale og nasjonale retningslinjer for antibiotikabruk i sykehus anbefaler at antibiotikabehandling gis innen en time ved mistanke om sepsis. Helsetilsynet har gjennomført landsomfattende tilsyn, «Sepsis - ingen tid å miste» på somatiske akuttmottak, og Sykehuset Levanger fikk avvik på blant annet tid til antibiotikagiving til septiske pasienter. Det overordnede målet med denne masterstudien var å beskrive variasjon over tid i antibiotikaforsyninger, blodkulturer og resistensutvikling i etterkant av tilsyn og deltakelse i læringsnettverk for tidlig oppdagelse og behandling av sepsis ved Sykehuset levanger. Masterprosjektet hadde som delmål å beskrive: (1) forsyning av intravenøs antibiotika som brukes ved sepsisbehandling per infeksjonspasient innlagt i akuttmottaket ved Sykehuset Levanger, herunder andel av smalspektret og bredspektret antibiotika, (2) antall og andel blodkulturer tatt på innlagte infeksjonspasienter ved Sykehuset Levanger og (3) utvikling av resistens på Sykehuset Levanger for de antibiotikatyperne som brukes i sepsisbehandling.

Metode: Det ble gjennomført retrospektiv og deskriptiv analyse av data fra tidsperiode 01.09.2015-31.12.2018. Data ble hentet fra akutt databasen (pasienter innlagt med kontaktårsak alvorlig infeksjon), Sykehusapoteket (antibiotikaforsyning) og mikrobiologisk laboratorium (blodkulturer).

Resultat: Det ble registrert totalt 4404 pasientinnleggelse med kontaktårsak alvorlig infeksjon og pasienttallet holdt seg stabilt i perioden. Forsyningen av antibiotika økte med 113% fra første tilsynsperiode til fjerde tilsynsperiode. Blodkulturer tatt i observasjonsperioden økte med 24%, mens andelen positive blodkulturer holdt seg stabilt på 3.9%. Resistensutvikling mot de ulike typer antibiotika var stabilt.

Konklusjon: Antibiotikaforsyningen til akuttmottaket økte, og økningen kunne ikke forklare med økning i pasientinnleggelse. Antall blodkulturer tatt var også stigende uten at dette økte andel positive blodkulturer. Selv om resistensen var stabil, kan resultatene samlet tyde på behov for en gjennomgang av om antibiotika ble gitt på riktige pasienter. En slik fremtidig studie kan være grunnlag for å utarbeide forslag for å optimalisere bruk av antibiotika i akuttmottak.

Summary

Introduction: Sepsis is a serious infection that accounts for 12% of all of hospital mortality in Norway. Sepsis occurs when microorganisms enter the bloodstream and trigger an immune response as a defense mechanism. This may cause organ failure. The international and national Guidelines for the use of antibiotics in the hospitals recommend administration of antibiotics within one hour if sepsis is suspected. The National Board of Health (Helsetilsynet) carried out a nationwide inspection "Sepsis – no time to lose" at somatic Emergency Departments, and Levanger Hospital had deviations from procedure, including too long time from identification of sepsis to administration of antibiotics. The overall objective of this master study was to describe the variation over time in the supply of antibiotics, blood cultures and resistance development following the inspection and participation in learning program for early detection and treatment of sepsis at Levanger Hospital. This master study has the aims to describe: (1) supply of intravenous antibiotics that is used in the sepsis treatment per infection patient admitted to the Emergency Department at Levanger Hospital, including the proportion of narrow-spectrum and broad-spectrum antibiotics, (2) the amount and proportion of blood cultures taken on the hospitalized patients at Levanger Hospital and (3) The development of resistance at Levanger Hospital for the antibiotic types recommended in sepsis treatment.

Method: Retrospective and descriptive analysis of data from period 01.09.2015-31.12.2018. Data were obtained from the Emergency Department (Patient with severe infection), the Hospital pharmacy (antibiotic supply) and microbiological laboratory (blood cultures).

Result: 4404 patients with severe infections were recorded. The supply of antibiotics increased by 113% from the first period of inspection to the fourth period. The blood culture taken during the observation period increased by 24%. Resistance to the various types of antibiotics has been stable.

Conclusion: The antibiotic supply to the Emergency Department increased, and the increase could not be explained by the increase in patient admissions. The number of blood culture taken was also increasing without the proportion of positive blood cultures increased. Although the resistance was stable, the overall results may indicate a need for a review of whether antibiotics were given to the right patient. Such a future study may be the basis for making suggestion on how to optimize the use of antibiotics in the Emergency Department.

Forord

Denne studien er utført ved Sykehuset Levanger og data er hentet inn gjennom et godt samarbeid med flere avdelinger.

Først av alt vil jeg takke min veileder Lise Tuset Gustad som har gjort alt for å hjelpe meg med å fullføre oppgaven. Jeg takker også min biveileder Kari Hanne Gjeilo som også har vært en viktig bidragsyter. Dere begge har virkelig stått på for å gi meg den gode veiledningen jeg trengte. Lise, Kari Hanne, Hege Selnes Haugdahl og Bodil Landstad, jeg setter pris på deres tålmodighet med å lese kritisk hvert kapittel om og om igjen og gi meg verdifulle tilbakemeldinger på min oppgave. Deres engasjement og veiledning har vært til stor hjelp.

Jeg vil takke Hege og Bodil for deres ekstraordinære støtte i denne reisen. Dere har hjulpet meg til å få tro på at dette prosjektet var mulig å gjennomføre. Deres støtte motiverte meg i vanskelige stunder. Hege, du har vært en motivator og en god venn gjennom denne reisen. Du motiverte meg i tider med fortvilelse, ledet meg i tider da jeg var forvirret og veiledet meg gjennom denne kaotiske tida.

Takk til Erik Solligård og Arne Mehl for idéer til prosjektet og takk til Anne Midtbust, Snorre Myrvik og Fred Robert Ingvaldsen for forberedelse av datainnsamling.

Til slutt vil jeg takke min familie for ubeskrivelig tålmodighet, forståelse og støtte. Spesielt takk til min mann Nils-Petter og mine to barn Thomas og Kristoffer som også har gjort det mulig for meg å fullføre mastergraden.

Innhold

1.0 INNLEDNING	11
1.1 Sepsis	11
1.1.1 Utvikling av sepsisdefinisjonen.....	12
1.2 Medikamentell behandling av sepsis, mikrobiologiske prøver og resistensutvikling	13
1.3 Tilsyn og kvalitetsforbedring	15
1.3.1 Klinisk nytte av forbedringsarbeid i helseorganisasjoner.....	15
1.3.2 Nasjonalt forbedringsarbeid ved identifisering og behandling av sepsis.....	16
1.3.3 Bakgrunn for masterprosjekt	17
2.0 MATERIALE OG METODE	18
2.1 Studiedesign	18
2.1.1 Helsetilsynets «sepsis ingen tid å miste» på et lokalt sykehus	18
2.1.2 Forbedringsarbeid ved akuttmottaket sykehuset Levanger	20
2.2 Datainnsamling.....	20
2.2.1 Akuttdatabasen	21
2.2.2 Sykehusapoteket	21
2.2.3 Mikrobiologisk Laboratorium	22
2.3 Variabler og statistikk.....	23
2.4 Etikk	24
3.0 RESULTAT.....	26
3.1 Innleggelser, antibiotikaforsyning og blodkultur.	26
3.2 Antibiotikaforsyning og innleggelse, sammenligning av tilsynsperiode 1 og 4.....	27
3.2.1 Variasjon i mengde av utlevert antibiotika	29
3.3 Forholdet mellom blodkultur tatt og positive blodkulturer i ulike tilsynsperioder	30
3.3.1 Variasjon i resistensutvikling mot antibiotika i observasjonsperioden.....	31
4.0 DISKUSJON.....	33
4.1 Antibiotikabehandling innen en time.....	33
4.2 Blodkulturer.....	34
4.3 Resistensutvikling i studieperiode.....	34
4.4 Tilsyn og kvalitetsforbedringsarbeid	36
4.5 Metoderefleksjon.....	36
KONKLUSJON	37

1.0 INNLEDNING

Sepsis er en alvorlig infeksjon som gjør pasienter svært syke (Abraham & Singer, 2007; Staitieh & Martin, 2017). På verdensbasis ble det anslått 48,9 millioner registrerte sepsistilfeller, og 11 millioner dødsfall ble rapportert relatert til sepsis i 2017 (Rudd et al., 2020). Sepsis er en av de vanligste dødsårsakene på norske sykehus og står for 12% av alle sykehusdødsfall (Knoop, Skrede, Langeland, & Flaatten, 2017). Antallet episoder med sepsis øker, samtidig er det reduksjon i årlig dødelighet knyttet til sepsis i den norske befolkningen (Mehl, Asvold, Kummel, et al., 2017). Denne reduksjon kan forklares ved at det har vært en økning i kunnskapen hos helsepersonell når det gjelder tidlig identifisering, oppfølging og behandling av sepsis i sykehus (Torsvik et al., 2016).

1.1 Sepsis

I norsk dagligtale brukes begrepet blodforgiftning eller bakteriem i fordi sepsis oppstår når bakterier, sopp eller virus kommer over i blodbanen og kroppens immunforsvar overreagerer (Myrvang, 2018; Pasientsikkerhetsprogrammet, 2017). Kroppens overdrevne immunreaksjon kan gi skade på flere av kroppens organer slik at funksjonen til disse organene svikter (Abraham & Singer, 2007; Wiersinga, Leopold, Cranendonk, & van der Poll, 2014). Sepsis skal dermed mistenkes dersom en person med bekreftet eller mistenkt infeksjon får tegn til svikt i ett eller flere organer. Organsvikt kan observeres av helsepersonell ved å vurdere blodprøver og måle utvikling av vitale tegn som for eksempel respirasjonsfrekvens, temperatur og puls (Angus & van der Poll, 2013; Rhodes et al., 2017; Seymour et al., 2016). Ved leversvikt kan man se gulsott eller økt bilirubin, nyresvikt gir nedsatt urinproduksjon og/eller forhøyet kreatinin. Sirkulasjonssvikt gir nedsatt blodtrykk, høy puls eller forhøyet laktat og respirasjonssvikt gir rask pustefrekvens og lav oksygenmetning. Påvirket nevrologi kan gi akutt nedsatt kognitiv funksjon som kan vise seg som akutt desorientering eller forvirring, og hematologisk svikt gir seg utslag i lave trombocytter. Metabolsk svikt observeres ved å ta blodgass, og denne viser da økt laktat (Angus & van der Poll, 2013; Singer et al., 2016). Man sier derfor ofte at sepsis er et syndrom som kan gi et uspesifikt sykdomsbilde og kan være utfordrende å diagnostisere. Sepsis er en klinisk diagnose, og akutt infeksjon eller nyoppstått organsvikt uten annen årsak skal trigge mistanke om sepsis. Ofte må behandling for sepsis settes i gang ved mistanke om at alvorlig sykdom er forårsaket av infeksjon, da mange pasienter ikke har bekreftet infeksjon ved oppstart av behandling (Rudd et al., 2020). De fleste sepsistilfeller oppstår hos pasienter før sykehusinnleggelse og flere av disse pasientene blir innlagt via akuttmottaket (Page, Donnelly, & Wang, 2015; Wallgren, Bohm, & Kurland, 2017). Disse pasientene kan ha et bredt spekter av symptomer, og det kan være utfordrende å stille diagnosen sepsis (Morr, Lukasz, Rubig, Pavenstadt, & Kumpers, 2017). Derfor starter man med antibiotikabehandling i akuttmottaket til pasienter som har en mistenkt infeksjon før definitiv diagnose kan stilles (van der Velden et al., 2012). Dette stiller store krav til kompetanse hos helsepersonell i akuttmottak som skal identifisere sepsis (Marik, 2014; Vincent, 2017).

Sepsis kan oppstå som følge av de fleste infeksjoner. Lungebetennelse, urinveisinfeksjoner, gastrointestinale infeksjoner og hudinfeksjoner er de mest vanlige årsakene til sepsis (Novosad et al., 2016). Blant disse er bakterielle infeksjoner fra lunge vanligst (Furberg & Simonsen, 2019). *Escherichia coli*, *Streptokokk Pneumoniae*, *Stafylokokk aureus* og *Klebsiella* er blant mikrobene som oftest forårsaker sepsis (Mehl, Asvold, Lydersen, et al., 2017; Novosad et al., 2016).

Forløpet av sepsis er avhengig av flere forhold, blant annet tidlig behandling med antibiotika, type mikroorganisme, omfanget av infeksjonen, hvor infeksjonen sitter, hvor sterkt individets immunforsvar er og pasientens kjønn (Fleischmann et al., 2016; Singer et al., 2016). Sepsis kan være ekstra uheldig for pasienter med en eller flere kroniske sykdommer (som for eksempel diabetes), hos eldre som er over 65 år eller for pasienter som er immunsupprimerte (Staitieh & Martin, 2017).

1.1.1 Utvikling av sepsisdefinisjonen

I forsøk på å hjelpe klinikere til bedre å diagnostisere sepsis tidlig har internasjonale konsensusgrupper siden 1989 utviklet definisjoner og lister på symptomer som skal reflektere klinisk erfaring med sepsis (Levy et al., 2003). Definisjonene og lister på symptomer har utviklet seg etter hvert som mer kunnskap og erfaring har blitt tilegnet på dette feltet. Begrepet sepsissyndrom ble introdusert for første gang i 1989 av Bone i hans analyse av «Methylprednisolone Severe Sepsis Study Group». Her ble sepsis definert som «systemisk respons på mistenkt eller dokumentert infeksjon med minst en organsvikt» (Bone et al., 1992). I 1991 var det organisert en internasjonal konsensuskonferanse for første gang for å diskutere sepsis (Sepsis-1). Sepsis-1 konkluderte med at sepsis var et syndrom som følge av infeksjon, som trigget utvikling av minst to tegn til systemisk inflammatorisk responsyndrom (SIRS). SIRS tegnene er:

- *Temperatur > 38 eller < 36°C*
- *Hjertefrekvens > 90 slag per minutt*
- *Respirasjonsfrekvens > 20 per minutt*
- *Antall leukocytter i blod > 12 x 10⁹ /l eller < 4 x 10⁹ /l*

Videre definerte Sepsis-1 alvorlig sepsis som organsvikt som en følge av sepsis, og septisk sjokk ble definert som en organsvikt som ikke ble bedre etter væsketilførsel (Bone et al., 1992; Levy et al., 2003).

SIRS kriteriene ble hyppig tatt i bruk både i kliniske settinger og forskningsprotokoller. Men det viste seg at Sepsis-1 definisjonen hadde noen begrensninger. Begrensningene gikk ut på at SIRS kriteriene også kunne være tilstede hos mange innlagte pasienter som aldri utviklet infeksjon, det manglet evidensbasert kunnskap som støttet definisjonen og det manglet en liste av diagnostiske kriterier (Levy et al., 2003).

Under revisjonen i 2001 (Sepsis-2) var det derfor et ønske om å få mer fokus på "tegn og symptomer på sepsis" i tillegg til SIRS kriteriene. Dette kunne hjelpe klinikere med å sette inn tiltak på et tidlig tidspunkt fordi diagnostiske undersøkelser kunne gi en pekepinn på organsvikt i lever, nyrer, sirkulasjon, respirasjon, nevrologi og hematologisk funksjon på et tidlig stadium. Definisjonen av alvorlig sepsis og septisk sjokk ble stående uendret i Sepsis-2. Det var kun sepsiskriteriene som ble revidert (Levy et al., 2003).

Den tredje internasjonale definisjonen (Sepsis-3) fra 2016 forkastet SIRS kriteriene og fokuserte på infeksjon og organsvikt. Sepsis-3 definerer sepsis som «en tilstand som kjennetegnes ved livstruende organsvikt som følge av dysregulert vertsrespons mot infeksjon». Overaktivert immunsystem gir skader på egne organsystemer. Sepsis-3 gikk bort fra terminologien alvorlig sepsis da kravet til organsvikt i den nye definisjonen innebærer at alle tilfeller av sepsis er alvorlig. Septisk sjokk ble i Sepsis-3 definert som sepsisindusert hypotensjon (lavt blodtrykk) som er vedvarende på tross av administrasjon av blodtrykkshevede medisiner (vasopressor) og metabolsk svikt til tross for tilstrekkelig væsketilførsel. Pasienter med septisk sjokk har > 40% sykehusmortalitet

(Singer et al., 2016). Sepsis-3 anbefalte å bruke Quick Sequential Organ Failure Assessment (qSOFA) i klinisk setting for å identifisere sepsispasienter i stor risiko for død og dermed plukke ut de som trengte rask behandling.

qSOFA kriteriene er:

- *Respirasjonsfrekvens ≥ 22 per minutt*
- *Mental status Glasgow Coma Scale score < 15*
- *Systolisk blodtrykk ≤ 100 mm Hg*

qSOFA scoresum varierer fra 0 til 3. Hvis en pasient har qSOFA score på null ved innleggelse, antas det at pasienten ikke har organsvikt, men en økning i qSOFA score på 2 poeng eller mer er assosiert med en sykehusmortalitet på mer enn 10% hos pasienter med mistanke om infeksjoner (Singer et al., 2016; Skrede & Flaatten, 2016). Alle disse definisjonene er ment som hjelp i diagnostiseringen av sepsis, men har aldri vært ment å erstatte klinikerens vurdering av den enkelte pasient sin sykdomstilstand (Vincent, Martin, & Levy, 2016). Slike definisjoner løser heller ikke den virkelige utfordringen med sepsis; Hvordan skal man sørge for tidlig å identifisere pasientene med mistenkt infeksjon som har organsvikt og som dermed trenger umiddelbar behandling (Vincent, 2017).

1.2 Medikamentell behandling av sepsis, mikrobiologiske prøver og resistensutvikling

Ifølge Surviving Sepsis Campaign (SSC) sine internasjonale retningslinjer for sepsisbehandling (Surviving Sepsis Campaign: Internasjonal Guideline for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016;) og Nasjonal faglig retningslinje for antibiotikabruk i sykehus (Helsedirektoratet, 2019c; Rhodes et al., 2017), skal intravenøs antibiotikabehandling igangsettes ut fra klinisk mistanke om sepsis. Det er viktig å gis innen en time fra mistenkt eller bekreftet sepsis for å berge pasientens liv og bevare organfunksjon. Før antibiotika administreres er det nødvendig å sikre seg mikrobiologiske dyrkningsprøver slik som blodkultur, ekspektoratsprøver, urinprøver eller sårsekret for å finne infeksjonsfokus. Prøvetaking skal likevel ikke gi vesentlig forsinkelse for oppstart av antibiotika (Helsedirektoratet, 2019c; Rhodes et al., 2017). Ettersom det tar mellom 48 til 72 timer å få svar på mikrobiologiske prøver må oppstart av antibiotika ta utgangspunkt i systematisk undersøkelse og sykehistorie hos pasienten for å dekke sannsynlige mikrober (Rhodes et al., 2017). Den internasjonale sepsiskampanjen SSC anbefalte i 2016 å gi empirisk bredspektret antibiotika med ett eller flere antimikrobielle midler til pasienter hvor det mistenkes sepsis (Rhodes et al., 2017).

Mikrobiologisk blodkultur er en viktig komponent i diagnostisering for antibiotikabehandling (Coburn, Morris, Tomlinson, & Detsky, 2012), og derfor blir blodkultur rutinemessige tatt på pasienter med høy risiko for å utvikle bakteriemi (Laukemann et al., 2015; Linsenmeyer et al., 2016; Shapiro, Wolfe, Wright, Moore, & Bates, 2008). Blodkulturen bør tas før man gir antibiotika ettersom antibiotikabehandling minsker sjansen for å få oppvekst av bakterier (Rhodes et al., 2017). Dersom dyrkning av blodkulturen viser tilstedeværelse av mikrober i blodet, er blodkulturen positiv eller at pasienten har bakteriemi under forutsetning av at blodkulturen ikke viser tegn til å være kontaminert med hudbakterier (falsk positiv) (Bates, Goldman, & Lee, 1991). Til tross for korrekt prøvetaking er mikrobiologiske prøver lite sensitive, det vil si at mange pasienter som har sann sepsis ikke får positiv blodkultur (Kirn & Weinstein, 2013). Studier har vist at det kun er 60-75% sannsynlighet for bakteriers oppvekst i blodkultur ved sepsis, selv når man har en sann sepsis (Nygård et al., 2014). Dersom 5-10% av alle blodkulturer

som er tatt er positive, så indikerer dette at man tar prøver på den riktige populasjonen (Coburn et al., 2012). Dersom under 5% av alle blodkulturer er negative tilsier dette at man tar for mange blodkulturer (Laukemann et al., 2015; Shapiro et al., 2008). Å ta flere blodkulturprøver enn nødvendig, gir unødvendig høye kostnader, merarbeid for helsepersonell og utsetter pasienten for unødvendige stikk (Bates et al., 1991).

Ettersom det stort sett er bakterier som forårsaker sepsis har tidlig antibiotikabehandling vært en viktig del av «surviving sepsis campaign» siden 2003 (Dellinger et al., 2004; Dellinger et al., 2013; Rhodes et al., 2017). Antibiotika skal gis til alle pasienter med alvorlige infeksjoner og bekreftet eller mistenkt sepsis, men riktig bruk av antibiotika er viktig (Tamma, Avdic, Li, Dzintars, & Cosgrove, 2017). Det anbefales å starte med bredspektret antibiotika for infeksjon med ukjent mikrobe i sepsisbehandling for å dekke hele spektret av sannsynlige mikroorganismer. For å begrense utvikling av resistens er det viktig å skifte til smalspektret antibiotika eller seponere antibiotika så snart det foreligger mikrobiologiske svar eller at diagnostikk tyder på ikke-bakteriell årsak til organsvikt (Blomberg & Skrede, 2016; Helsedirektoratet, 2019a; Lee & Kim, 2016). Grunnen til at det er viktig å smalne inn eller seponere tidlig er at bredspektret antibiotika som Ciprofloksacin, Tazocin, Cefotaksim, Meropenem og Karbapenemer er assosierte med resistensutvikling (Canton & Morosini, 2011). Antibiotikabehandling skal helst rettes mot identifisert infeksjonsfokus for å unngå utvikling av antibiotikaresistens (Mehl, Asvold, Kummel, et al., 2017). Derfor anbefalte «Early goal directed therapy» i 2001 at sykehus startet med intravenøs antibiotika til pasienter med bekreftet eller mistenkt sepsis innen 6 timer, noe som ga tid til å finne infeksjonsfokus (Rivers et al., 2001). Men hver time med forsinkelse i antibiotikaterapi har blitt knyttet til økt dødelighet for septiske pasienter (Ferrer et al., 2014; Seymour et al., 2017; Whiles, Deis, & Simpson, 2017). Antibiotika er nå anbefalt gitt innen 1 time etter mistenkt eller bekreftet sepsis (Helsetilsynet, 2018; Rhodes et al., 2017; Singer et al., 2016). Selv om antibiotika innen en time bare har vist å gi økt overlevelse for sepsispasienter med lavt blodtrykk (Kumar et al., 2006; Seymour et al., 2017), og administrering av antibiotika innen to til tre timer er vist å gi samme overlevelse sammenlignet med om antibiotika er gitt innen en time (Husabø et al., 2020). Dette kan skyldes at det er krevende både å identifisere organsvikt, infeksjon som årsak til organsvikt samt å identifisere infeksjonsfokus innen 1 time. En klinisk studie har vist at det er lett å gi feil diagnose, 13% av alle pasienter som ble diagnostisert med sepsis og innlagt på intensiv hadde ikke infeksjon som årsak til organsvikt og for ytterligere 30% av pasientene var det usikkert om infeksjon var årsak til organsvikt (Klein Klouwenberg et al., 2015). Denne uriktige diagnosen viste å gi høyere mortalitet (Husabø et al., 2020).

Antibiotikaresistens er klinisk definert som at en bakteriestamme tolererer en antibiotikakonsentrasjon som er høyere enn det som er oppnåelig på infeksjonsstedet, og antibiotikaresistens medfører stor risiko for behandlingssvikt. Resistensbestemmelser gjøres i laboratoriet og gir en indikasjon på om bakterien er «sensitiv» (følsom), intermediært (moderat) sensitiv eller resistent overfor ulike antibiotika (Helsedirektoratet, 2008). Det er en sammenheng mellom antibiotikaforbruk og utvikling av bakterieresistens (Bell, Schellevis, Stobberingh, Goossens, & Pringle, 2014). Riktig bruk av bredspektrede antibiotika er viktig for å unngå resistensutvikling (Fulcher, Fulcher, & Soto, 2009), da disse i særlig grad bidrar til spredning av antibiotikaresistente bakterier i sykehus. Den nasjonale strategien «Handlingsplan mot antibiotikaresistens i helsetjenesten» har som mål at bruken av bredspektrede antibiotika i sykehus skal reduseres med 30% innen 2020 sammenlignet med forbruket i 2012 (Regjeringen, 2016). Det kan være vanskelig å finne balansen mellom effektiv behandling av

sepsispasienter med bredspekret antibiotika og samtidig unngå at det på sikt utvikles resistens (Blomberg & Skrede, 2016).

1.3 Tilsyn og kvalitetsforbedring

Norske sykehus står overfor store utfordringer med å forbedre kvaliteten på helsetjenestene for å gi bedre pasientbehandling (Brubakk, Vist, Bukholm, Barach, & Tjomsland, 2015). Dette gjelder ikke minst infeksjonsforebygging og behandling (Damiani et al., 2015; Flodgren, Pomey, Taber, & Eccles, 2011), og tilsynsmyndighetene hadde forut for sepsistilsynet behandlet flere saker der helsepersonell ikke tidlig nok hadde mistenkt at pasienten kunne ha sepsis, med fatale konsekvenser (Helsetilsynet, 2016, 2018). Statlig tilsyn er et virkemiddel for å avdekke svikt i helsehjelp, bidra til forbedring og å skape nasjonal oppmerksomhet om området. Det er Statens helsetilsyn som har det overordnede faglige tilsynet av helse og omsorgstjenester, mens det er Fylkesmannen som i all hovedsak står for det utøvende tilsynet (Helsetilsynet, 2019a). Tilsynsmyndighetenes mål ved sepsistilsynet var å bidra til at flere pasienter får rett behandling i tide (Helsetilsynet, 2019b).

Et tilsynssystem brukes for å forbedre kvaliteten av helsetjenester gjennom å fremme endringer i organisasjonsstrukturer eller prosesser, helsepersonellens atferd og dermed pasientresultater (Shaw, 2003). Et eksternt tilsyn er definert som et system, prosess eller ordning der noen dimensjoner eller kjennetegn ved organisasjonen og dens aktiviteter blir vurdert eller analysert mot et rammeverk av ideer, kunnskap eller tiltak avledet eller utviklet utenfor den organisasjonen som blir inspisert (Walshe, 2000). Systemer for revisjon er basert på antakelse om at eksternt igangsatt tilslutning til kunnskapsbasert standarder gjennom inspeksjoner og vurdering fører til bedre kvalitet (Flodgren, Goncalves-Bradley, & Pomey, 2016). En annen forklaring er at eksterne tilsyn fører til at helseorganisasjoner setter fokus på forbedringsarbeid, noe som resulterer i bedre kvalitet på helsetjenesten for pasienter og ansatte (Bogh et al., 2016; Brimelow, Downie, & Sands, 2015). Det har vært vanskelig å forstå hvordan disse eksterne tilsynene kan ha innvirkning på helsetjenestekvalitet, både på grunn av manglende forskning (Brubakk et al., 2015) og fordi eksterne tilsyn er en kompleks intervensjon som består av mange elementer som introduseres i ulike organisatoriske kontekster (Campbell et al., 2000; Plsek & Greenhalgh, 2001).

Forbedringsintervensjoner kan defineres som praksis, strategier, struktur, prosedyre, atferd eller handlinger for å hindre utilsiktet pasientskade (Shojania, Duncan, McDonald, & Wachter, 2003; Øvretveit et al., 2011). Forbedringsarbeid har som mål å forbedre kvalitet på helsehjelp, og effekten kan vurderes ved å måle ulike kvalitetsindikatorer (Helgeland, 2009). Kvalitetsindikatorer er målbare og gir en pekepinn på kvalitet på det området som måles. Det er vanlig å dele disse inn i tre typer indikatorer: i) Strukturindikatorer som sier noe om rammer, ressurser og kompetanse; ii) prosessindikatorer som sier noe om aktiviteter i pasientforløpet; iii) resultatindikatorer som overlevelse og helsegevinst (Helsedirektoratet, 2019b)

1.3.1 Klinisk nytte av forbedringsarbeid i helseorganisasjoner

Forbedringsarbeid som er satt i gang etter tilsyn i sykehus har vist seg å gi gode resultater (Alkhenizan & Shaw, 2011). Noen studier har vist at eksterne tilsyn er assosiert med forbedring i kvaliteten av helsetjenester i forbindelse med akutt hjerteinfarkt, traume, infeksjonskontroll og smertebehandling, samt sepsisbehandling (Alkhenizan & Shaw, 2011; Husabø et al., 2020; Trydal, Martinsen, Beisland, Jacobsen, & Holten, 2019). En metaanalyse utført av Blot et al. viste reduksjon i frekvensen av

bakteriemi som var assosiert med sentrale-venekateter etter implementering av tiltak og sjekklistor (Blot, Bergs, Vogelaers, Blot, & Vandijck, 2014). Davey med flere fant også at bruk av retningslinjer for antibiotikaforeskriving i sykehus førte til reduksjon i varigheten av antibiotikabehandling. De fant også ut at kortere antibiotikabehandlingstid ikke økte sannsynlighet for dødelighet og lengde på sykehusopphold (Davey et al., 2017). En systematisk metaanalyse av observasjonsstudier viste at implementering av kunnskapsbaserte retningslinjer i sepsis var assosiert med redusert dødelighet hos sepsispasienter. Forbedringstiltakene varierte fra rene opplæringsprogrammer (forelesning, møter, hefter) til intervensjoner spesielt rettet mot klinisk beslutningsstøtte, kartleggingsverktøy og sepsis-team (Damiani et al., 2015). Imidlertid er det også rapportert liten effekt av tilsyn på kvalitet i noen studier, der de eksterne tilsynene ved helsetjenestekvalitet ikke er assosiert med endringer for kvalitetsmarkører som fall og trykksår (Castro-Avila, Bloor, & Thompson, 2019). Effekten av tilsyn på for eksempel hvordan helsetjenester utføres, uønskede pasientutfall eller kostnadseffektivitet har sjelden blitt evaluert (Castro-Avila et al., 2019; Greenfield & Braithwaite, 2008).

1.3.2 Nasjonalt forbedringsarbeid ved identifisering og behandling av sepsis

I perioden 2016 til 2018 gjennomførte Helsetilsynet et landsomfattende tilsyn, «Sepsis – ingen tid å miste», på somatiske akuttmottak. Det ble gjennomført tilsyn i totalt 24 ulike sykehus (Helsetilsynet, 2018). Det ble utført totalt fire tilsynsbesøk i hvert sykehus i løpet av samme periode (Hovlid et al., 2017). Alle landets akuttmottak som inngikk i tilsynet fikk avvik på prosessindikatoren «tid til antibiotika innen en time» for pasienter med mistenkt eller bekreftet sepsis. Under gjennomføring av sepsistilsynet brukte Helsetilsynet Sepsis-2 definisjonen med sepsiskriterier som grunnlag (Helsetilsynet, 2018).

I forbindelse med Helsetilsynets funn startet pasientsikkerhetsprogrammet «I Trygge hender 24/7» i 2017 et nasjonalt læringsnettverk om tidlig oppdagelse og behandling av sepsis i akuttmottak (Pasientsikkerhetsprogrammet, 2017). Mange av landets akuttmottak meldte seg på dette læringsnettverket som et tiltak i forbedringsarbeidet med sepsisbehandling. Programmet handler om hvordan man tester og implementerer tiltakspakker for tidlig identifisering av sepsis, samt opplæring i måling og evaluering av de implementerte tiltakspakkene i en klinisk helseorganisasjon. Læringsnettverket har utarbeidet fem tiltak som er å:

- gjøre vurderinger av luftveier, respirasjon og sirkulasjon
- bruke skåringsverktøy for risikovurdering og diagnostisering
- ta blodprøver og mikrobiologiske prøver
- gi antibiotika innen en time etter ankomst på sykehus når det foreligger mistanke om sepsis
- fastsette videre behandling.

I forbedringsarbeidet handler det om å gjennomføre måling av kvalitetsindikatorer (Pasientsikkerhetsprogrammet, 2017).

Hvert sykehus som deltok på læringsnettverket utpekte egne forbedringsteam som ble opplært i gjennomføring av hyppige og kontinuerlige målinger av strukturindikatorer (for eksempel tid til legetilsyn), prosessindikator (tid til første antibiotikadoser). De ble også opplært i å tolke variasjon i kvalitetsindikatorerne og hva som skulle til for at man kunne si at det var en bedring av praksis (Pasientsikkerhetsprogrammet, 2017). Ullevål universitetssykehus var ett av sykehusene som innførte forbedringstiltak etter Helsetilsynets «Sepsis – ingen tid å miste» for å redusere tid til oppstart av

antibiotika. Tiltakspakkene «Tid til antibiotika» og «Bruk av skåringsverktøy i diagnostisering» førte til at 81% av pasienter med mistanke om sepsis fikk antibiotikabehandlingen innen en time etter ankomst i akuttmottaket (Trydal et al., 2019). En studie som fulgte resultatene av Helsetilsynets "sepsis- ingen tid å miste" for alle landets 24 akuttmottak som inngikk i tilsynet viste at administrering av antibiotika innen en time ikke var assosiert med økt overlevelse hos septiske pasienter (Husabø et al., 2020).

1.3.3 Bakgrunn for masterprosjekt

Akuttmottaket ved Sykehuset Levanger fikk avvik fra Helsetilsynet på "tid til antibiotika" og var med på læringsnettverket "Tidlig identifisering av sepsispasienter i akuttmottak" for å forbedre sine rutiner. Som alle andre akuttmottak som deltok i læringsnettverket jobbet sykehuset systematisk med måling av tid til antibiotika og å ta blodkultur av alle pasienter før oppstart av antibiotika (vedlegg 1). Med henvisning til Trydal og Husabøs studier i kapittel 1.4.2 er det kjent at dette har resultert i at flere pasienter får antibiotika innen 1 time, men uten at det har ført til økt overlevelse. Denne masterstudien undersøker andre kvalitetsindikatorer som også har betydning for kvalitet i helsetjenesten, men som ble utelatt fra det nasjonale læringsnettverket. Studien undersøker endring av antibiotikaforsyningen, blodkulturer tatt og resistensutvikling sett i lys av antall innlagte pasienter med infeksjon i tidsperioden før – etter Helsetilsynets besøk. Det overordnede målet med denne masterstudien var å beskrive variasjon over tid i antibiotikaforsyninger, blodkulturer og resistensutvikling i etterkant av tilsyn og deltakelse i læringsnettverk for tidlig oppdagelse og behandling av sepsis ved Sykehuset levanger. Masterprosjektet hadde som delmål å beskrive:

- (1) forsyning av intravenøse antibiotika som brukes ved sepsisbehandling per infeksjonspasient innlagt i akuttmottaket ved Sykehuset Levanger, herunder andel av smalspektret og bredspektret antibiotika
- (2) antall og andel blodkulturer tatt på innlagte infeksjonspasienter ved Sykehuset Levanger
- (3) utvikling av resistens på Sykehuset Levanger for de antibiotikatyperne som brukes i sepsisbehandling.

2.0 MATERIALE OG METODE

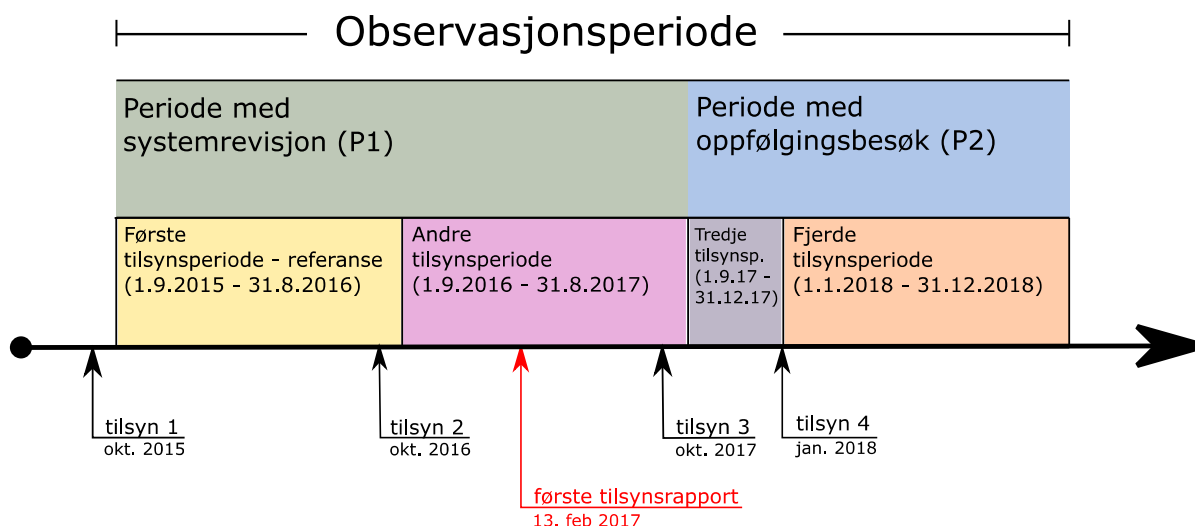
2.1 Studiedesign

Dette masterprosjektet er et retrospektivt og deskriptivt kvalitetssikringsprosjekt i Helse Nord-Trøndelag Helseforetak (HNT). Datamaterialet er uttrekk av anonyme opplysninger hentet fra Sykehuset Levanger, HNT. Sykehuset Levanger er et lokalsykehus i norddelen av Trøndelag og gir spesialisthelsetjenester til ca. 100 000 av befolkningen i dette området (Helse Nord-Trøndelag, 2020).

Blodkultur og antibiotikabehandling er del av prosedyren for sepsisbehandling (Helsedirektoratet, 2019c). Antibiotikaforsyningen per infeksjonspasient til akuttmottak, antall blodkulturer tatt og resistensutvikling ble brukt som kvalitetsindikatorer i denne masterstudien. Disse kvalitetsindikatorerne kan reflektere om det har vært endring i praksis på grunn av tilsyn og pågående kvalitetsforbedringsarbeid over tid. Tidsperioden som ble valgt var fra 01.09.2015 til og med 31.12.2018. Denne perioden ble valgt for å dekke perioden før og etter Helsetilsynets systemrevisjon «Sepsis-ingen tid å miste» som ble gjennomført i sykehusets akuttmottak. Akuttmottaket deltok også i nasjonalt læringsnettverk med mål om å forkorte tiden før første antibiotikadose og blodkultur i denne perioden.

2.1.1 Helsetilsynets «sepsis ingen tid å miste» på et lokalt sykehus

Helsetilsynets systemrevisjon «Sepsis - ingen tid å miste» besto av nasjonale fagekspertter og tilsynslag oppnevnt av Fylkesmannen i Trøndelag. Ett av målene med tilsynet var å undersøke om pasienter med sepsis og mulig sepsis fikk adekvat behandling, herunder oppstart med antibiotika innen en time (Helsetilsynet, 2018; Hovlid et al., 2017). Akuttmottaket hadde til sammen fire tilsyn, i to tidsperioder (Husabø et al., 2020). Tidsperiode 1 (P1) besto av systemrevisjon og tidsperiode 2 (P2) besto av oppfølging av tilsynet. I hvert av de fire tilsynene ble det gjennomgått 33 pasientjournaler valgt ut fra pasientliste i Norsk Pasientregister (NPR). Pasientlisten fra NPR ble bestilt ut fra innleggelser på sykehuset med vanlige diagnosekoder for sepsis eller infeksjon. Deretter vurderte Helsetilsynet om pasientene mest sannsynlig hadde hatt sepsis ved hjelp av individuell gjennomgang av journalene til pasientene i listen fra NPR. I journalgjennomgangen lette tilsynet etter vurdering av pasientens kliniske status og spesielt om pasienten hadde minst to SIRS kriterier eller andre tegn til organsvikt (Helsetilsynet, 2018). Mellom tidsperiode 1 og 2 startet akuttmottaket et omfattende forbedringsarbeid som var forventet å påvirke praksis for antibiotikabruk (Helsetilsynet, 2019b), noe som sannsynligvis ville gjenspeile seg i endret antibiotikabestilling og eventuelt endret resistensutvikling. Figur 1 viser en oversikt over oppgavens inndeling av tidsperioder og hvordan tilsyn fordelte seg over observasjonsperioden. Denne oppgaven måtte bruke data delt inn etter tertial fordi data om utlevering av antibiotika skjer tertialt. Inndelingen av observasjonsperioden sammenfaller derfor ikke helt med datoene for tilsyn.



FIGUR 1: OVERSIKT OVER TILSYN PÅ LOKALT SYKEHUS

I observasjonsperioden skjedde det ulike tiltak per tilsynsperiode som skisseres punktvis under;

1. Første tidsperiode (P1), systemrevisjon, tilsyn 1; (fra 01.09.2015 til og med 31.08.2016, altså en varighet på 12 måneder eller tre tertial).

Sykehuset Levanger fikk uanmeldt systemrevisjon fra Helsetilsynet i oktober 2015. Da hadde tilsynslaget fra Fylkesmannen journalgjennomgang av de siste 33 innlagte pasienter før 1. oktober 2015. P1, tilsyn 1 er betraktet som referanseperiode (baseline) fordi Fylkesmannen bare hadde gjennomgang av pasientjournalene, Sykehuset Levanger fikk ikke tilbakemelding på resultat og dermed er det sannsynlig at praksis forble uendret i denne perioden.

2. Første tidsperiode (P1), systemrevisjon, tilsyn 2: (fra 01.09.2016 til og med 31.08.2017, altså en varighet på 12 måneders eller tre tertial)

Helsetilsynet fant flere avvik i akuttmottakets håndtering av pasienter med mistenkt eller bekreftet sepsis, blant annet var tid til antibiotika delvis udokumentert og delvis for lang. Helsetilsynet konkluderte med lovbrudd i forsvarlig helsehjelp (Helsetilsynet, 2019b). Avviket fra det første tilsynet ble kommunisert til sykehuset i anmeldt besøk fra 18 til 20. oktober 2016. Det ble også gjennomgått pasientjournaler for pasienter innlagt før 1. oktober 2016. Sykehuset fikk tilsendt avviksrapport for dette tilsynet 13. februar 2017.

3. Andre tidsperiode (P2), oppfølgingsbesøk, tilsyn 3: (fra 01.09.2017 til og med 31.12.2017, altså ett tertial).

Akuttmottaket hadde oppfølgingstilsyn etter 8 måneder (august 2017). Her ble det gjort en gjennomgang av pasientjournal før 1. juli 2017. Rapport fra journalgjennomgang ble oversendt fra Helsetilsynet 09.oktober 2017. Sykehuset Levanger oversendte plan for oppfølging av tilsynets funn og veien videre for forbedringsarbeidet.

4. Akuttmottaket hadde oppfølgingstilsyn etter 8 måneder (august 2017). Her ble det gjort en gjennomgang av pasientjournaler før 1. juli 2017. Rapport fra

journalgjennomgang ble oversendt fra Helsetilsynet 09. oktober 2017. Sykehuset Levanger oversendte plan for oppfølging av tilsynets funn og veien videre for forbedringsarbeidet. Andre tidsperiode (P2), oppfølgingsbesøk, tilsyn 4: (fra 01.01.2018 til og med 31.12.2018 altså 12 måneder eller tre tertial).

I januar 2018 ble det gjennomført et tilsyn basert på pasientjournaler før 31. desember 2017. Tilsynsrapport ble oversendt til sykehuset i 30. januar 2018. (Vedlegg 1 og vedlegg 2).

2.1.2 Forbedringsarbeid ved akuttmottaket sykehuset Levanger

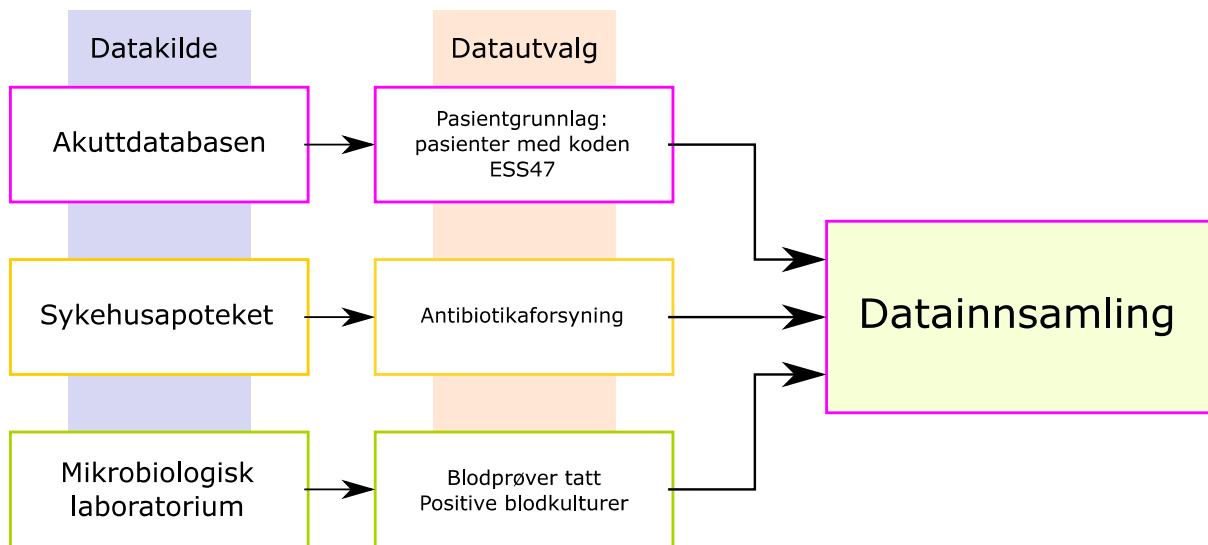
Etter systemrevisjonens 2. tilsyn laget sykehuset en oversikt over funn og avvik (oktober 2016). Sykehuset laget en plan for hvordan sykehuset skulle jobbe systematisk med å lukke avvikene, herunder identifisering, diagnostisering og behandling av pasienter med mistanke om sepsis i akuttmottaket. Som en del av forbedringsplanen meldte Sykehuset Levanger seg på Pasientsikkerhetsprogrammets nasjonale læringsnettverk «Tidlig oppdagelse av sepsis i akuttmottaket», som var en del av «I trygge hender 24/7» (Vedlegg 1). Hensikten med læringsnettverket var kvalitetsforbedring ved hjelp av tydelige målsettinger på tiltak som har betydning for et godt pasientforløp (pasientsikkerhetsprogrammet, 2020). De iverksatte tiltakspakkene på Sykehuset Levanger var: (1) revidering av prosedyrer, (2) opplæring av personell, (3) tverrfaglig simulering med sepsiscase, og (4) jevnlig evaluering av prosessindikator «tid til første antibiotikadose». Ett av hovedtiltakene var behandling med intravenøs antibiotika innen 1 time etter ankomst sykehus ved mistanke om sepsis, og deltagerne i læringsnettverket ble derfor lært opp til å måle tid fra ankomst akuttmottak til administrasjon av intravenøs antibiotika hos pasienter med infeksjon pluss to SIRS kriterier (vedlegg 1) (Pasientsikkerhetsprogrammet, 2017).

2.2 Datainnsamling

For å beskrive variasjonen av antibiotikaforsyning sett opp mot pasientgrunnlag og utvikling av antibiotikaresistens ble det hentet anonymiserte data fra tre ulike kilder:

1. Akuttdatabasen ble brukt for å finne akuttmottakets pasientgrunnlag (antall pasienter innlagt med kontaktårsak infeksjon totalt og per kjønn)
2. Sykehusapotekets legemiddelstatistikk ble brukt for å få oversikt over akuttmottakets antibiotikaforsyning (mengde intravenøs antibiotika totalt og per antibiotikatype)
3. Mikrobiologisk laboratorium ga oversikt over antall blodkulturer tatt, antall positive blodkulturer og resistensmønster for de ulike mikrobenene i positive blodkulturer. Resistensutviklingen sier noe om sykehusets totale bruk av antibiotika.

Figur 2 viser en oppsummering av hvor datamaterialet i dette prosjektet er hentet fra.



FIGUR 2: OVERSIKT OVER KILDENE TIL DATAUTTREKKENE

2.2.1 Akuttdatabasen

Akuttdatabasen gir statistikk over alle innleggelser i akuttmottaket, herunder kontaktårsak, kjønn og alder. Kontaktårsaker blir i akuttmottaket sortert etter sykdomshistorie, symptomer og vitale tegn ved hjelp av verktøyet Emergency Symptoms and Signs (ESS) (Askim et al., 2017; Widgren & Jourak, 2011). ESS har en egen kategori som fremhever typiske alvorlige infeksjonstegn, ESS47, og alle pasienter som innlegges med infeksjon og mistenkt sepsis legges inn under denne kategorien. Det ble hentet opplysninger om månedlig antall innlagte pasienter over 18 år som hadde kontaktårsak ESS47. De månedlige innleggelsene ble satt opp i tertial for at det skulle være lett å samkjøre analyse med antibiotikaforsyning som leveres tertialt. Innleggelsesstatistikken er viktig fordi antibiotikabestilling varierer ut fra pasientinnleggelse med mistanke om alvorlig infeksjon.

2.2.2 Sykehusapoteket

Sykehusapoteket forsyner legemidler til ulike avdelinger på sykehuset. Oversikt over mengde antibiotika levert til akuttmottaket på Sykehuset Levanger ble hentet fra Sykehusapotekets legemiddelstatistikk. Informasjonen ble utlevert i en tertial statistikk med oversikt over type antibiotika samt antall hetteglass (glassflasker med antibiotika) og ecoflac (polyetylenflasker med antibiotika). Antall hetteglass og ecoflac av antibiotika levert per tertial ble foretrukket i stedet for Definert Daglig Doser (DDD) per innleggelse, som er det mest vanlig brukte målet på antibiotikabruk (Helsedirektoratet, 2019a). Dette fordi pasienter vanligvis bare får sin første antibiotikadose i somatisk akuttmottak, og resten av antibiotikabehandlingen fortsetter etter overflytting av pasienter til den aktuelle behandlingsenhet (sengepost, overvåkning eller intensiv) ut ifra sykdommens alvorlighetsgrad. DDD per innleggelse er slik et bedre mål på sykehusets samlede antibiotikabruk, mens antall hetteglass og ecoflac per innleggelse ble vurdert til å være et bedre mål på akuttmottakets antibiotikabruk.

Det ble bestilt oversikt over utlevering av de antibiotikatyperne som er på basislisten for akuttmottaket. En basisliste inneholder en oversikt over de meste brukte legemidlene

som skal være på medisinallageret ved en enhet ved et sykehus. Basislisten i akuttmottaket er laget på bakgrunn av Nasjonal faglig retningslinje for bruk av antibiotika i sykehus, og datauttrekket for denne masterstudien konsentrerte seg om de antibiotika som står spesifisert som aktuelle for bruk til intravenøs behandling av sepsis (Helsedirektoratet, 2019c). Statistikken om apotekets forsyning av utvalgte hetteglass og ecoflac med antibiotika til akuttmottaket antas dermed å reflektere antibiotika som er brukt i akuttmottaket med den hensikt å behandle sepsispasienter.

Klassifisering av antibiotika i Tabell 1 er modifisert fra Fulcher et al. (2009), og viser gruppert antibiotika ut fra om de er klassifisert som smalspektret eller bredspektret antibiotikum. Smalspektret antibiotikum har effekt på få eller spesifikke bakterier, mens bredspektret antibiotikum har stort potensiale for å drepe så mange som mulig av bakteriene, herunder både gram-positive og gram-negative bakterier (Fulcher et al., 2009). Antibakterielle midler som har oral administrasjonsmåte, er ikke inkludert da dette ikke er aktuell behandling for alvorlige infeksjoner med mulig sepsis. Tabell 1 viser de 13 antibiotikatyperne som er anbefalt i sepsisbehandling. Av disse var det kun 6 antibiotikatyper som ble forsynt til akuttmottaket i observasjonsperioden.

TABELL 1: OVERSIKT OVER ANBEFALT ANTIBIOTIKA I SEPSISBEHANDLING, VIRKEOMRÅDE OG HVORDAN DATA ER BRUKT I OPPGAVEN

Smalspektret antibiotikum	Bredspektret antibiotikum
Penicillin ^{1, 2}	Ampicillin ^{1, 2}
Kloxacillin ^{1, 3}	Tazocin ^{1, 2}
	Cefotaksim ^{1, 2}
	Gentamicin ^{1, 2}
	Ciproxin ²
	Vancomycin ²
	Tobramycin ²
	Erytromycin ²
	Klindamycin ²
	Meropenem ²
	Metronidazol ²

1: ble brukt i analyse for antibiotikaforsyning til akuttmottak (se 2.2.2)

2: ble brukt kun i analyse av resistensutvikling da disse ikke ble levert til akuttmottaket i observasjonsperioden (se 2.2.3)

3: ble ikke analysert for resistens da det manglet data på dette i WHONET. (se 2.2.3)

2.2.3 Mikrobiologisk Laboratorium

Akuttmottaket skal ta blodkultur av alle pasienter med infeksjon hvor det mistenkes sepsis innen 30 minutter etter ankomst (Vedlegg 3, side 3). Mikrobene blir på mikrobiologisk avdeling testet for hvilken eller hvilke antibiotika som kan være effektive mot den aktuelle mikroben (resistensbestemmelse) (Bates et al., 1991). Det vil si at den samme positive blodkultur gir svar om sensitivitet og resistens for en til flere typer antibiotika. Dermed kan en positiv blodkultur altså gi flere svar på resistensbestemmelse.

De positive blodkulturene og resistensmønster blir registrert i WHONET. Det registreres kun positive blodkultur. Positive blodkultur inkluderer blant annet oversikt over type mikrober, og mikrobens nivå for følsomhet for ulike antibiotika (sensitiv, intermediate, og resistent) (whonet.org).

Mikrobiologisk avdeling har ikke data på antall blodkulturer og antall positive blodkulturer spesifisert for akuttmottaket, men har svar på blodkulturer for hele sykehuset. Grunnen til dette er at blodkulturer tatt i akuttmottak rekvireres for pasientens moderavdeling, dit pasienten er bestemt flyttet etter initial utredning og igangsetting av behandling i akuttmottaket. For eksempel registreres blodkulturene som tas av en pasient som innlegges med lungebetennelse på lungeavdelingen, mens en pasient med urinveisinfeksjon registreres på nyreavdelingen. Dette er fordi det tar fra 48 til 72 timer å få svar på en blodkultur, og det er behandelende lege på moderavdelingen som behøver dette svaret.

Mikrobiologiske svar på antall av andre mikroorganismer enn bakterier, som sopp og virus, ble ikke tatt med i analysen. Pasienters infeksjonssykdommer og lengde på antibiotikakurer ble ikke tatt med i denne studien, fordi data var anonymisert. Antall positive blodkulturer per måned ble gjort om til antall per tertial i observasjonsperioden.

Tabell 1 viser 13 antibiotikatyper, hvorav 12 ble brukt i analyse for resistens (Kloxacillin var ikke analysert for resistens da det manglet resistenssvar for denne i WHONET). Selv om resistensutviklingen på sykehuset er vanskelig å koble til antibiotikabestilling i akuttmottaket, ble det vurdert som viktig å følge med på trenden i resistensutvikling på hele sykehuset. Oversikt over resistens mot disse antibiotikaene kan gi en pekepinn på hvordan status om resistens er i dag, og gi pekepinn på om antibiotika er brukt riktig på sykehusnivå, selv om noen av antibiotikaene ikke har vært brukt i nevneverdig grad i akuttmottaket. Bredspektede antibiotika som Ciproxin, Tazocin, Cefotaksim og Vancomycin, sammen med Karbapenemer og kinoloner er assosiert med utvikling av resistens (Alanis, 2005; Canton & Morosini, 2011).

2.3 Variabler og statistikk

Datamaterialet ble utlevert som Excelfiler og ble overført til SPSS. Statistisk datanalyse ble gjennomført ved hjelp av IBM SPSS versjon 25, IBM corp og Microsoft Excel versjon 1910.

Det ble gjort analyse av datamaterialet for hele observasjonsperioden, og det ble gjort sammenligninger mellom periode P1 og P2 (se Figur 1). Ettersom sammenslåtte perioder kan skjule variasjon vises også variasjon per tilsynsbesøk og per tertial i observasjonsperiodene. Det er gjort frekvensanalyser av innlagte pasienter med innleggelsesårsak infeksjon (ESS47), antall hetteglass og ecoflac antibiotika utlevert, antall blodkulturer tatt, antall positive blodkulturer og antall resistente blodkulturtester. Det blir fremstilt utvikling av utlevert antibiotika (antall og %) sett opp mot antall innleggelses (%) med infeksjon i antall (%) antibiotika per innleggelse i stolpediagram per tertial av observasjonsperioden. Det ble kalkulert insidensrate av antall antibiotika (antall hetteglass og ecoflac) per innleggelse og denne insidensraten ble fremstilt grafisk per tertial. Poisson regresjonsanalyse ble kjørt på variabelen antall hetteglass og ecoflac per pasient som avhengig variabel og med observasjonsperiodene som uavhengig variabel. Poisson-regresjon egner seg for dette ettersom antall hetteglass og ecoflac per pasient er en tellevariabel (Bruin, 2011). Poisson regresjon viser i denne oppgaven om det er en assosiasjon mellom observasjonsperiodene og utlevert antibiotika per pasient. I

Poisson regresjon beregnes 1) insidensraten av antibiotika levert per pasient per periode (P1 og P2); og 2) insidensrateratio som estimerer forholdstallet av antibiotika utlevert per pasient mellom periodene. Insidensrateratio blir oppgitt i prosentvis (95% CI) endring i antibiotikautlevering per pasient i P2 sammenlignet med referanseperioden (P1) (Waltoft, Pedersen, Nyegaard, & Hobolth, 2015).

Variasjon over antall utlevert antibiotika per type antibiotika ble fremstilt i stolpediagram for å se utvikling fra P1 til P2 og i linjediagram for hele observasjonsperioden. Det ble beregnet prosentvis endring av bestilling for de ulike 6 antibiotikatyperne (se tabell 1). Variasjon i antall blodkulturer tatt, og antall positive blodkulturer ble analysert ved å se andel positive blodkulturer per blodkultur over observasjonsperiodene. Utvikling av antall og % resistente testsvar totalt for de 12 typer antibiotika (beskrevet i 2.2.2) ble beregnet med **en** samlev variabel for; Ampicillin, Cefotaksim, Ciproxin, Klindamycin, Tazocin, Eritromycin, Gentamicin, Meronem, Tobramycin, Vancomycin, Metronidazol og Penicillin. Resistens mot ni typer antibiotika (Ampicillin, Cefotaksim, Ciproxin, Klindamycin, Tazosin, Eritromycin, Gentamicin, Tobramycin og Penicillin) ble fremstilt i et stolpediagram observasjonsperiodene med unntatt av Meronem, Metronidazole og Vancomycin som ble tatt i beregning av total resistens.

2.4 Etikk

Fremleggingsvurdering av om prosjektet var et forsknings- eller kvalitetsprosjekt ble sendt til Regional Etisk Komite (REK). Prosjektleder (veileder) søkte om å bruke anonymiserte data, der det ikke var mulig å spore opplysningene tilbake til individuelle pasienter. REK oppfattet prosjektets formål som kvalitetssikring av pasientbehandling, dermed ble prosjektet vurdert til å falle utenfor komiteens mandat (REK referansenummer 2018/2056, vedlegg 4). REK anbefalte derfor å søke til personvernombud og HNT sin Data Access Committee (DAC). DAC er den interne komite ved helseforetaket for godkjenning av forskningsprosjekt og utlevering av data. I henhold til HNTs rutiner skal alle prosjekter som starter opp ha intern godkjenning før oppstart. Denne godkjenningsprosessen utføres av DAC som vurderer alle prosjekt i henhold til personvernforordningen og annen relevant særlovgivning. DAC vurderer også prosjektenes kvalitet, forsvarlighet og gjennomføringsevne og sikrer at alle prosjektene har de nødvendige godkjenningene som kreves. I sine vedtak stiller DAC konkrete vilkår som bidrar til at gjennomføringen av forskningsprosjektet gjøres i samsvar med gjeldende lovverk.

Masterprosjektet fikk godkjenning fra DAC med referansenummer 2018/3794-2648/2019. Avdelingsleder, infeksjonsoverlege og personvernombudet ved Sykehuset Levanger samtykket etter at de ble informert muntlig og skriftlig om dette prosjektet.

Personvernombud og informasjonssikkerhetsansvarlig ved Sykehuset Levanger bisto med å sikre en forsvarlig behandling av data i dette prosjektet. Kvalitetsrådgiver ved avdeling for laboratoriemedisin hentet ut opplysninger om blodkultur i verktøyet WHONET, rådgiver for data og analyse ved Avdeling for fag og kvalitet hentet ut opplysning om ESS47 i akutt databasen, og mengde antibiotika ble hentet av Foretaksfarmasøyt ved Avdeling for fag og kvalitet.

Opplysningene om blodkultur, pasientgrunnlag og antibiotika ble deretter anonymisert hver for seg før utlevering for analyse til dette prosjektet. Data var i form av samlede tall per enhet uten noen opplysninger om det enkelte individ.

Denne type data gjør at jeg som fikk utlevert disse opplysningene ikke har mulighet til å følge opp eller spore opp pasienter med tanke på hvem de er, eller hvilken diagnose og behandling de fikk. Anonymisering har som hensikt å verne pasienter slike at deres opplysninger ikke er personidentifiserbare (De nasjonale forskningsetiske komiteene, 2014). De anonymiserte opplysningene ble lagret i en mappe på et sikkert filområde på server i helseforetaket, adgangsbegrenset kun til prosjektleder og student i henhold til HNTs rutiner. Alle innsamlede opplysninger skal slettes når prosjektet er ferdig.

3.0 RESULTAT

3.1 Innleggelser, antibiotikaforsyning og blodkultur.

Data fra akuttdatabasen viste at det var totalt 4404 innleggelser med kode ESS47 som årsak til inneleggelse i perioden 01. september 2015 til 31. desember 2018. Antall innleggelser per måned varierte noe, og den måneden hvor færrest var innlagt med ESS47 hadde 354 innleggelser. Den måneden hvor det var lagt inn flest pasienter med ESS47 hadde 519 slike sykehusinnleggelser. Det var høyere antall innleggelser med denne koden i vintermånedene enn i sommermånedene. Gjennom hele observasjonsperioden var det gjennomsnittlig 435,7 innleggelser med ESS47 per tertial med et standardavvik (SD) på 48,9.

Oversikten fra Sykehusapoteket viste at 4050 hetteglass og ecoflac av 6 antibiotikatyper ble levert til akuttmottak i observasjonsperioden. Lavest forsyning var på 265 hetteglass og ecoflac og høyeste 620 per tertial i observasjonsperioden.

Det ble tatt totalt 27865 blodkultur ved Sykehuset Levanger i observasjonsperioden, og i WHONET ble det registrert totalt 1030 positive blodkulturer. Det var registrert 5952 resistensbestemmelser, hvorav 1038 var registrert som resistente mot de 12 antibiotikatyper som var i akuttmottakets basisliste i observasjonsperioden. Tabell 2 nedenfor gir en oversikt over innleggelser, blodkultur tatt og antall resistente testsvar for de aktuelle 12 typene med antibiotika i observasjonsperioden.

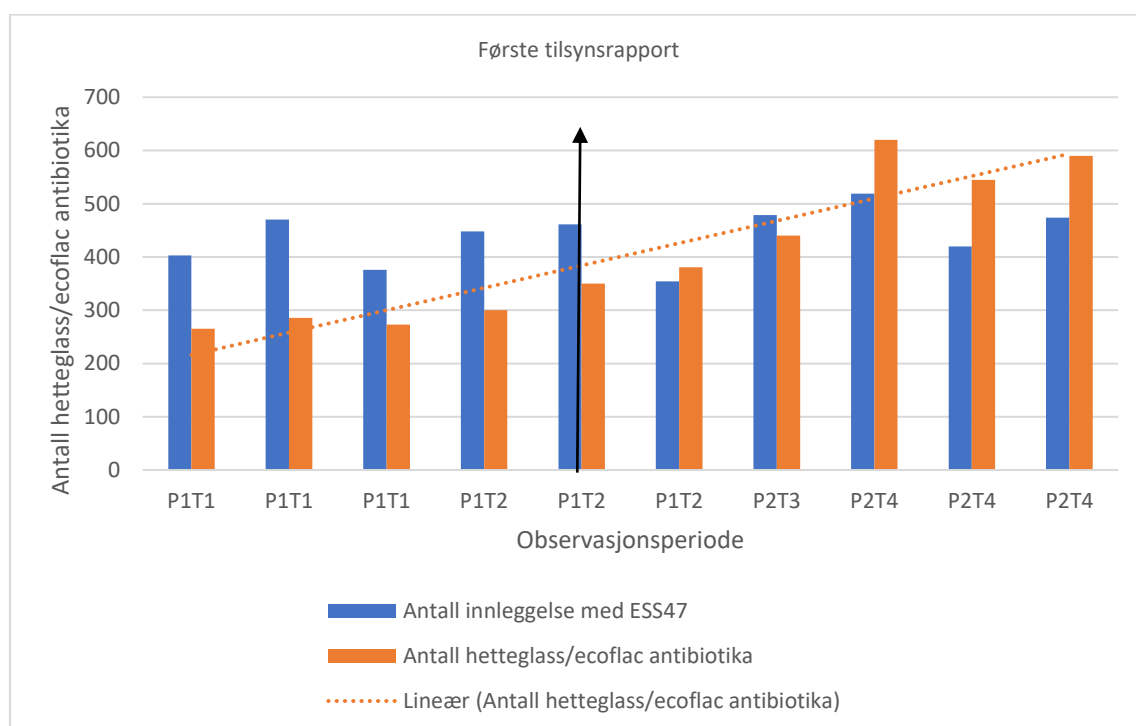
TABELL 2: OVERSIKT OVER INNLEGGELSER, ANTIBIOTIKAFORSYNINGER OG MIKROBIOLOGISKE PRØVER I OBSERVASJONSPERIODENE

	Periode 1 (01.09.2015-31.08.2017)		Periode 2 (01.09.2017-31.12.2018)	
	Tilsynsperiode 1	Tilsynsperiode 2	Tilsynsperiode 3*	Tilsynsperiode 4
Innleggelser med ESS47	1249	1263	479	1413
Antall hetteglass og ecoflac antibiotika	824	1031	440	1755
Antall blodkulturer tatt	7514	8080	2936	9335
Antall positive blodkulturer (% av tatte blodkulturer)	294 (3.9%)	265 (3.2%)	108 (3.7%)	363 (3.9%)
Antall blodkulturtestssvar på antibiotika	1776	1526	625	2025
Antall resistente testsvar for 12 typer antibiotika (% av positive testsvar)	321 (18.0%)	243 (15.9%)	108 (17.2%)	366 (18.1%)

*Tilsynsperiode 3 består bare av ett tertial, mens de andre tilsynsperiodene består av tre tertial

3.2 Antibiotikaforsyning og innleggelse, sammenligning av tilsynsperiode 1 og 4

Forholdet mellom innleggelser grunnet infeksjon (ESS 47) og utlevert antibiotika (insidensrate) endret seg i perioden. Mens antall infeksjonsinnleggelser var større enn antall bestilte hetteglass/ecoflac antibiotika i starten av studien (P1/tilsynsperiode 1), så var det et omvendt forholdstall i slutten av studien (P2/tilsynsperiode 4). Forsyningen med antibiotika startet å gå opp ved tilsynsperiode 2, som tilsvarer tida da sykehuset fikk tilsendt første tilsynsrapport fra Statens helsetilsyn. Antibiotikaforsyningen var stigende ved hver tertial i hver periode sammenlignet med P1 (figur 3).



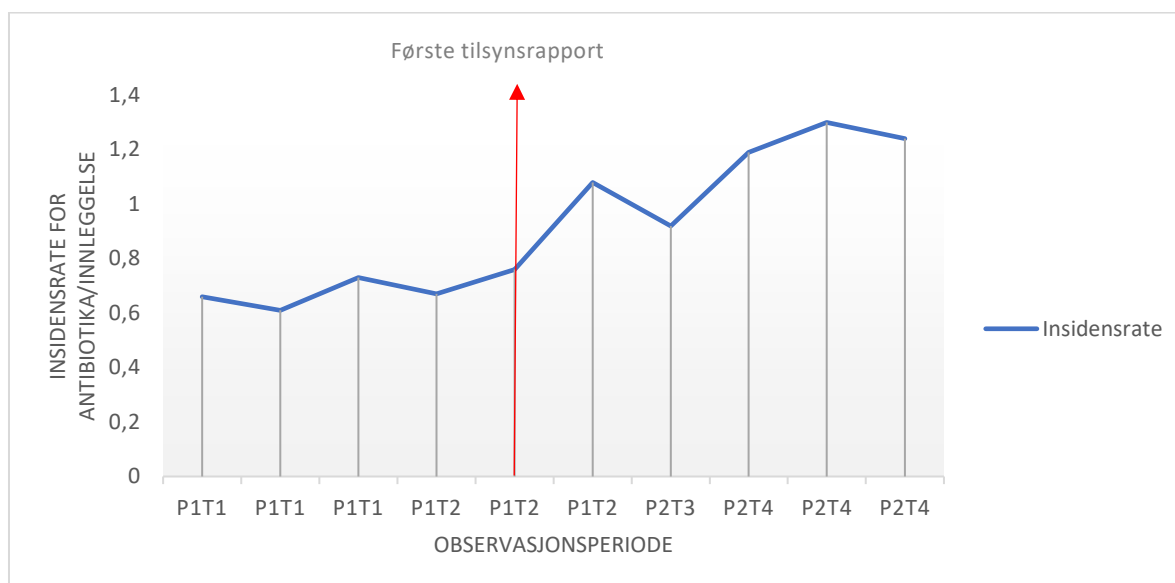
FIGUR 3: ANTIBIOTIKAFORSYNING OG INNLEGGELSER MED ESS47 I AKUTTMOTTAK I OBSERVASJONSPERIODE

P1= Periode for systemrevisjon (P1T1: tilsynsperiode 1 og P1T2: tilsynsperiode 2)

P= Oppfølgingsbesøk samt periode med tiltak for forbedringsarbeid. P2T3; tilsynsperiode 3 og P2T4; tilsynsperiode 4

Det var registrert at akuttmottaket fikk 824 hetteglass og ecoflac med antibiotika i periode 1 (tilsynsperiode 1), mens 1755 hetteglass og ecoflac var forsyningen i periode 2 (tilsynsperiode 4). Forsyningen økte med 931 (113%) hetteglass og ecoflac i observasjonsperioden. Det var ingen forsyning av Ciproxin, Vancomycin, Tobramycin, Erytromycin, Klindamycin, Meronem og Metronidazol. Figur 4 viser at det var to punkter på tidslinjen hvor økningen av insidensraten for antibiotika per infeksjonsinnleggelse er tydeligere enn de andre punktene i diagrammet. Det første punkt er i P1 som er første tidspunkt etter at sykehuset mottok tilsynsrapporten fra systemrevisjonen. Det andre

punktet merkes ved P2 (oppfølgingsbesøksperiode), første tertial i forbindelse med tilsynsperiode 4.



FIGUR 4: UTVIKLING AV INSIDENS RATE ANTIBIOTIKA PER INNLEGGELSE VISES TERTIALT I P1 OG P2

Insidensraten er antall antibiotika per tertial delt på antall innleggelse med infeksjon (ESS47).

P1= Periode for systemrevisjon (P1T1: tilsynsperiode 1 og P1T2: tilsynsperiode 2)

P2= Oppfølgingsbesøk samt periode med tiltak for forbedringsarbeid. P2T3; tilsynsperiode 3 og P2T4; tilsynsperiode 4

Poisson regresjonsanalyse (se tabell 3) viser at for hver innlagt pasient med ESS47 økte mengde av antibiotikaforsyning med 17% (IRR= 1.17, 95% CI 1.11-1.25) fra periode 1 (P1) til periode 2 (P2). Denne økningen var statistisk signifikant.

TABELL 3: POISSON REGRESJON BASERT INSIDENS RATE

Total antibiotika	IRR	95% CI	p
P2	1,17	1,11 - 1,25	< 0.001
P1 (Referanse)	1	-	-

P1= periode for systemrevisjon, P2= oppfølgingsbesøksperiode med tiltak for forbedringsarbeid.

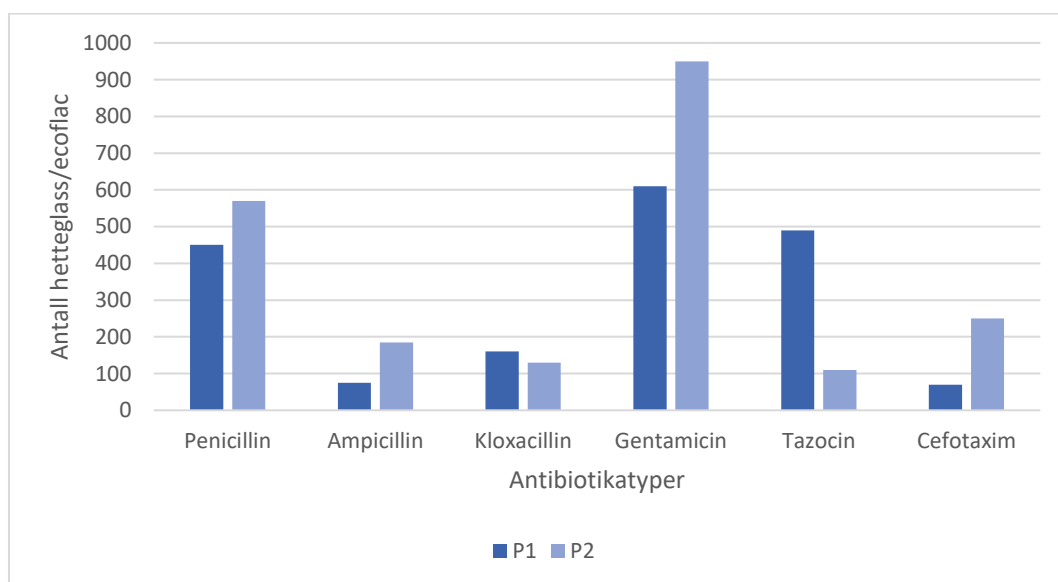
IRR: Insidensrate Ratio

CI: Konfidens Intervall

p: Pearson Chi-Square (p<0.05)

3.2.1 Variasjon i mengde av utlevert antibiotika

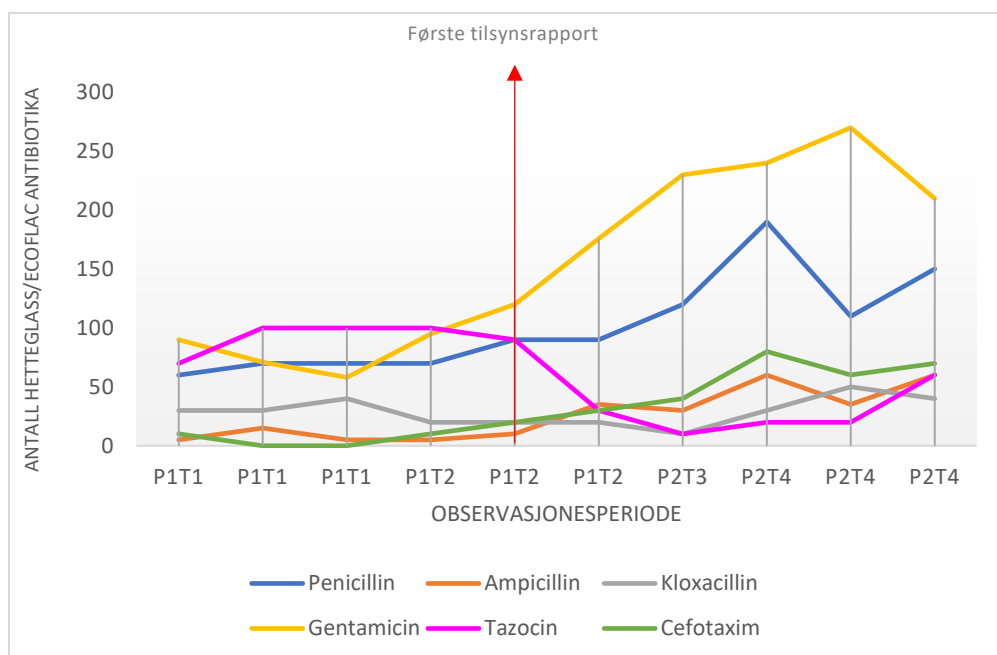
Det var registrert 1310 hetteglass av smalsprektrede antibiotika og 2740 hetteglass og ecoflac bredspektrede antibiotika i observasjonsperioden. Figur 5 fremstiller en oversikt over endringer basert på mengde hetteglass og ecoflac av ulike typer antibiotikaforsyning i hver periode. Oversikten viser at bestillingen økte for Penicillin, Ampicillin, Gentamicin og Cefotaksim, mens bestillingen av Tazocin og Kloxacillin gikk ned. Penicillin hadde en 26% økning fra 450 hetteglass i P1 til 570 hetteglass i P2. Forsyning av Ampicillin viste seg å være mer enn to ganger større (146,7%) i P2 (75 hetteglass) enn i P1 (185 hetteglass). Mengden av Gentamicin ecoflac var økt med 55,7% i P2 (950 ecoflac) sammenlignet med P1 (610 ecoflac). Forsyningen av Cefotaksim hetteglass hadde mer enn tredoblet økning fra 70 hetteglass i P1 til 250 hetteglass i P2. Det var registrert en reduksjon i Tazocin hetteglass fra P1 (490 hetteglass) til P2 (110 hetteglass).



FIGUR 5: VARIASJON I MENGDE FORSYNING AV ULIKE ANTIBIOTIKATYPER I TO PERIODER

P1= periode for systemrevisjon, P2= periode for oppfølgingsbesøk med tiltak for forbedringsarbeid

Figur 6 fremstiller en mer detaljert utvikling i mengde for hver antibiotikatype levert til akuttmottak over alle 10 tertial i de to periodene (P1 og P2). Den detaljerte oversikten bekrefter funn fra den gjennomsnittlige oversikten beskrevet i Figur 5.



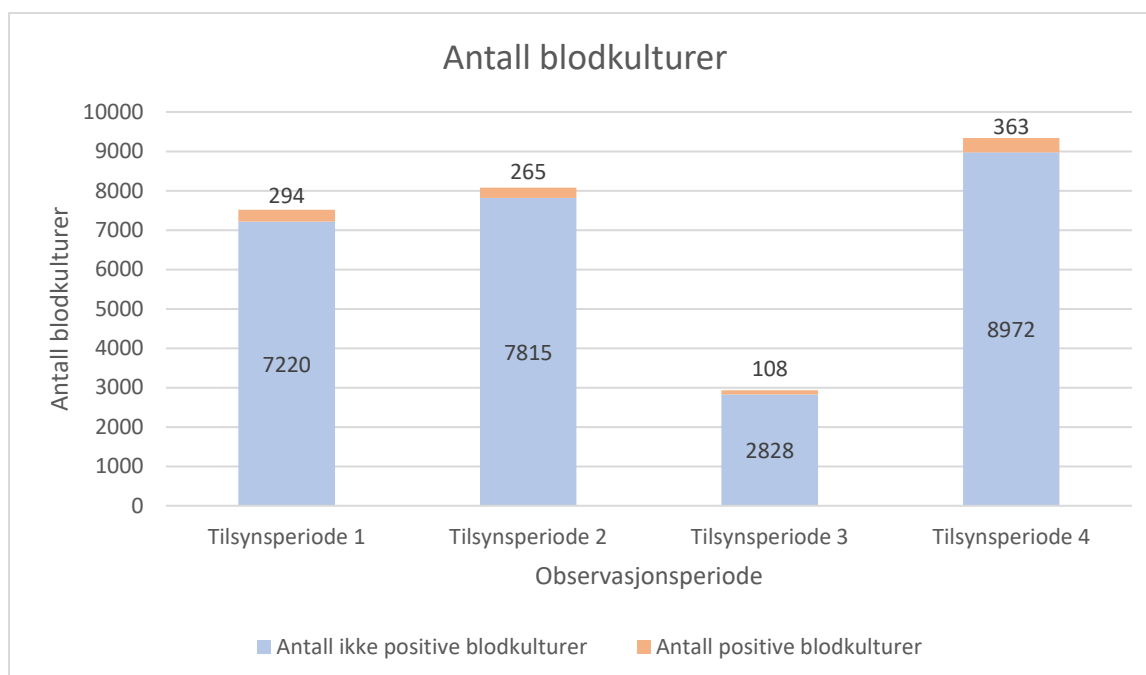
FIGUR 6: MØNSTER OVER UTLIVERTE HETTEGLASS OG ECOFLAC AV ULIKE ANTIBIOTIKATYPER TIL AKUTTMOTTAK I OBSERVASJONSPERIODE

P1= periode for systemrevisjon (P1T1: tilsynsperiode 1 og P1T2: tilsynsperiode 2)

P2= oppfølgingsbesøk periode med tiltak for forbedringsarbeid. P2T3; tilsynsperiode 3 og P2T4; tilsynsperiode 4

3.3 Forholdet mellom blodkultur tatt og positive blodkulturer i ulike tilsynsperioder

I observasjonsperioden ble det registrert 27865 blodkulturer tatt på sykehusinnlagte pasienter. Av disse var det 1030 positive blodkulturer som utgjør 3,7%. Som Tabell 2 (kapittel 3.1) var andelen positive blodkulturer stabilt lav med en variasjon mellom 3.3% og 3.9%. Antall blodkulturer tatt i tilsynsperiode 1 var 7514, og dette var økt til 9355 i tilsynsperiode 4 (24% økning). Antall positive blodkulturer økte fra 294 i tilsynsperiode 1 sammenlignet med 363 i tilsynsperiode 4 (23,5% økning). Figur 7 viser variasjon i mønster av blodkulturer og positive blodkulturer. Selv om antall positive blodkulturer økte holdt andelen positive blodkulturer seg stabilt rundt 3.9% (se Tabell 2, kapittel 3.1) Tilsynsperiode 3 utgjør kun 10% av observasjonsperioden, derfor hadde tilsynsperiode 3 vesentlig færre blodkulturer tatt og positive blodkulturer sammenlignet med tilsynsperiode 1, 2 og 4.



FIGUR 7: BLODKULTUR OG POSITIVE BLODKULTURERS MØNSTER OVER PERIODER.

Tilsynsperiode 3 utgjør bare ett tertial, mens de andre tilsynsperiodene utgjør tre tertialer hver.

3.3.1 Variasjon i resistensutvikling mot antibiotika i observasjonsperioden

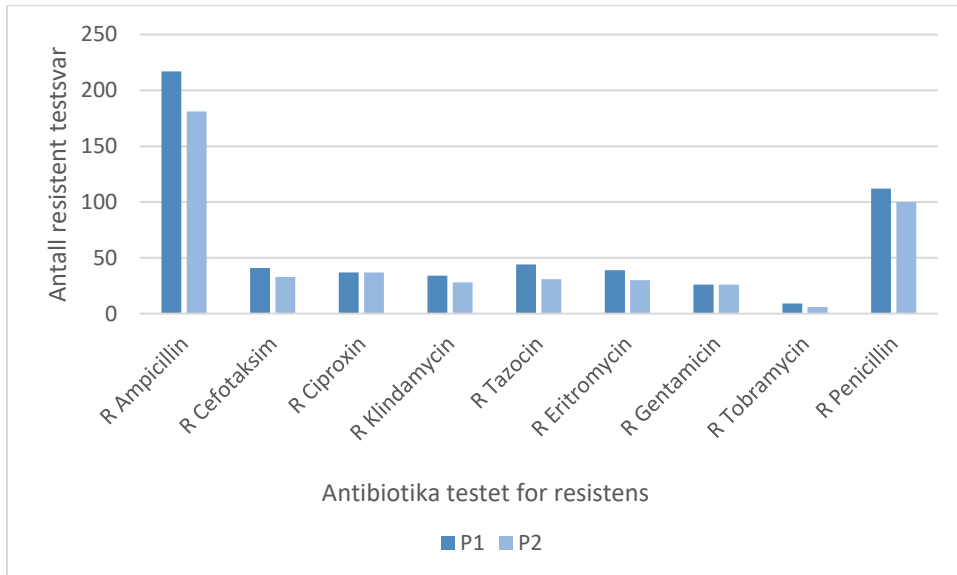
Bakterier som ble funnet i de totalt 1030 positive blodkulturene ble testet for resistens mot disse antibiotikaene: Ampicillin, Cefotaksim, Ciproxin, Klindamycin, Erythromycin, Gentamicin, Meropenem, Tobramycin, Vancomycin, Tazocin, Penicillin og Metronidazol. Testene ga 5952 svar på resistensbestemmelse. Resultatene på resistensbestemmelsen viste 1038 (17,4%) tilfeller av resistens mot de nevnte antibiotikaene. Trenden om resistensutvikling mot en eller flere antibiotikatyper var stabil med liten variasjon i observasjonsperioden. Tabell 4 viser antall resistente test svar for hver periode med tilsyn.

TABELL 4: UTVIKLING AV RESISTENTE TESTSVAR FOR 12 TYPER ANTIBIOTIKA I OBSERVASJONSPERIODE

Periode	Tilsynsperiode 1	Tilsynsperiode 2	Tilsynsperiode 3*	Tilsynsperiode 4
Total	321 (18,1%)	243 (15,3%)	108 (17,3%)	366 (18,1%)
Gjennomsnitt	107	81	-	122
Standardavvik	32	20	-	41,6
Minimum	88	59	108	98
Maksimum	144	98	108	170

**Tilsynsperiode 3 består bare av ett tertial, mens de andre tilsynsperiodene består av tre tertial*

Det var registrert 212 resistenstilfeller testet for smalspektrede antibiotika og 826 for bredspektrede antibiotika i observasjonsperiode. Ampicillin var den antibiotikaklassen som hadde mest resistens i hele observasjonsperioden. Resistensen for Ampicillin økte ikke, men den gikk heller litt ned ved P2. Resistens mot Penicillin har vært den nest høyeste, også resistensen mot denne var lavere i P2 enn P1 (Figur 9). Det var få resistenstilfeller mot disse antibiotikaene: Meronem (1 tilfelle), Vancomycin (1 tilfelle) og Metronidazol (5 tilfeller).



FIGUR 8: RESISTENS MØNSTER AV 9 ULIKE ANTIBIOTIKA PER PERIODE

P1= periode for systemrevisjon; P2= periode for oppfølgingsbesøk med tiltak for forbedringsarbeid

4.0 DISKUSJON

Denne masterstudien belyser variasjon over tid i antibiotikaforsyninger, blodkulturer og resistensutvikling i etterkant av Helsetilsynets tilsyn og deltakelse i læringsnettverk for tidlig oppdagelse og behandling av sepsis ved Sykehuset Levanger. Resultatet viste at andelen antibiotikaforsyning per pasient innlagt med alvorlig infeksjon var økt med 17% fra periode 1 til periode 2. Antall tatte blodkulturer økte med 24%, mens andelen positive blodkulturer har vært stabil. Likevel har ikke den økte antibiotikabruken gitt seg utslag på resistensutvikling i sykehuset.

4.1 Antibiotikabehandling innen en time

Total antibiotikaforsyning i akuttmottaket steg gradvis i observasjonsperiodene, og økningen var spesielt merkbart etter Helsetilsynets besøk i tilsynsperiode 2 (første tilsynsrapport). En fordobling (113%) i antall hetteglass og ecoflac antibiotikaforsyningen for akuttmottaket fra tilsynsperiode 1 til tilsynsperiode 4, kan tolkes som at det har vært en økning i alvorlige infeksjoner eller sepsistilfeller. Men antall innleggelser med alvorlig infeksjon i samme periode har vært nesten stabilt. Et viktig spørsmål for videre studier i akuttmottaket blir dermed om det har skjedd en overbehandling med antibiotika over tid, eller om akuttmottaket har klart å identifisere flere pasienter med sepsis blant pasienter med infeksjon i observasjonsperioden. Ettersom akuttmottaket ved Sykehuset Levanger var en del av Husabø med flere sin studie som hadde fokus på tid antibiotikabehandling, vet man at antibiotikafokuset ikke økte overlevelse for de septiske pasientene som fikk antibiotika innen en time (Husabø et al., 2020). Husabø med flere foreslår at dette kan skyldes at de ikke har fått justert godt nok for sykdommens alvorlighetsgrad, altså at de sykeste dør raskt uansett hva man gjør av tiltak (Husabø et al., 2020). Marik hevder at selv om typiske kjennetegn på sepsis er forandring i temperatur, høy puls og lavt blodtrykk, kan sepsis være vanskelig å diagnostisere fordi den kan ha et komplisert sykdomsbilde (Marik, 2014). Kort tid til komplisert diagnostikk er selvsagt utfordrende og en stressfaktor som kan medføre feil initial diagnose. Tuijn et al. sin studie viste at det ofte var travelt og kaotisk i akuttmottaket, mens det tverrfaglige teamet jobbet med tiltak for å redusere tid til undersøkelse og antibiotikabehandling for de septiske pasientene (van Tuijn et al., 2010). Sykehuset Levanger oppnådde likevel målet med at 90 (89,9%) av 101 pasienter med infeksjon og 2 i score på qSOFA fikk antibiotika innen en time etter ankomst til akuttmottaket (Sluttrapport, vedlegg 1, side 4). I en studie viste det seg at i 75% tilfeller var det gitt antibiotika til pasienter som ikke hadde infeksjoner eller sepsis i akuttmottaket (Morr et al., 2017). En retrospektiv studie utført på en intensiv avdeling med 119 septiske pasienter, ble det funnet at antibiotikabehandling ble startet ved mistanke om infeksjon hos 67% av pasientene (Levin et al., 2012). I ettertid viste det seg at bare 54% av antibiotikabruken kunne forsvares med sikkert definert infeksjon. Et annet funn fra den samme undersøkelsen viste at antibiotika ble forskrevet ved inntil 46% der det var fravær av infeksjon. Forfatterne argumenterte med at overforbruk av antibiotika var et resultat av hvor vanskelig det er å stille diagnose (Levin et al., 2012). Dette støttes av en annen studie som viste at 43% av pasienter som fikk antibiotikabehandling ikke hadde hatt infeksjon (Klein Klouwenberg et al., 2015). Klouwenberg med flere sin studie viser også at pasienter som ikke har infeksjøs årsak til organsvikt og får antibiotika for mistenkt om sepsis, har høyere dødelighet (Klein Klouwenberg et al., 2015) Sistnevnte studie tyder på at mange pasienter får antibiotika unødvendig, og at dette er forbundet med økt dødelighet. Dette er også noe som kan ha skjedd i noen av tilfellene som er undersøkt i dette masterprosjektet. Videre er det andre studier som stiller store spørsmålstegn til om

effekten av å gi antibiotika innen en time hos septiske pasienter er kunnskapsbasert (Prescott & Angus, 2018). Singer og hans kolleger sier at deres budskap om at antibiotikaterapi ikke må bli forsinket unødvendig, ofte er feiltolket som tidlig antibiotika-administrering innen en time (Singer, Inada-Kim, & Shankar-Hari, 2019). Hvis en antar at denne feiltolkningen har skjedd i den praksisen som ligger til grunn for datagrunnlag i denne masterstudien, kan det ha en betydning i form av økt antibiotikabruk. Sykehuset Levanger sin sluttrapport fra Læringsnettverket viser tydelig at det har vært faglige diskusjoner i akuttmottaket om hvilke pasienter som skal ha antibiotika innen 1 time, og at denne vurderingen er vanskelig i klinisk praksis (Sluttrapport, vedlegg 1, S. 4).

4.2 Blodkulturer

Resultat fra dette masterprosjektet viste at det er tatt 24% flere blodkulturer i tilsynsperioden 4 enn tilsynsperiode 1, mens andel positive blodkulturer var lik i de to tilsynsperiodene. Det økte fokuset på sepsis på ved Sykehuset Levanger har altså ikke klart å øke andelen positive blodkulturer. Dette kan tyde på at sykehuset ikke har blitt flinkere til å vurdere hvilke pasienter som har sannsynlighet til å ha positiv blodkultur. Internasjonal litteratur tyder på at dersom man tar blodkultur hos pasienter med infeksjonsmistanke og frysninger i tillegg til feber, eller som har positiv SIRS, så kan andelen positive blodkulturer øke (Coburn et al., 2012). Selv om blodkulturer blir tatt på de fleste pasienter som kommer inn via akuttmottaket, er andel positiv blodkulturer mindre enn 10% (Coburn et al., 2012; Jin, Kim, Yoon, & Song, 2013; Laukemann et al., 2015). Andelen positive blodkulturer ved Sykehuset Levanger er lavere enn det som er rapportert fra tidligere studier hvor andel positive blodkulturer var mellom 3,9% og 8,9% av blodkultur tatt på innlagte pasienter med infeksjoner og sepsis (Jin et al., 2013; Lee & Kim, 2016; Linsenmeyer et al., 2016; Shapiro et al., 2008). En årsak til lav andel positiv blodkultur ved Sykehuset Levanger kan være at det er gitt antibiotika før blodkulturer ble tatt slik at bakteriene i blodet ble sanert før blodkulturtaking ved (Rand et al., 2018; Rhodes et al., 2017). Men det er lite sannsynlig, ettersom sykehuset deltok i læringsnettverket som hadde fokus på at retningslinjen om sepsis skal følges, herunder sikring av blodkultur før tidlig antibiotikabehandling (Sluttrapport, vedlegg 1, side. 4, tiltak 3). Dette ses også ved det økende antall blodkultur prøvetaking med 24,2% fra tilsynsperiode 1 til tilsynsperiode 4 (Pasientsikkerhetsprogrammet, 2017). Positivt blodkultursvar har vist at det er lav forekomst av bakteriemi hos pasienter som ble innlagt ved Sykehuset Levanger. Dette tilsier imidlertid ikke at man ikke skal fortsette å jobbe målrettet for å bekjempe sepsis, både hos pasienter med oppvekst eller manglende vekst i blodkultur, fordi forskning viser at dødeligheten har vært høyere hos pasienter med mistanke om infeksjon og negative blodkulturer (34.6%) enn de med positiv blodkultur (22.7%). Det er også vist i samme studie at pasientene som hadde negative blodkulturene, likevel kunne ha sepsis med akutt organsvikt (Gupta et al., 2016).

4.3 Resistensutvikling i studieperiode

Akuttmottaket hadde ikke forsyning av bredspektrede antibiotika som Ciproxin, Vankomycin, Meronem og Tobramycin i observasjonsperioden, mens Cefotaksim og Tazocin ble brukt. Holen et al. rapporterte at tredjegerasjons cefalosporiner (her under Cefotaksim) og Tazocin var de mest administrerte bredspektrede antibiotika, og over 50% av septiske pasienter ble behandlet med bredspektrede antibiotika i norske sykehus (Holen et al., 2017) (Holen et al., 2017). De bredspektrede antibiotikaene bidrar i særlig grad til spredning av resistente bakterier, derfor har norske myndigheter som mål at bruk av bredspektrede antibiotika i norske sykehus skal reduseres med 30% innen 2020 (Regjeringen, 2016). Akuttmottaket på Sykehuset Levanger har bidratt til oppgang av

andel Cefotaksimforbruk, mens forbruket av Tazocin har hatt en nedgang. Grunnen til denne reduksjonen kan være et resultat av norske myndigheters henstilling i april, 2017 om at sykehusene bes om å redusere sitt forbruk med 50% for å unngå akuttmangel i Norge (Sørland, 2017).

Resultatet i denne masterstudien har vist at resistensen har vært stabilt lav i observasjonsperioden. Det var en nedgang i resistens mot Ampicillin. Det blir derfor ikke riktig å si at den høye økningen i antibiotikaforsyning i denne studien har ført til resistensutvikling mot samme typer antibiotika for hele sykehuset. En tidligere studie gjort på studiesykehuset har vist at graden av antibiotikaresistens var økende i periode 2002 til 2013 (Mehl, Asvold, Kummel, et al., 2017), noe som har gitt grunn til en viss bekymring. Denne oppfølgingsstudien viser at det var kun ett tilfelle med resistens mot hver av de bredspektrede antibiotikaene Vancomycin og Meronem. Resultatet har også vist at resistens mot den mest forsynte av antibiotikaene (Gentamicin), har vært lav. Selv om resistens mot Gentamicin er lav, kan Gentamicin ha uønsket bivirkning i form av nyresvikt (Blomberg & Skrede, 2016). Forskning viser at resistens mot antibiotika er noe som utvikler seg over tid (Alanis, 2005; NORM-VET, 2018). Om tidsaspektet for denne studien er langt nok til å vise resistensutvikling knyttet til den økte antibiotikaforsyningen er litt usikker. Overforbruk av antibiotika har vist seg å være årsak til resistente mikroorganismer (Tamma et al., 2017). Rapporter fra to forskningsstudier viser at det var 80% sammenheng med tidligere antibiotikabehandling i infeksjoner forårsaket av multiresistente sammenlignet med pasienter som ikke hadde fått antibiotikabehandlingen (56.5%) (Micek, Johnson, Reichley, & Kollef, 2012; Zhang, Micek, & Kollef, 2015). En annen studie viste at det var tre ganger økt risiko for å få sepsis og alvorlig sepsis innen 90 dager etter utskrivelse hos pasienter som har fått antibiotikabehandling med blant annet tredje generasjon Cefalosporiner (her under Cefotaksim), Fluquinoloner (det vil si Ciproxin), og Vancomyciner under et sykehusopphold (Baggs et al., 2018).

Endring i mønster av antibiotikaforsyning og blodkulturer tatt i observasjonsperioden kan tyde på at sepsistilsynet har bidratt til å forbedre rutiner for behandling av pasienter med sepsismistanke ved Sykehuset Levanger. Norsk forskning om sepsis etter tilsyn har vist at det er positivt med eksterne tilsyn fordi tilsynene fører til bedre oppfølging og pasientbehandling. Dette ble blant annet vist i en annen studie fra Ullevål sitt akuttmottak hvor det ble innført egen prosedyre for mottakelse av pasienter med mistenkt sepsis etter kritikk fra Statens helsetilsyn. Avviket på Ullevål sykehus handlet også om sen antibiotikabehandling i forbindelse med det samme landsomfattende tilsyn av sepsisbehandling i somatiske akuttmottak, og hvor Sykehuset Levanger fikk avvik. Forbedringsarbeidet på Ullevål resulterte i at åtte av ti pasienter med sepsismistanke fikk antibiotikabehandling innen en time (Trydal et al., 2019). I en annen norsk studie gjort på alle 24 sykehusene som hadde hatt sepsistilsyn, inkludert Sykehus Levanger, ble det rapportert at 72,9% av alle pasienter med mistanke om sepsis hadde dokumentert triage innen 15 minutter, nærmere 45% ble undersøkt av lege i henhold til triageprioriteringen, og 25,4% fikk antibiotika innen en time etter ankomst til akuttmottaket (Husabø et al., 2020). Resultatet fra den sist nevnte studien viser at tilsyn kan være en viktig drivkraft for å sette i gang endringsprosesser i sykehuset. Masterstudien viser at det også har skjedd endringer i vårt sykehus ved at det har vært forandring i mønster av antibiotikaforsyning og blodkulturer tatt ved hver periode med tilsyn. Dette er i tråd med en studie gjort av Bøgh med kolleger som rapporterte at eksterne tilsyn gjenspeilte en økt trend i forbedringstiltak målt ukentlig under tilsynsperioden sammenlignet med perioden før tilsyn. Det var 78% sannsynlighet for at pasientbehandlingen ble

gjennomført etter anbefaling i de kliniske retningslinjene i observasjonsperiode etter eksternt tilsyn og interne forbedringstiltak. Denne positive trenden fortsatte, men trenden avtok betydelig etter at tilsynet ble avsluttet (Bogh et al., 2016).

4.4 Tilsyn og kvalitetsforbedringsarbeid

De observerte endringene i mønster av antibiotikaforsyning og blodkulturer tatt i observasjonsperioden kan være et resultat av forbedringsarbeid. En norsk studie viste at 92% av ledere og helsepersonell mente at tilsynet på norske fødeinstitusjoner førte til endringer i deres organisasjoner (Arianson, Elvbakken, & Malterud, 2008), og de fleste endringer representerte forbedring (Arianson et al., 2008; Benson, Boyd, & Walshe, 2006). Samme studie viste at 81% av lederne og helsepersonell rapporterte at tilsynet ga inspirasjon til forbedringsarbeid og endringer av praksis og rutiner (Arianson et al., 2008). En slik kvalitetsforbedring er avhengig av endringer i organisasjonsstruktur og atferd hos helsepersonell (Plsek & Greenhalgh, 2001; Shaw, 2003). Castro-Avila og kolleger rapporterte at tilsynsmyndigheten for kvalitet for helsetjeneste i England ikke var assosiert med endringer i frekvenser for noen av kvalitetsmarkører som fall og trykksår (Castro-Avila et al., 2019). En annen studie har vist at gode resultater etter forbedringsarbeid kan skje uten eksternt tilsyn, men tilsynet kan fremskynde fremdriften (Brimelow et al., 2015). Endringer i organisasjon etter tilsyn kan også ha en negativ virkning. I en studie viste det seg at administrering av antibiotika innen en time etter ankomst til akuttmottak var for kort tid til å utføre nødvendig diagnostiske undersøkelser og det viste seg at 46% av pasienter med mistanke om sepsis ikke ble undersøkt innen anbefalt tid (Husabø et al., 2020).

Det er ikke målt kostnader ved implementeringsprosessen av nye prosedyrer etter tilsyn i dette prosjektet, men i en studie ble det stilt spørsmål ved om kostnader i tidsbruk for stabspersonell kunne ha blitt brukt mer hensiktsmessig (Benson et al., 2006). En annen studie peker på at et negativt aspekt med tilsyn er at noen oppgaver eller områder blir prioritert framfor andre viktige oppgaver eller at det gis økonomisk støtte på det området som fikk avvik, og som da går på bekostning av noe annet. Noen prosjekter kan miste finansiering til et område som har fått mer oppmerksomhet (Pomey et al., 2010).

4.5 Metoderefleksjon

Denne masterstudien viser at det har vært en økning i antibiotikaforsyninger til akuttmottaket fra Sykehusapoteket og økning i antall blodkulturer tatt på pasienter med infeksjon. En svakhet med denne studien er at funnene ikke gir direkte svar på hva som faktisk er årsaken til endring i forsyning av antibiotikaforsyninger og antall blodkulturer tatt. Denne masterstudien har ikke datagrunnlag eller studiedesign for å konkludere med hva som er årsaker til økning i antibiotikaforsyning og blodkulturer, eller om endringen ble varig. Det er mange ytre og indre faktorer som kan ha ført til endringene som ble observert: sykehuset fikk både avvik fra Helsetilsynet negativ oppmerksomhet i media (Alstad, 2017) og deltok i læringsnettverk i studieperioden.

Data om individuelle pasienter var ikke tilgjengelig, og data ble derfor samlet inn på populasjonsnivå. Individuelle data var derfor ikke tilgjengelig for analyse, og eventuelle forskjeller mellom kjønn, aldersgrupper og lignende var derfor ikke mulig å avdekke eller korrigere for. En annen utfordring i analyse av eventuelle sammenhenger mellom tilsyn og antibiotikaforsyning, som leveres tertialvis, har vært at tidspunktene for data-uttrekk ikke sammenfalt helt med tidspunktene for de ulike tilsyn. Tilsynsperiode 1, tilsynsperiode 2 og tilsynsperiode 4 varte 12 måneder hver, mens tilsynsperiode 3 varte i 4 måneder. Dette kan ha påvirket resultatet, og gjort analyser litt vanskeligere fordi de

absolutte tallene ikke kan sammenlignes direkte (se tabell 2 og 4, samt figur 7). Det er usikkerhet om nøyaktig når kvalitetsforbedringsarbeidet startet etter tilsynet. Grupperingen som er gjort i forbindelse med poisson regresjon med bare to perioder (se tabell 3, periode for systemrevisjon og oppfølgingsperiode) kan ha ført til at man gikk glipp av viktig informasjon om gradvis utvikling i poisson regresjonen, for eksempel om utvikling etter hvert tilsyn. Grunnen til at grupperingen likevel ble gjort slike var at tilsynsperiode 3 hadde så kort observasjonstid.

En styrke ved denne studien er at den tydelig klarte å vise en økning i antibiotika-forsyningen med 17% per pasient i løpet av observasjonsperioden. Den konkrete endringen skjedde etter tilsyn og kvalitetsforbedringsarbeidet som fulgte. Ullevål og Sykehuset Levanger var ganske like på andre prosessindikatorer, og resultatet er derfor kan hende overførbart til Ullevål (Vedlegg 1 (Trydal et al., 2019)). Kanskje har resultat også relevans for de andre sykehusene som hadde tilsyn og deltok i læringsnettverket «Tidlig oppdagelse av sepsis». Med forbehold om faktorer som organisering, kompetanse, kultur og ledelse, tyder overnevnte funn på at resultatet kan generaliseres til andre sykehus som har hatt tilsyn og kvalitetsforbedringsarbeid. Siden data til denne masterstudien ble samlet i etterkant av intervensjon (tilsynet og forbedringsarbeid), har ikke studien på noen måte påvirket dataene som er brukt. Kilde og metode for datainnsamling i studien er den samme for hele perioden som er undersøkt.

KONKLUSJON

Resultatet fra denne masterstudien viser at det har vært økning i antibiotikaforsyning til akuttmottaket. Forsyningen av antibiotika var mer enn fordoblet (en økning på 113%) fra første tilsynsperiode til fjerde tilsynsperiode. Blodkulturer tatt i observasjonsperioden økte med 24%, men en kan ikke se en økning i andel positive blodkulturer eller i resistensutvikling for hele sykehuset. Resistensutvikling mot de ulike typer antibiotika var i løpet av observasjonsperioden stabilt. Funnet i denne studien legger et grunnlag for videre forskning for å finne ut om antibiotika er gitt til de rette pasientene, og til å kartlegge i detalj hvilke pasienter det bør tas blodkultur av.

Referanser

- Abraham, E., & Singer, M. (2007). Mechanisms of sepsis-induced organ dysfunction. *Crit Care Med*, 35(10), 2408-2416. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17948334>. doi:10.1097/01.ccm.0000282072.56245.91
- Alanis, A. J. (2005). Resistance to Antibiotics: Are We in the Post-Antibiotic Era? *Archives of Medical Research*, 36(6), 697-705. Retrieved from <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0188440905002730>. doi:<https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2005.06.009>
- Alkhenizan, A., & Shaw, C. (2011). Impact of accreditation on the quality of healthcare services: a systematic review of the literature. *Ann Saudi Med*, 31(4), 407-416. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21808119>. doi:10.4103/0256-4947.83204
- Alstad, Ø. B. (2017, 26.02.2017). Akuttmottaket ved Sykehuset Levanger får kritikk - Sykehuset Levanger får kritikk på grunn av for dårlig helsehjelp til pasienter som ankommer akuttmottaket med blodforgiftning. *Namdalsavisa*. Retrieved from <https://www.namdalsavisa.no/artikkel/2017/02/26/Akuttmottaket-ved-Sykehuset-Levanger-f%C3%A5r-kritikk-14314916.ece>
- Angus, D. C., & van der Poll, T. (2013). Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*, 369(9), 840-851. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23984731>. doi:10.1056/NEJMra1208623
- Arianson, H., Elvbakken, K. T., & Malterud, K. (2008). Hvordan opplevde helsepersonell tilsynet med fødeinstitusjoner? *Tidsskrifter Norsk Legeforening*, 10(128), 1179-1181. Retrieved from <https://tidsskriftet.no/2008/05/aktuelt/hvordan-opplevde-helsepersonell-tilsynet-med-fodeinstitusjoner>.
- Askim, A., Moser, F., Gustad, L. T., Stene, H., Gundersen, M., Asvold, B. O., . . . Solligard, E. (2017). Poor performance of quick-SOFA (qSOFA) score in predicting severe sepsis and mortality - a prospective study of patients admitted with infection to the emergency department. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*, 25(1), 56. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28599661>. doi:10.1186/s13049-017-0399-4
- Baggs, J., Jernigan, J. A., Halpin, A. L., Epstein, L., Hatfield, K. M., & McDonald, L. C. (2018). Risk of Subsequent Sepsis Within 90 Days After a Hospital Stay by Type of Antibiotic Exposure. *Clin Infect Dis*, 66(7), 1004-1012. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29136126>. doi:10.1093/cid/cix947
- Bates, D. W., Goldman, L., & Lee, T. H. (1991). Contaminant Blood Cultures and Resource Utilization: The True Consequences of False-Positive Results. *JAMA*, 265(3), 365-369. Retrieved from <https://doi.org/10.1001/jama.1991.03460030071031>. doi:10.1001/jama.1991.03460030071031
- Bell, B. G., Schellevis, F., Stobberingh, E., Goossens, H., & Pringle, M. (2014). A systematic review and meta-analysis of the effects of antibiotic consumption on antibiotic resistance. *BMC Infect Dis*, 14, 13. doi:10.1186/1471-2334-14-13
- Benson, L. A., Boyd, A., & Walshe, K. (2006). Learning from regulatory interventions in healthcare. *Clinical Governance: An International Journal*, 11(3), 213-224. doi:10.1108/14777270610683146
- Blomberg, B., & Skrede, S. (2016). Sepsis - forekomst og empirisk antibiotikabehandling. *Indremedisineren*. Retrieved from <https://indremedisineren.no/2016/08/sepsis-forekomst-og-empirisk-antibiotikabehandling/>.
- Blot, K., Bergs, J., Vogelaers, D., Blot, S., & Vandijck, D. (2014). Prevention of central line-associated bloodstream infections through quality improvement interventions: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*, 59(1), 96-105. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24723276>. doi:10.1093/cid/ciu239
- Bogh, S. B., Falstie-Jensen, A. M., Hollnagel, E., Holst, R., Braithwaite, J., & Johnsen, S. P. (2016). Improvement in quality of hospital care during accreditation: A nationwide stepped-wedge

- study. *Int J Qual Health Care*, 28(6), 715-720. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27578631>. doi:10.1093/intqhc/mzw099
- Bone, R. C., Balk, R. A., Cerra, F. B., Dellinger, R. P., Fein, A. M., Knaus, W. A., . . . Sibbald, W. J. (1992). Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*, 101(6), 1644-1655. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1303622>. doi:10.1378/chest.101.6.1644
- Brimelow, S., Downie, S., & Sands, J. (2015). Evaluating the impact of healthcare scrutiny in NHS Scotland. *Scott Med J*, 60(4), 223-227. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26178414>. doi:10.1177/0036933015596144
- Brubakk, K., Vist, G. E., Bukholm, G., Barach, P., & Tjomsland, O. (2015). A systematic review of hospital accreditation: the challenges of measuring complex intervention effects. *BMC Health Serv Res*, 15, 280. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26202068>. doi:10.1186/s12913-015-0933-x
- Bruin, J. (2011). Poisson regression I SPSS annotated output, New test: command to compute new test. Retrieved from <https://stats.idre.ucla.edu/spss/output/poisson-regression/>
- Campbell, M., Fitzpatrick, R., Haines, A., Kinmonth, A. L., Sandercock, P., Spiegelhalter, D., & Tyrer, P. (2000). Framework for design and evaluation of complex interventions to improve health. *BMJ*, 321(7262), 694-696. Retrieved from <https://www.bmj.com/content/bmj/321/7262/694.full.pdf>. doi:10.1136/bmj.321.7262.694
- Canton, R., & Morosini, M. I. (2011). Emergence and spread of antibiotic resistance following exposure to antibiotics. *FEMS Microbiol Rev*, 35(5), 977-991. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21722146>. doi:10.1111/j.1574-6976.2011.00295.x
- Castro-Avila, A., Bloor, K., & Thompson, C. (2019). The effect of external inspections on safety in acute hospitals in the National Health Service in England: A controlled interrupted time-series analysis. *J Health Serv Res Policy*, 24(3), 182-190. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30977673>. doi:10.1177/1355819619837288
- Coburn, B., Morris, A. M., Tomlinson, G., & Detsky, A. S. (2012). Does This Adult Patient With Suspected Bacteremia Require Blood Cultures? *JAMA*, 308(5), 502-511. Retrieved from <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/1273022>.
- Damiani, E., Donati, A., Serafini, G., Rinaldi, L., Adrario, E., Pelaia, P., . . . Girardis, M. (2015). Effect of performance improvement programs on compliance with sepsis bundles and mortality: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *PLoS One*, 10(5), e0125827. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25946168>. doi:10.1371/journal.pone.0125827
- Davey, P., Marwick, C. A., Scott, C. L., Charani, E., McNeil, K., Brown, E., . . . Michie, S. (2017). Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst Rev*, 2, CD003543. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28178770>. doi:10.1002/14651858.CD003543.pub4
- Dellinger, R. P., Carlet, J. M., Masur, H., Gerlach, H., Calandra, T., Cohen, J., . . . Levy, M. M. (2004). Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med*, 30(4), 536-555. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14997291>. doi:10.1007/s00134-004-2210-z
- Dellinger, R. P., Levy, M. M., Rhodes, A., Annane, D., Gerlach, H., Opal, S. M., . . . Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including The Pediatric, S. (2013). Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med*, 39(2), 165-228. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23361625>. doi:10.1007/s00134-012-2769-8
- De nasjonale forskningsetiske komiteene. (2014). Personopplysninger, konfidensialitet og anonymisering. *etikkom.no*. Retrieved from <https://www.etikkom.no/forskningsetiske-retningslinjer/etiske-retningslinjer-for-forskning-pa-internett/personopplysninger-konfidensialitet-og-anonymisering/>

- Ferrer, R., Martin-Loeches, I., Phillips, G., Osborn, T. M., Townsend, S., Dellinger, R. P., . . . Levy, M. M. (2014). Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: results from a guideline-based performance improvement program. *Crit Care Med*, 42(8), 1749-1755. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24717459>. doi:10.1097/CCM.0000000000000330
- Fleischmann, C., Scherag, A., Adhikari, N. K., Hartog, C. S., Tsaganos, T., Schlattmann, P., . . . International Forum of Acute Care, T. (2016). Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis. Current Estimates and Limitations. *Am J Respir Crit Care Med*, 193(3), 259-272. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26414292>. doi:10.1164/rccm.201504-0781OC
- Flodgren, G., Goncalves-Bradley, D. C., & Pomey, M. P. (2016). External inspection of compliance with standards for improved healthcare outcomes. *Cochrane Database Syst Rev*, 12, CD008992. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27911487>. doi:10.1002/14651858.CD008992.pub3
- Flodgren, G., Pomey, M. P., Taber, S. A., & Eccles, M. P. (2011). Effectiveness of external inspection of compliance with standards in improving healthcare organisation behaviour, healthcare professional behaviour or patient outcomes. *Cochrane Database Syst Rev*(11), CD008992. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22071861>. doi:10.1002/14651858.CD008992.pub2
- Fulcher, M. E., Fulcher, M. R., & Soto, C. D. (2009). *PHARMACOLOGY: PRINCIPLES AND APPLICATIONS*. Missouri: Saunders Elsevier.
- Furberg, A.-S., & Simonsen, G. S. (2019). Antibiotikaresistens i Norge i endring. *Indremedisinen*. Retrieved from <https://indremedisinen.no/2019/05/antibiotikaresistens-i-norge-i-endring/>.
- Greenfield, D., & Braithwaite, J. (2008). Health sector accreditation research: a systematic review. *Int J Qual Health Care*, 20(3), 172-183. doi:10.1093/intqhc/mzn005
- Gupta, S., Sakhuja, A., Kumar, G., McGrath, E., Nanchal, R. S., & Kashani, K. B. (2016). Culture-Negative Severe Sepsis: Nationwide Trends and Outcomes. *Chest*, 150(6), 1251-1259. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27615024>. doi:10.1016/j.chest.2016.08.1460
- Helgeland, J. (2009). Målsetninger og bruk av kvalitetsindikatorer. *Helsebiblioteket*. Retrieved from <https://www.helsebiblioteket.no/kvalitetsforbedring/kvalitetsmaling/malsetninger-og-bruk-av-kvalitetsindikatorer>.
- Helsedirektoratet. (2008). Antibiotikaresistens: Fra akademisk kuriositet til folkehelseproblem. Retrieved from <https://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/antibiotikabruk-tannhelse/antibiotikaresistens>
- Helsedirektoratet. (2019a, 12.09.2019). Antibiotika - Forbruk av et utvalg bredspektrede antibiotika i norske sykehus. Retrieved from <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/antibiotika-i-sykehus>
- Helsedirektoratet. (2019b, 08.04.2020). Om kvalitet og kvalitetsindikatorer. Retrieved from <https://www.helsedirektoratet.no/statistikk/kvalitetsindikatorer/om-kvalitet-og-kvalitetsindikatorer>
- Helsedirektoratet. (2019c). Om sepsis - SIRS-kriterier - diagnostiske kriterier ved organsvikt - praktiske tiltak - antibiotikabehandling (forslag). *Helsedirektoratet.no*. Retrieved from <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/antibiotika-i-sykehus/sepsis/om-sepsis-sirs-kriterier-diagnostiske-kriterier-ved-organsvikt-praktiske-tiltak-antibiotikabehandling-forslag>
- Helse Nord-Trøndelag. (2020). Sykehuset Levanger. *hnt.no*. Retrieved from <https://hnt.no/steder/sykehuset-levanger>
- Helsetilsynet. (2016). Stopp sepsis. Veileder for landsomfattende tilsyn 2016-2017 med helseforetakenes somatiske akuttmottak og deres gjenkjennelse og behandling av pasienter med sepsis. Retrieved from

- https://www.helsetilsynet.no/globalassets/opplastinger/publikasjoner/internserien/veileder_sepsis_internserien2_2016.pdf
- Helsetilsynet. (2018). Oppsummering av landsomfattende tilsyn i 2016–2018 med spesialisthelsetjenesten: helseforetakenes - somatiske akuttmottak og deres identifisering og behandling av pasienter med sepsis Sepsis - ingen tid å miste. Retrieved from <https://www.helsetilsynet.no/publikasjoner/rapport-fra-helsetilsynet/rapport-fra-helsetilsynet-2018/sepsis-ingen-tid-a-miste-oppsummering-av-tilsyn-med-spesialisthelsetjenesten-helseforetakenes-somatiske-akuttmottak-og-deres-identifisering-og-behandling-av-pasienter-med-sepsis/>
- Helsetilsynet. (2019a, 30.12.2019). Oppgaver og organisering - Statens helsetilsyn. Retrieved from <https://www.helsetilsynet.no/om-oss/oppgaver-organisering-statens-helsetilsyn/>
- Helsetilsynet. (2019b). Pasienter med sepsis – får de raskere behandling i akuttmottak? Oppfølgingen av landsomfattende tilsyn 2016–2018 Nøkkelen til virkningsfull og varig endring ligger hos virksomhetene Rapport fra Helsetilsynet 8/2019. *Helsetilsynet*.
- Holen, O., Alberg, T., Blix, H. S., Smith, I., Neteland, M. I., & Eriksen, H. M. (2017). Broad-spectrum antibiotics in Norwegian hospitals. *Tidsskr Nor Lægeforen*, 137(5), 362-366. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28272566>. doi:10.4045/tidsskr.16.0622
- Hovlid, E., Frich, J. C., Walshe, K., Nilsen, R. M., Flaatten, H. K., Braut, G. S., . . . Harthug, S. (2017). Effects of external inspection on sepsis detection and treatment: a study protocol for a quasiexperimental study with a stepped-wedge design. *BMJ Open*, 7(9), e016213. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28877944>. doi:10.1136/bmjopen-2017-016213
- Husabø, G., Nilsen, R. M., Flaatten, H., Solligard, E., Frich, J. C., Bondevik, G. T., . . . Hovlid, E. (2020). Early diagnosis of sepsis in emergency departments, time to treatment, and association with mortality: An observational study. *PLoS One*, 15(1), e0227652. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31968009>. doi:10.1371/journal.pone.0227652
- Jin, S. J., Kim, M., Yoon, J. H., & Song, Y. G. (2013). A new statistical approach to predict bacteremia using electronic medical records. *Scand J Infect Dis*, 45(9), 672-680. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23808716>. doi:10.3109/00365548.2013.799287
- Kirn, T. J., & Weinstein, M. P. (2013). Update on blood cultures: how to obtain, process, report, and interpret. *Clin Microbiol Infect*, 19(6), 513-520. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23490046>. doi:10.1111/1469-0691.12180
- Klein Klouwenberg, P. M., Cremer, O. L., van Vught, L. A., Ong, D. S., Frencken, J. F., Schultz, M. J., . . . van der Poll, T. (2015). Likelihood of infection in patients with presumed sepsis at the time of intensive care unit admission: a cohort study. *Crit Care*, 19, 319. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26346055>. doi:10.1186/s13054-015-1035-1
- Knoop, S. T., Skrede, S., Langeland, N., & Flaatten, H. K. (2017). Epidemiology and impact on all-cause mortality of sepsis in Norwegian hospitals: A national retrospective study. *PLoS One*, 12(11), e0187990. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29149187>. doi:10.1371/journal.pone.0187990
- Kumar, A., Roberts, D., Wood, K. E., Light, B., Parrillo, J. E., Sharma, S., . . . Cheang, M. (2006). Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med*, 34(6), 1589-1596. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16625125>. doi:10.1097/01.CCM.0000217961.75225.E9
- Laukemann, S., Kasper, N., Kulkarni, P., Steiner, D., Rast, A. C., Kutz, A., . . . Schuetz, P. (2015). Can We Reduce Negative Blood Cultures With Clinical Scores and Blood Markers? Results From an Observational Cohort Study. *Medicine (Baltimore)*, 94(49), e2264. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26656373>. doi:10.1097/MD.0000000000002264
- Lee, J. H., & Kim, Y. H. (2016). Predictive factors of true bacteremia and the clinical utility of blood cultures as a prognostic tool in patients with community-onset pneumonia. *Medicine (Baltimore)*, 95(41), e5058. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27741119>. doi:10.1097/MD.0000000000005058

- Levin, P. D., Idrees, S., Sprung, C. L., Weissman, C., Weiss, Y., Moses, A. E., & Benenson, S. (2012). Antimicrobial use in the ICU: indications and accuracy--an observational trial. *J Hosp Med*, 7(9), 672-678. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22865497>. doi:10.1002/jhm.1964
- Levy, M. M., Fink, M. P., Marshall, J. C., Abraham, E., Angus, D., Cook, D., . . . International Sepsis Definitions, C. (2003). 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med*, 29(4), 530-538. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12664219>. doi:10.1007/s00134-003-1662-x
- Linsenmeyer, K., Gupta, K., Strymish, J. M., Dhanani, M., Brecher, S. M., & Breu, A. C. (2016). Culture if spikes? Indications and yield of blood cultures in hospitalized medical patients. *J Hosp Med*, 11(5), 336-340. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26762577>. doi:10.1002/jhm.2541
- Marik, P. E. (2014). Early management of severe sepsis: concepts and controversies. *Chest*, 145(6), 1407-1418. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24889440>. doi:10.1378/chest.13-2104
- Mehl, A., Asvold, B. O., Kummel, A., Lydersen, S., Paulsen, J., Haugan, I., . . . Edna, T. H. (2017). Trends in antimicrobial resistance and empiric antibiotic therapy of bloodstream infections at a general hospital in Mid-Norway: a prospective observational study. *BMC Infect Dis*, 17(1), 116. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28148226>. doi:10.1186/s12879-017-2210-6
- Mehl, A., Asvold, B. O., Lydersen, S., Paulsen, J., Solligard, E., Damas, J. K., . . . Edna, T. H. (2017). Burden of bloodstream infection in an area of Mid-Norway 2002-2013: a prospective population-based observational study. *BMC Infect Dis*, 17(1), 205. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28284196>. doi:10.1186/s12879-017-2291-2
- Micek, S., Johnson, M. T., Reichley, R., & Kollef, M. H. (2012). An institutional perspective on the impact of recent antibiotic exposure on length of stay and hospital costs for patients with gram-negative sepsis. *BMC Infect Dis*, 12, 56. doi:10.1186/1471-2334-12-56
- Morr, M., Lukasz, A., Rubig, E., Pavenstadt, H., & Kumpers, P. (2017). Sepsis recognition in the emergency department - impact on quality of care and outcome? *BMC Emerg Med*, 17(1), 11. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28330460>. doi:10.1186/s12873-017-0122-9
- Myrvang, B. (Ed.) (2018) Store Medisinske Leksikon.
- NORM-VET, N. (2018). *NORM NORM-VET 2017 Usage of Antimicrobial Agents and Occurrence of Antimicrobial Resistance in Norway* (ISSN: 1502-2307 (print) / 1890-9965 (electronic)). Retrieved from https://unn.no/Documents/Kompetansetjenester,%20-sentre%20og%20fagråd/NORM%20-%20Norsk%20overvåkingssystem%20for%20antibiotikaresistens%20hos%20mikrober/Rapporter/NORM_NORM-VET_2017.pdf
- Novosad, S., Sapiano, M. R. P., Grigg, C., Lake, J., Robyn, M., Dumyati, G., . . . Epstein, L. (2016). Vital Signs: Epidemiology of Sepsis: Prevalence of Health Care Factors and Opportunities for Prevention. *MMWR*, 65(33), 864-869. doi:10.15585/mmwr.mm6533e1.
- Nygård, S. T., Langeland, N., Flaatten, H., Fanebust, R., Haugen, O., & Skrede, S. (2014). Aetiology, antimicrobial therapy and outcome of patients with community acquired severe sepsis: a prospective study in a Norwegian University hospital. *BMC Emerg Med*, 14(121). Retrieved from <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2334-14-121>.
- Page, D. B., Donnelly, J. P., & Wang, H. E. (2015). Community-, Healthcare-, and Hospital-Acquired Severe Sepsis Hospitalizations in the University HealthSystem Consortium. *Crit Care Med*, 43(9), 1945-1951. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26110490>. doi:10.1097/CCM.0000000000001164
- Pasientsikkerhetsprogrammet. (2017). Tiltakspakke for tidlig oppdagelse og behandling av sepsis. In P. I. t. h. 24-7 (Ed.), (Vol. 2584).

- Plsek, P. E., & Greenhalgh, T. (2001). The challenge of complexity in health care. *BMJ*, 323(7313), 625-628. Retrieved from <https://www.bmj.com/content/bmj/323/7313/625.full.pdf>. doi:10.1136/bmj.323.7313.625
- Pomey, M. P., Lemieux-Charles, L., Champagne, F., Angus, D., Shabah, A., & Contandriopoulos, A. P. (2010). Does accreditation stimulate change? A study of the impact of the accreditation process on Canadian healthcare organizations. *Implement Sci*, 5, 31. doi:10.1186/1748-5908-5-31
- Prescott, H. C., & Angus, D. C. (2018). Enhancing Recovery From Sepsis: A Review. *JAMA*, 319(1), 62-75. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29297082>. doi:10.1001/jama.2017.17687
- Rand, K., Beal, S., Allen, B., Payton, T., Lipori, G., & Rivera, K. (2018). 1013. If Blood Cultures Were Not Done Before Starting Antibiotics, Is It of Any Value to Obtain Them Later? *Open Forum Infectious Diseases*, 5(suppl_1), S301-S302. Retrieved from <https://doi.org/10.1093/ofid/ofy210.850>. doi:10.1093/ofid/ofy210.850
- Regjeringen. (2016). Handlingsplan mot antibiotikaresistens i helsetjenesten med det mål å redusere antibiotikabruken i befolkningen med 30 prosent innen utløpet av 2020. Retrieved from <https://www.regjeringen.no/no/dokumenter/handlingsplan-mot-antibiotikaresistens-i-helsetjenesten/id2469646/>
- Rhodes, A., Evans, L. E., Alhazzani, W., Levy, M. M., Antonelli, M., Ferrer, R., . . . Dellinger, R. P. (2017). Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med*, 43(3), 304-377. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28101605>. doi:10.1007/s00134-017-4683-6
- Rivers, K., Nguyen, B., Havstad, S., Ressler, J., Muzzin, A., Knoblich, B., . . . Tomandovich, M. (2001). EARLY GOAL-DIRECTED THERAPY IN THE TREATMENT OF SEVERE SEPSIS AND SEPTIC SHOCK. *N Engl J Med*, 345(19), 1368-1377. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11794169>. doi:DOI: 10.1056/NEJMoa010307
- Rudd, K. E., Johnson, S. C., Agesa, K. M., Shackelford, K. A., Tsoi, D., Kievlan, D. R., . . . Naghavi, M. (2020). Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *The Lancet*, 395(10219), 200-211. doi:10.1016/s0140-6736(19)32989-7
- Seymour, C. W., Gesten, F., Prescott, H. C., Friedrich, M. E., Iwashyna, T. J., Phillips, G. S., . . . Levy, M. M. (2017). Time to Treatment and Mortality during Mandated Emergency Care for Sepsis. *N Engl J Med*, 376(23), 2235-2244. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28528569>. doi:10.1056/NEJMoa1703058
- Seymour, C. W., Liu, V. X., Iwashyna, T. J., Brunkhorst, F. M., Rea, T. D., Scherag, A., . . . Angus, D. C. (2016). Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, 315(8), 762-774. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26903335>. doi:10.1001/jama.2016.0288
- Shapiro, N. I., Wolfe, R. E., Wright, S. B., Moore, R., & Bates, D. W. (2008). Who needs a blood culture? A prospectively derived and validated prediction rule. *J Emerg Med*, 35(3), 255-264. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18486413>. doi:10.1016/j.jemermed.2008.04.001
- Shaw, C. D. (2003). Measuring against clinical standards. *Clinica Chimica Acta*, 333(2), 115-124. doi:10.1016/s0009-8981(03)00175-x
- Shojania, K. G., Duncan, B. W., McDonald, K. M., & Wachter, R. M. (2003). Safe but Sound. *JAMA*, 288(4). Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12132985>. doi:10.1001/jama.288.4.508
- Singer, M., Deutschman, C. S., Seymour, C. W., Shankar-Hari, M., Annane, D., Bauer, M., . . . Angus, D. C. (2016). The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, 315(8), 801-810. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26903338>. doi:10.1001/jama.2016.0287

- Singer, M., Inada-Kim, M., & Shankar-Hari, M. (2019). Sepsis hysteria: excess hype and unrealistic expectations. *The Lancet*, 394(10208), 1513-1514. doi:10.1016/s0140-6736(19)32483-3
- Skrede, S., & Flaatten, H. K. (2016). Nye internasjonale sepsisdefinisjoner vil påvirke hverdagen vår. *Indremedisineren*. Retrieved from <https://indremedisineren.no/2016/08/nye-internasjonale-sepsisdefinisjoner-vil-pavirke-hverdagen-var/>.
- Staitieh, B., & Martin, G. S. (2017). Epidemiology of Sepsis: Current Data and Predictions for the Future. In *Sepsis* (pp. 25-43).
- Sørland, G.-T. L. (2017). Akutt mangel på piperacillin/tazobactam. *Nasjonalt kompetansenettverk for legemidler til barn*. Retrieved from <https://www.legemidlertilbarn.no/nyheter/Sider/2017/Akutt-mangel-piperacillintazobactam.aspx>
- Tamma, P. D., Avdic, E., Li, D. X., Dzintars, K., & Cosgrove, S. E. (2017). Association of Adverse Events With Antibiotic Use in Hospitalized Patients. *JAMA Intern Med*, 177(9), 1308-1315. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28604925>. doi:10.1001/jamainternmed.2017.1938
- Torsvik, M., Gustad, L. T., Mehl, A., Bangstad, I. L., Vinje, L. J., Damas, J. K., & Solligard, E. (2016). Early identification of sepsis in hospital inpatients by ward nurses increases 30-day survival. *Crit Care*, 20(1), 244. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27492089>. doi:10.1186/s13054-016-1423-1
- Trydal, E., Martinsen, A. B., Beisland, F., Jacobsen, D., & Holten, A. R. (2019). Strukturert mottak av sepsispasienter og oppstart av antibiotika. *Tidsskrifter Norsk Legeforening*. Retrieved from <https://tidsskriftet.no/2019/05/originalartikkel/strukturert-mottak-av-sepsispasienter-og-oppstart-av-antibiotika>.
- van der Velden, L. B., Tromp, M., Bleeker-Rovers, C. P., Hulscher, M., Kullberg, B. J., Mouton, J. W., . . . Pickkers, P. (2012). Non-adherence to antimicrobial treatment guidelines results in more broad-spectrum but not more appropriate therapy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 31(7), 1561-1568. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22108843>. doi:10.1007/s10096-011-1478-5
- van Tuijn, C. F., Luitse, J. S., van der Valk, M., van Wissen, S., Prins, M., Rosmulder, R., & Geerlings, S. E. (2010). Reduction of the door-to-needle time for administration of antibiotics in patients with a severe infection: a tailored intervention project. *Neth J Med*, 68(3), 123-127.
- Vincent, J. L. (2017). The challenge of early identification of the hospital patient at risk of septic complications. *Ann Transl Med*, 5(3), 56. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28251135>. doi:10.21037/atm.2017.01.49
- Vincent, J. L., Martin, G. S., & Levy, M. M. (2016). qSOFA does not replace SIRS in the definition of sepsis. *Crit Care*, 20(1), 210. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27423462>. doi:10.1186/s13054-016-1389-z
- Wallgren, U. M., Bohm, K. E. M., & Kurland, L. (2017). Presentations of adult septic patients in the prehospital setting as recorded by emergency medical services: a mixed methods analysis. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*, 25(1), 23. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28253928>. doi:10.1186/s13049-017-0367-z
- Walshe, K. (2000). Clinical governance: from policy to practice: health services management centre. *University of Birmingham*.
- Waltoft, B. L., Pedersen, C. B., Nyegaard, M., & Hobolth, A. (2015). The importance of distinguishing between the odds ratio and the incidence rate ratio in GWAS. *BMC Med Genet*, 16, 71. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26319230>. doi:10.1186/s12881-015-0210-1
- Whiles, B. B., Deis, A. S., & Simpson, S. Q. (2017). Increased Time to Initial Antimicrobial Administration Is Associated With Progression to Septic Shock in Severe Sepsis Patients. *Crit Care Med*, 45(4), 623-629. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28169944>. doi:10.1097/CCM.0000000000002262

- whonet.org. (2020). The microbiology laboratory database software. *WHONET*. Retrieved from <http://www.whonet.org/>
- Widgren, B. R., & Jourak, M. (2011). Medical Emergency Triage and Treatment System (METTS): a new protocol in primary triage and secondary priority decision in emergency medicine. *J Emerg Med*, *40*(6), 623-628. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18930373>. doi:10.1016/j.jemermed.2008.04.003
- Wiersinga, W. J., Leopold, S. J., Cranendonk, D. R., & van der Poll, T. (2014). Host innate immune responses to sepsis. *Virulence*, *5*(1), 36-44. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23774844>. doi:10.4161/viru.25436
- Zhang, D., Micek, S. T., & Kollef, M. H. (2015). Time to Appropriate Antibiotic Therapy Is an Independent Determinant of Postinfection ICU and Hospital Lengths of Stay in Patients With Sepsis. *Crit Care Med*, *43*(10), 2133-2140. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26121071>. doi:10.1097/CCM.0000000000001140
- Øvretveit, J. C., Shekelle, P. G., Dy, S. M., McDonald, K. M., Hempel, S., Pronovost, P., . . . Wachter, R. M. (2011). How does context affect interventions to improve patient safety? An assessment of evidence from studies of five patient safety practices and proposals for research. *BMJ Qual Saf*, *20*(7), 604-610. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21493589>. doi:10.1136/bmjqs.2010.047035

Dato

26.11.2017

SLUTTRAPPORT læringsnettverket: Tidlig oppdagelse og behandling av sepsis. Sykehuset Levanger, Nord-Trøndelag HF

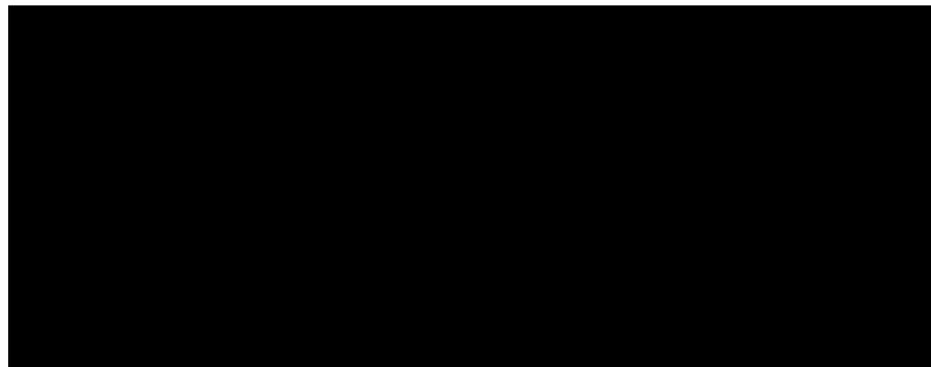


Del 1 Om forbedringsarbeidet:

Teamleder:

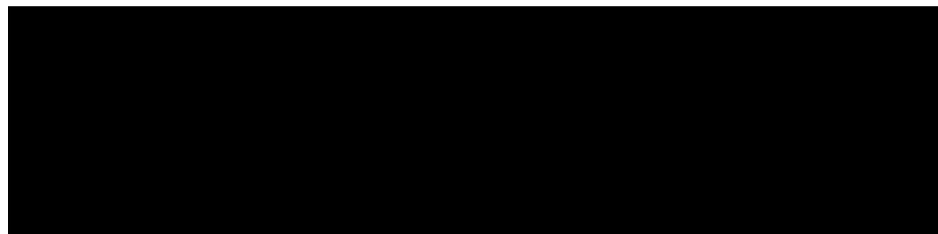
Måleansvarlig:

Gruppedeltakere:



Veileder:

Andre det har vært viktig å involvere:



Enhet: Akuttmottaket Sykehuset Levanger. Det er ansatt 46 sykepleiere i akuttmottaket. Innleggelser per år: ca 11 000, av disse er det ca 500 pasienter med sikker/mistenkt infeksjon. Sykehuset Levanger dekker sørdelen av Nord-Trøndelag fylke med ca 100 000 innbyggere.

Hvor stor er utfordringen:

Akuttmottaket ved Sykehuset Levanger fikk avvik i «Landsomfattende tilsyn med helseforetakenes akuttmottak og deres gjenkjennelse og behandling av pasienter med sepsis». I dette tilsynet defineres sepsis som infeksjonsdiagnose ved ankomst + ≥ 2 SIRS kriterier. Alvorlig sepsis defineres som sepsis + minst ett tegn til organsvikt målt ved: respirasjonssvikt, trombocytopeni, leversvikt, sentralnervøs dysfunksjon, nyresvikt, koagulasjonssvikt eller redusert mikrosirkulasjon. Pasienter med sepsis og organsvikt fikk antibiotika innen en time bare i 32% av tilfellene. Bare 4 av 10 pasienter med ≥ 2 poeng i qSOFA fikk antibiotika innen en time

Tid til legebeslutning ble identifisert som en utfordring: Turnusleger (LIS1), som er de som vurderer pasientene først, venter med oppstart av antibiotika til full anamnese er tatt opp eller venter til LIS2-legen har tilsett pasienten.

Samtidighetskonflikter har også vært diskutert som en utfordring; flere pasienter samtidig med rød og oransje triage.

Målsetting - Hva skal oppnås?

Tid til antibiotika: 80% av pasienter med bekreftet eller mistenkt infeksjon med rød triage på RETTS ESS₄₇ og minst 2 qSOFA får antibiotika innen 60 minutter etter ankomst akuttmottaket innen utgangen av læringsnettverket.

Del 2: Beskrivelse av erfaringer underveis ved hjelp av småskaletesting:

Tiltak 1: Gjør ABCDE-vurdering

Lommekort er laget med ABCDE vurdering, spesielt med tanke på sommervikarer og nyansatte. ABCDE- vurdering anses å være på plass i akuttmottaket og det er jevnlig øvelser hvor dette er i fokus.

Tiltak 2: Bruk skåringsverktøy for risikovurdering og diagnostisering

- Innføring av q-SOFA medio april 2017.
- Fagdager ble gjennomført for alle ansatte i akuttmottaket med teoriundervisning og simulering av pasientcasuistikker med sepsisutvikling og q-SOFA.
- Akuttmottaket ved Sykehuset Levanger benytter RETTS-triage sammen med symptomvurdering (ESS) som grunnlag for triage hos pasienter. Ved mistanke infeksjon kan pasienten triageres rød på grunnlag av symptomer (ESS₄₇), ABCDE vurderinger eller minimum 2 q-SOFA. Vurdering av qSOFA ble lagt inn i triageringsmal i Doculive (EPJ).
- Målinger gjort på retriage av pasienter som lå lenge i mottaket avslørte at pasienter ikke ble retriagert.
- Undervisning har ført til større oppmerksomhet mot å oppdage sepsisutvikling.

a) Tiltak/handling som er ferdig testet

- Prosedyre for retriage ble revidert i mai 2017.
- Utprøving av papirjournal ble startet 1.oktober 2017 for å forbedre dokumentasjon og retriage av pasienter i akuttmottaket. Dette ble gjort i samarbeid med Akuttmottaket ved Sykehuset Namsos, som tester ut samme papirjournal.

b) Forslag til tiltak/handling må testes videre

- Erfaringene så langt har vist at tid til retriage av pasienter med sepsis har blitt bedre (se under punkt 3: Målinger/resultater). Papirjournalen er fremdeles under evaluering og forbedring, og man hadde ønsket et mer enhetlig samarbeide i startfasen av utarbeidelse av papirjournalen.
- Ny og mer enhetlig prosedyre for sepsis er utarbeidet og lagt inn i pasientforløp for sepsis. Man ønsker å fange opp pasienter som er i fare for sepsisutvikling, helst før de utvikler organsvikt. Det har vært mange tverrfaglige møter og diskusjoner for å komme til enighet om hvordan man kan ivareta infeksjonspasienter som er i fare for å utvikle sepsis dersom vi går over til kun å bruke den nye SEPSIS 3 definisjonen. Det har vært uttrykt bekymring for å overse pasienter med utvikling av organ dysfunksjon, samt komme for sent i gang med behandling. Ved sykehuset Levanger benyttes det derfor både den gamle SEPSIS2 definisjonen hvor infeksjon + ≥ 2 SIRS gir orange triage og høy hastegrad, mens den nye SEPSIS3 definisjonen med infeksjon + ≥ 2 qSOFA gir rød triage og høyest prioritet.
- Prosedyren for sepsis har forbedringspotensialer. Pasientforløp for sepsis står foran en ny revisjon.

Tiltak 3: Ta blodprøver og prøver til mikrobiologi

- Blodgass tas av nesten alle medisinske pasienter. Det er standard. Det blir ikke tatt blodgass av alle kirurgiske pasienter. Det er ønskelig å ta blodgass av alle kirurgiske pasienter med mistanke om infeksjon for å unngå forsinkelse i diagnostisering og oppstart av adekvat behandling.
- Standardisert forordningspakke for blodprøver som skal tas av pasienter med sepsis er allerede på plass. Bilirubin ble lagt til etter Helsetilsynet sitt første besøk i september -16.

a) Tiltak/handling som er ferdig testet :

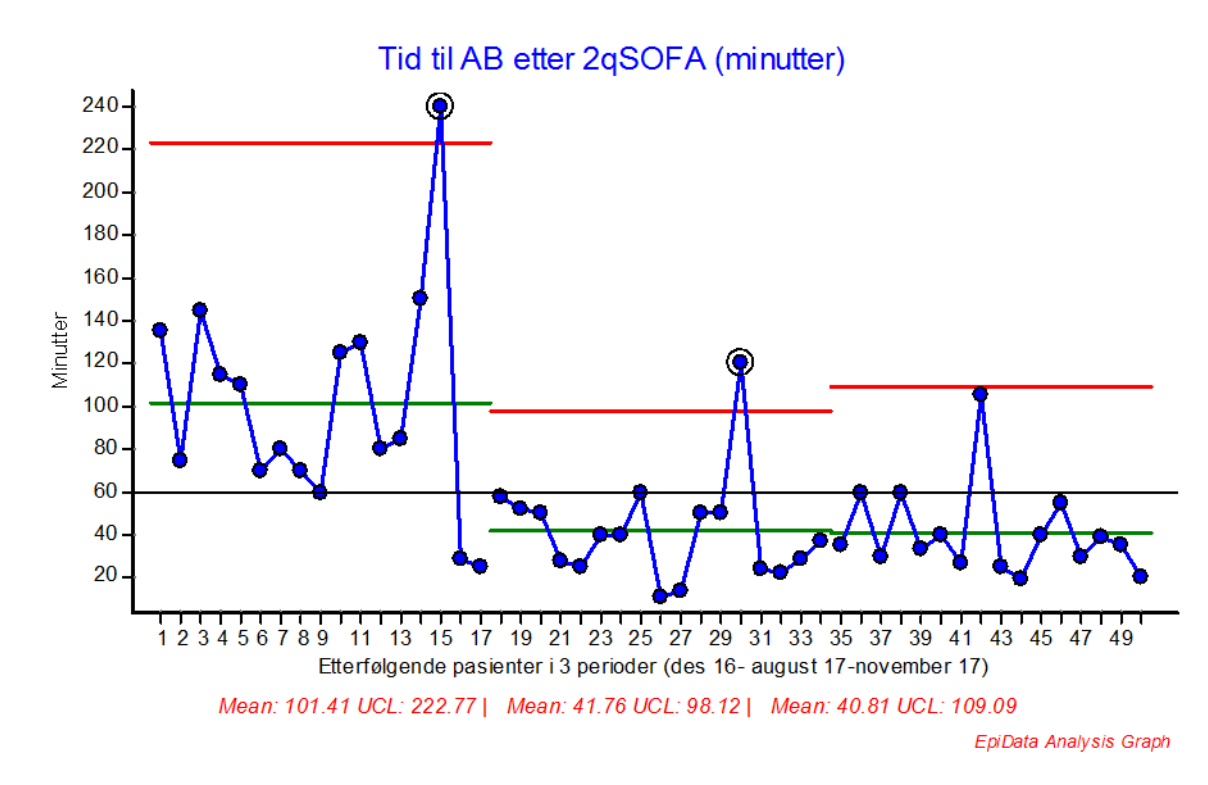
- Blodgass bør inn i standardisert forordningspakke blodprøve for sepsispasienter.
- Tidspunkt for blodgassstaking bør dokumenteres i sanntid. Det er en dialog med laboratoriet vedrørende dette. Lab sier det er mulig å hente ut tidspunkt for sanntid ved behov.
- Blodgass lagt inn i ESS 47 – under lokalt prosesstiltak.
- Det er gjennomført ny opplæring og sertifisering av nye sykepleiere i å ta blodgass. Det finnes et opplæringsprogram for dette, da sertifisering av sykepleiere i akuttmottaket ble gjennomført f.o.m 2011. Derfor har en del sykepleiere denne kompetansen fra før. Akuttmottaket i Levanger har også en prosedyre der sykepleierne har anledning til å ta blodgass av pasienter som innlegges. Dette er spesielt viktig i de situasjoner der legene står opptatt med andre like syke pasienter, slik at sykepleierne kan ta blodgass for hurtig avklaring av pasientens tilstand.
- Sepsisprosedyren presiserer hvilke blodprøver og mikrobiologisk prøver som MÅ sikres før oppstart av antibiotika.

Tiltak 4: Gi antibiotika

- Kriteriet med å gi antibiotika innen 60 minutter etter ankomst til pasienter med sepsis har blitt diskutert svært mye i denne perioden.
- Diskusjonen rundt AB innen 60 minutter har handler vel mest om hvilke av pasientene som skal ha dette (jfr. tilsynet der vi er litt uenig i utvalget av pasienter). I overensstemmelse med tiltakspakken fra læringsnettverket er målingene foretatt av pasienter med 2/3 qSOFA. Her viser målingene gode resultater. Av 101 pasienter er det kun 11 som ikke har fått antibiotika innen tidsrammen, det er en prosent på nærmere 90 %.
Vi har fått avvik av Helsetilsynet på dette punktet og målinger underveis viser at prosessen kan virke å være noe ustabil. En grundig kartlegging og gjennomgang ble gjort i en gitt tidsperiode for å avdekke årsaker til at pasienter med definert sepsis ikke fikk antibiotika innen 60 minutter.
- Resultatene av kartleggingen viste:
 - Det befant seg mange pasienter med rød og orange triage i akuttmottaket samtidig på noen av de dagene det er registrert lang tid før antibiotika startes
 - Turnusleger (LIS1) bruker for lang tid per pasient med blant annet innkomstjournal, de vil ha svar på alle prøver, samt tilsyn av LIS-2 legen før de beslutter antibiotikabehandling.
 - Kirurgiske leger vil finne fokus først, tar derfor lengre tid.
 - Innkomstjournalene er svært omfattende.
 - Sykepleierne må forbedre retriagering for å fange opp forverring når pasienter ligger lenge i akuttmottaket.
 - Sykepleierne må bli bedre i å etterspørre oppstart av antibiotika og dokumentere tidspunkt for gitt antibiotika.
- Resultatet av denne kartleggingen ble tatt videre til avdelingsoverlege som har tatt ansvaret for å veilede legene.

Del 3: Målinger/resultater:

b) Prosessindikator 13.01.b) Tid til antibiotika innen 60 minutter etter ankomst akuttmottaket



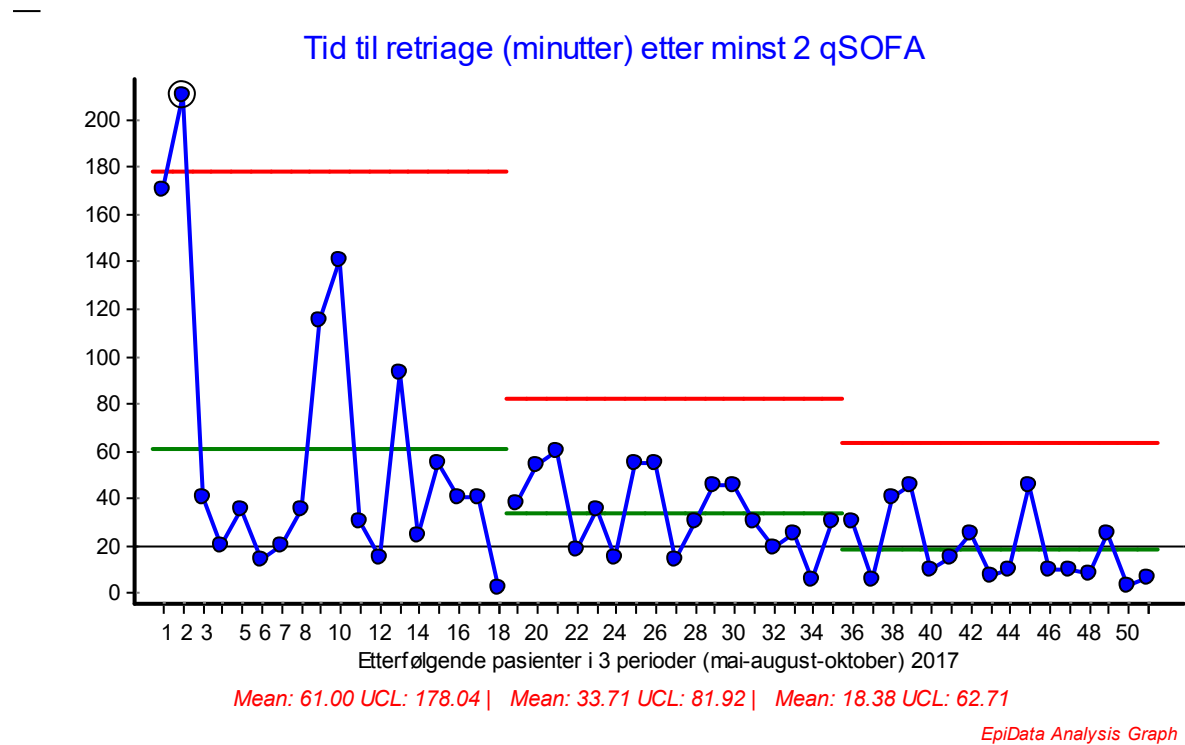
Status/nivå:

80% av pasienter med mistenkt/sikker infeksjon og minimum 2 q-SOFA (rød triage) skal få antibiotika innen 60 minutter.

90 % av pasientene har fått antibiotika innen 60 minutter. Fra mai 2017 – november 2017 er det tatt målinger av 101 pasienter, av disse er det 11 det ikke ble startet med antibiotika innen 60 minutter.

Likevel ser man en noe ustabil prosess enda, hvor enkeltpasienter som må vente lenge drar opp gjennomsnittlig antibiotikatid

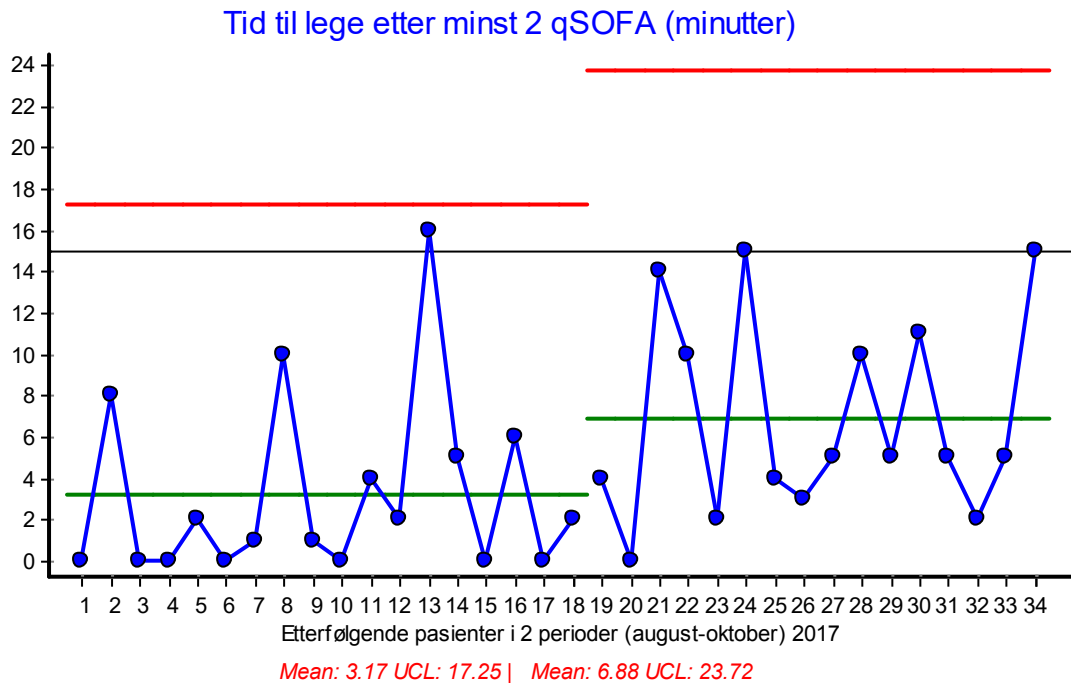
b) Prosessindikator 2: 13.02 Tid til retriage etter q-SOFA. Minutter per pasient



Status/nivå:

Målsetting var å retriagere pasienter innen 20 minutter. Her ser man en forbedring med nivåskifte siden man startet målingene i mai. Oppstart av akuttjournal i papirversjon i oktober viser en positiv utvikling med å retriagere sepsispasienten, men det er fortsatt mer å gå på.

b) Prosessindikator 3: 13.02: Tid til lege. Minutter per pasient.



EpiData Analysis Graph

Status/nivå:

Det ble satt en målsetting på tidsramme for legetilsyn innen 15 minutter. Noen pasienter har orange triage ved ankomst. Det er legetilsyn stort sett innenfor målsettingen på 15 minutter.

Del 4: Oppsummering av erfaringer:

- Det har blitt mer fokus på infeksjonspasientene, på sepsis og sepsisutvikling i akuttmottaket.
- Det har blitt gitt systematiske påminnelser til sykepleiere som jobber i akuttmottaket, med samtidig presentasjon av målingene (se under pkt 3) som er gjort.
- Det har også foregått utstrakt repetisjon og opplæring i de nye retningslinjene for sepsis på store deler av avdelingene på sykehuset Levanger i perioden læringsnettverket har foregått, ikke bare i akuttmottaket:
- Undervisning om nye definisjoner for sepsis, opplæring og simulering har blitt gjort på 4 fagdager i akuttmottaket, samt ved morgenmøtene i akuttmottaket.

- I løpet av høsten 2017 har det er det undervist og gjennomført tverrfaglig simulering 6 dager for sykepleiere, turnusleger og LIS-2 leger på medisinsk avdeling, samt undervist om sepsis 4 dager for sykepleiere på kirurgisk avdeling.
- Undervisning om de nye retningslinjene og definisjon på sepsis har også blitt holdt for intensiv- og anesthesiavdeling, samt medisinsk overvåkningsavdeling.
- I tillegg har vår lege i teamet hatt undervisning for alle leger på medisinsk, kirurgisk og ortopedisk avdeling.
- Opplæring til turnusleger (LIS1) var også en flaskehals. Medisinsk avdeling har laget kurspakker for alle LIS1 leger som skal gjøre de i stand til å bedre prioritere oppgaver ved akutt-tilstander som sepsis. Ny opplæringspakke til LIS1 er laget hvor de gis opplæring i indremedisinske akutt-tilstander før de blir satt i selvstendig vakt. Sepsis er en av fire akutt-tilstander som inngår i denne pakken.
- Det er også funnet en forbedring i dokumentering av observasjoner og triage av pasienter.

Det har vært mange diskusjoner på hvordan vi skal sikre at vi fanger opp pasienter med sepsisutvikling på et tidlig nok tidspunkt. Bekymringen er om den nye risikovurderingen ved qSOFA samt ny sepsisdefinisjon som har beveget seg mot organdysfunksjon vil medføre at man venter for lenge med igangsettelse av behandling. Det er gjort erfaringer med svært syke infeksjonspasienter som har 4/4 SIRS-tegn men kun 1 qSOFA. Disse pasientene må følges opp og observeres tett. Vi håper at prosedyren for sepsis og sepsis-algoritmen vil sikre en god og systematisk oppfølging. Vi ser at samtidighetskonflikt med mange pasienter med rød triage er en utfordring, i tillegg til at legeressursene kan være knappe. Det er avdekket i andre sammenhenger at henvendelser til leger i vakt (LIS2-leger) har økt med 50% noe som fører til svært travle vakter.

Selvevalueringstall (1-5):

Vi vurderer at vi er på Trinn 4; forbedringer er målt sammenlignet med tidligere praksis.



Fylkesmannen i Trøndelag
Tröndelagen fylhkenålma

Helse Nord-Trøndelag	
Saksnr.	16/2416
Mottatt:	06 MARS 2018
Arkiv:	Unnt.off.:

Vår dato: 27.02.2018
Vår ref.: 2018/5497

Helse Nord-Trøndelag HF Direktøren
Postboks 333
7601 LEVANGER

Deres dato: Deres ref.:

Rapport oppfølging av tilsyn med akuttmottakenes identifisering og behandling av pasienter med sepsis - Helse Nord-Trøndelag HF

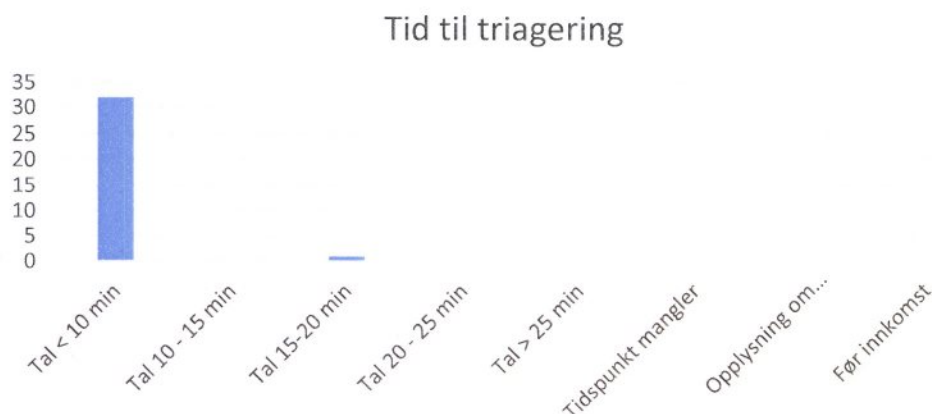
Fylkesmannen i Trøndelag (tidligere Fylkesmannen i Nord-Trøndelag og Fylkesmannen i Sør-Trøndelag) har i samråd med Fylkesmannen i Møre og Romsdal gjennomført tilsyn med akuttmottakenes identifisering, diagnostisering og behandling av pasienter med sepsis. Tilsynet ble gjennomført ved akuttmottaket Sykehuset Levanger. Rapporten fra tilsynet ble oversendt helseforetaket 13.02.2017. Det ble gjennomført oppfølging av tilsynet i august 2017. Det vises til rapport oversendt 09.10.2017.

Helse Nord-Trøndelag HF har i oversendelse av 20.04.2017 og 01.12.2017 redegjort for plan for oppfølging av tilsynets funn.

Som en del av tilsynet ble det besluttet å gjennomføre ytterligere et oppfølgingstilsyn etter 14 måneder. Formålet er å følge opp funnene fra tilsynet og se om forbedringstiltak har hatt ønsket effekt. Det ble derfor gjennomført journalgjennomgang og møte med helseforetaket januar 2018.

Funn fra journalgjennomgang januar 2018

Journalgjennomgangen omfatter 33 pasientjournaler valgt ut fra pasientliste fra Norsk pasientregister over pasienter registrert inn i akuttmottaket fra 31.12.2017 og tilbake i tid. Inklusjonskriterium for journalgjennomgang er klinisk mistanke om infeksjon og minst to SIRS kriterier. Pasientene er inkludert fortløpende fra 31.12.17 og tilbake i tid, t o m 08.12.2017.



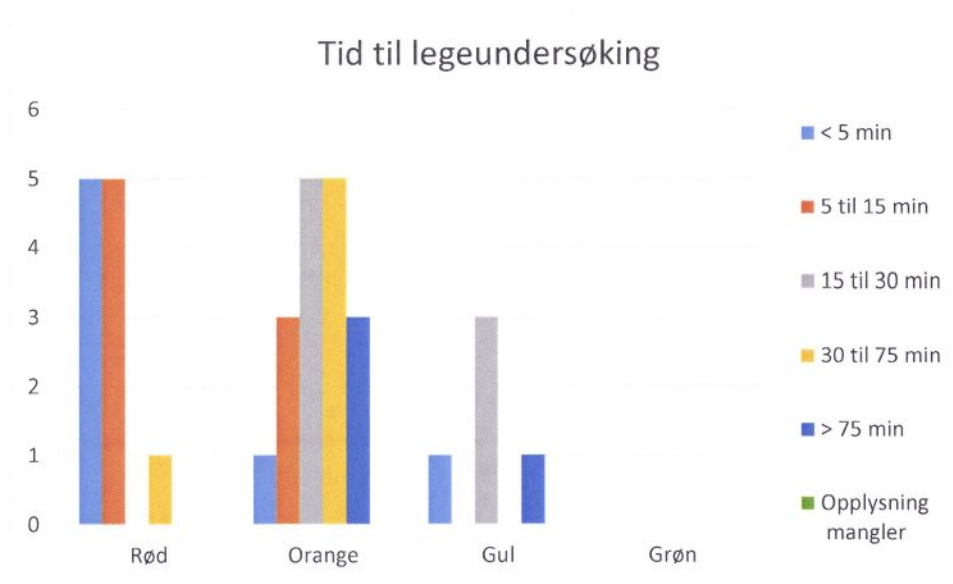
Postadresse:
Postboks 2600
7734 Steinkjer
fntlpost@fylkesmannen.no

Besøksadresse:
Steinkjer: Strandveien 38
Trondheim: Prinsensgt 1
www.fylkesmannen.no/trondelag

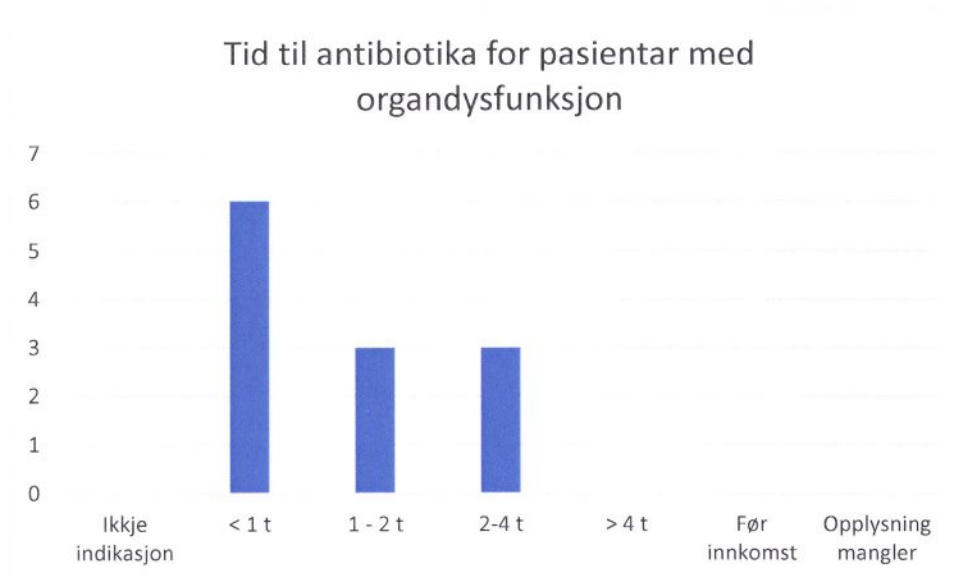
Telefon:
74 16 80 00
Org.nr.:
974 764 350

Saksbehandler:
Mona B. Parow
Telefon:
73 19 93 17

Tid til triage, innen 10 minutter etter pasientens ankomst, er gjennomgående ivaretatt.

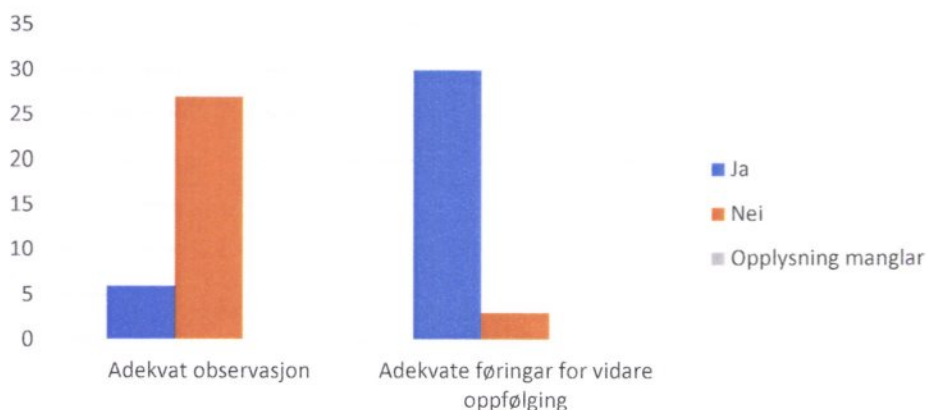


Det knytter seg større utfordringer i tid til lege i henhold til fastsatt hastegrad. Av tilsette journaler fikk 55 % av pasienter triagert til rød lege senere enn fastsatt hastegrad. For pasienter diagnostisert til oransje kom lege i ca 75% av tilfellene senere en fastsatt hastegrad.



For tid til antibiotika for pasienter med organdysfunksjon viser journalgjennomgangen bedre resultat. Det er imidlertid fortsatt ca 50 % av tilsette pasienter som får oppstart antibiotikabehandling senere enn anbefalt tid. Flere pasienter ligger imidlertid nærmere kravet til behandling innen 60 minutter enn ved forrige journalgjennomgang.

Adekvat observasjon og føringar for vidare oppfølging



For pasienter som oppholder seg i akuttmottaket er det viktig at det gjennomføres adekvate observasjoner, for å fange opp eventuell endret/forverret tilstand. Kravet til hyppighet av observasjoner ligger nedfelt i triagesystemet man benytter. Aktuelle journalgjennomgang viser at det fortsatt er svært mangelfulle observasjoner av pasientene. I ca 80 % av tilsette pasientjournaler er det ikke adekvate observasjoner.

Ved overføring av pasienter til sengepost er det viktig å sikre føringar for vidare oppfølging. Ved gjennomgang av tilsette journaler finner tilsynet adekvate føringar i over 90 % av pasientforløpene. Resultatet gjenspeiler innføringen av NEWS ved sykehuset.

Q SOFA er innført i akuttmottakene. Q SOFA som verktøy er ikke en del av tilsynets vurdering, men all den tid dette er innført i akuttmottakene, har vi undersøkt i hvilken grad dette er tatt i bruk/dokumentert. Ved journalgjennomgang gjenfinner vi Q SOFA score i 91 % av tilsette F2 skjema. Det gjenfinnes ikke i samme grad i legenotat at lege har vurdert eller tatt stilling til Q SOFA. Det er vidare grunn til å stille spørsmål til om alle forstår betydningen av Q SOFA score. Gjennomgang av F2 skjema viste at det var identifisert 4 pasienter med Q SOFA på ≥ 2 , mens tilsynet fant ytterligere 2 pasienter. 2 av 4 identifiserte var heller ikke retriagert fra oransje til rød.

Vurdering

Gjennom de undersøkelser og funn som tilsynet gjør skal tilsynet bidra til virksomhetens systematiske arbeid for å forbedre prosessene og resultatene for pasienter med sepsis. Helseforetakets arbeid med å sikre tidlig identifisering og rask oppfølging/behandling av pasienter med sepsis vil utgjøre en markør på om helseforetaket sikrer forsvarlig mottak, undersøkelse og behandling av andre uavklarte pasienter som kommer til akuttmottaket.

I oppfølgingstilsynet er det satt særlig fokus på tid til triage, tid til lege, oppstart antibiotikabehandling for pasienter med organdysfunksjon, adekvate observasjoner av pasienter i akuttmottaket samt adekvate overføringer for vidare oppfølging i sykehuset. Dette er kritiske punkter i pasientforløpet, hvor svikt kan bidra til forsinket diagnostikk og behandling av uavklarte tilstander, herunder sepsis. Tilsynet har avdekket at det kan forekomme sammenfallende risikoforhold i pasientforløpet i akuttmottaket, med forsinket tilsyn av lege, mangelfulle observasjoner av pasienten under opphold i akuttmottaket kombinert med at pasientene kan bli liggende lenge i akuttmottaket.

Det er i perioder stor pasienttilstrømming til akuttmottaket, ut over det akuttmottaket er dimensjonert for. Slik tilsynsmyndigheten forstår det har helseforetaket vurdert å ha behov

for en «plan B», plan for høyaktivitet, som skal bidra til å styre ressursene ved stor pasienttilstrømming.

Videre oppfølging

Akuttmottakene skal håndtere en ujevn pasienttilstrømming, der pasientene ofte har uavklarte tilstander og der graden av hast hva gjelder diagnostisering og behandling varierer. Det er i perioder en stor belastning mot akuttmottakene, en belastning som stiller krav til gode rutiner og praksis. Det er virksomhetens øverste ledelse som er ansvarlig for å legge til rette for at pasientforløpene i akuttmottakene til enhver tid er forsvarlig. Det må blant annet legges til rette for tilstrekkelig fagkompetanse og personellressurs, det må være rutiner for tiltak/aktiviteter i pasientforløpet som sikrer identifisering, diagnostisering og igangsatt behandling av pasientene, roller og ansvar må være avklart og rutiner for samarbeid etablert som sikrer forsvarlig overføring av pasienter til relevant fagavdeling. Ledelsen må følge med på at aktiviteten i akuttmottakene er i samsvar med de krav som stilles til forsvarlig virksomhet.

I oppsummeringsmøte 30.januar 2018 var helseforetaket bredt representert med blant annet akuttmottakets ledelse og ansatte, klinikkledelse for medisin og kirurgi, helseforetakets kvalitetssjef og fagsjef. Dette bidro til at tilsynets funn fikk en bred drøftelse som synliggjorde helseforetakets felles ansvar for akuttmottakets virksomhet.

På bakgrunn av tilsynets funn og den redegjørelsen som er gitt av helseforetaket vil Fylkesmannen be om følgende:

Det er redegjort for at det er gjennomført samarbeidsmøte med kirurgisk/ortopedisk avdeling. Samarbeidsmøte har ikke latt seg gjennomføre med medisinsk avdeling. Fylkesmannen ber om redegjørelse for hvordan samarbeidsmøter følges opp.

Det er redegjort for tiltak rettet mot å sikre legefaglige ressurser i akuttmottakene. Vi ber om at det redegjøres for status i dette arbeidet, herunder hvordan ledelsen følger med på tilgjengeligheten til legeressursen, herunder tid til lege. Hvordan følges eventuelle svikt i tid til lege opp?

Det er i perioder stor pasienttilstrømming til akuttmottakene, dette til tider i større grad enn akuttmottakene er dimensjonert for. Fylkesmannen ønsker redegjørelse for hvilken plan/beredskap helseforetaket har ved høy aktivitet i akuttmottaket. Det bes herunder redegjort for hvilke aktivitetsdata som regelmessig hentes ut.

Det har vært iverksatt forbedringstiltak knyttet til observasjoner av pasienter liggende i akuttmottaket, herunder dokumentasjon av dette. Det er fortsatt mangelfulle observasjoner og vi ber om redegjørelse for hvordan dette følges opp.

NEWS er under innføring i helseforetaket. Vi ønsker tilbakemelding på status for implementeringen.

Fylkesmannen vil be om å få tilsendt oppdaterte prosedyrer knytte til

- behandling av sepsis
- triage i akuttmottaket
- koordineringsfunksjonen i akuttmottaket

Fylkesmannen i Trøndelag ber om tilbakemelding innen **06.04.2018**

Med hilsen

Jan Vaage (e.f.)
Avdelingsdirektør
Helse- og omsorgsavdelingen

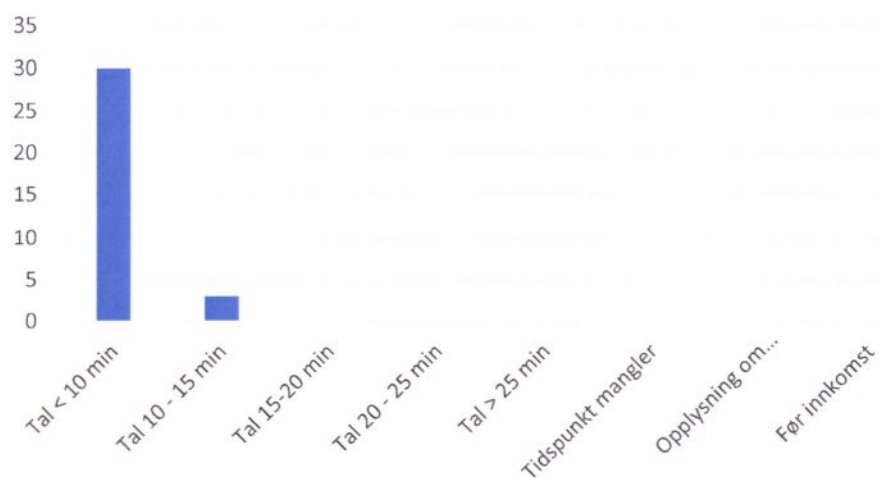
Mona B Parow
seniorrådgiver
Helse- og omsorgsavdelingen

Dokumentet er elektronisk godkjent og har derfor ingen underskrift

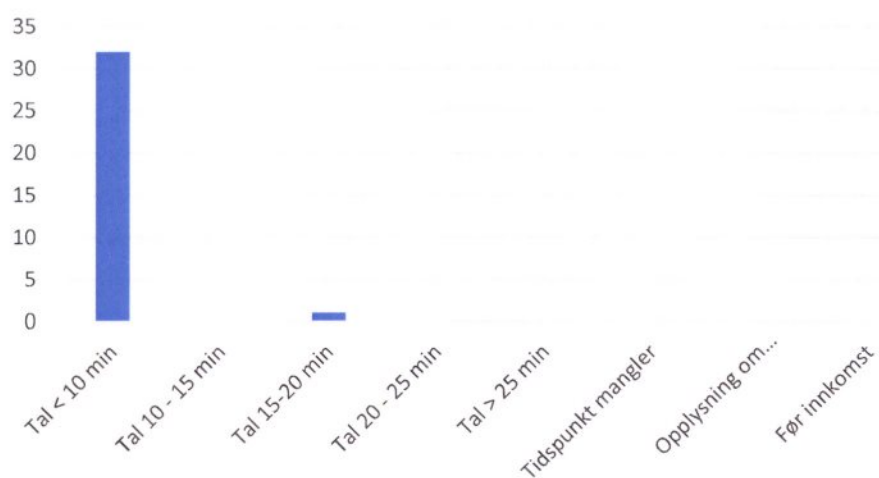
Kopi:
Fylkesmannen i Møre og Romsdal
Helse Midt Norge RHF
Statens helsetilsyn

Vedlegg: Sammenstilling P2 og P3 Levanger sykehus

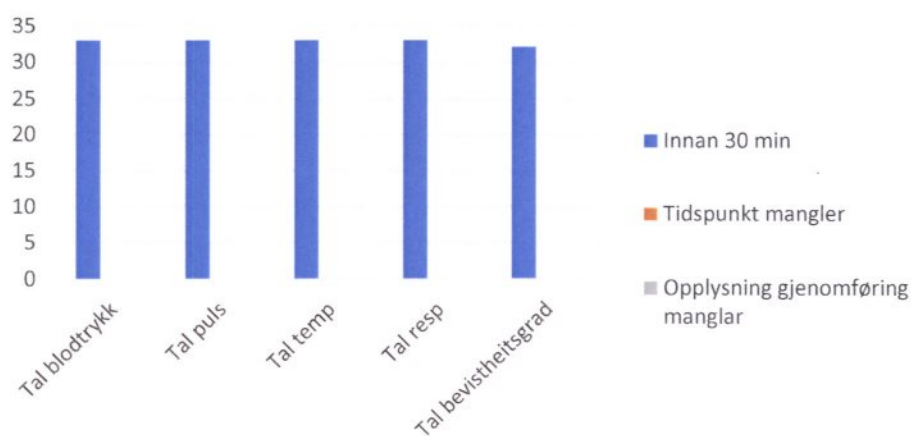
Tid til triagering P2



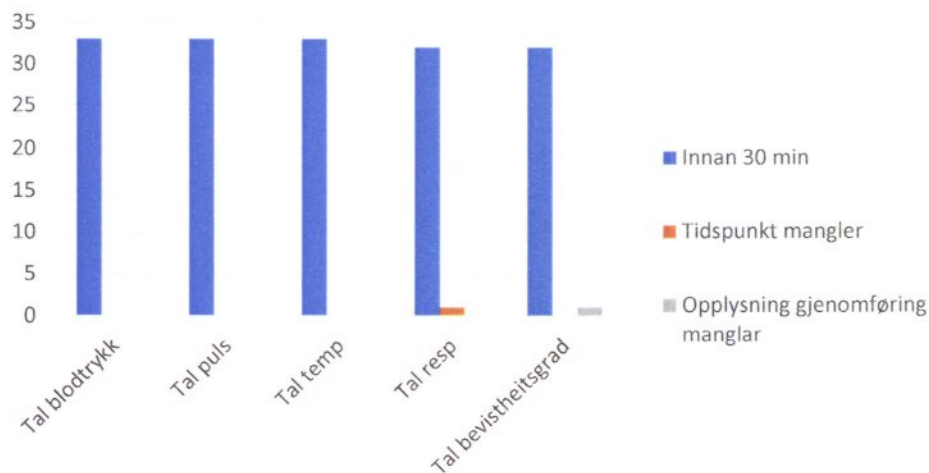
Tid til triagering P3



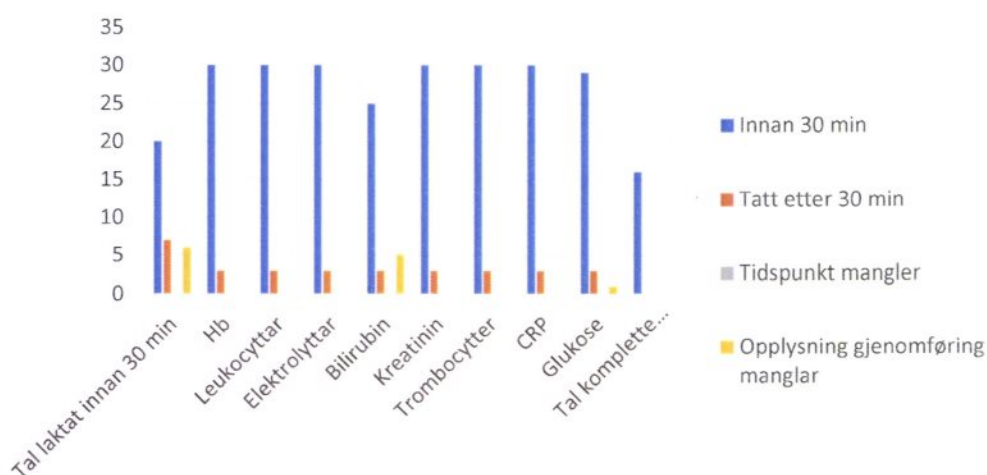
Vitale teikn innan 30 minutt P2



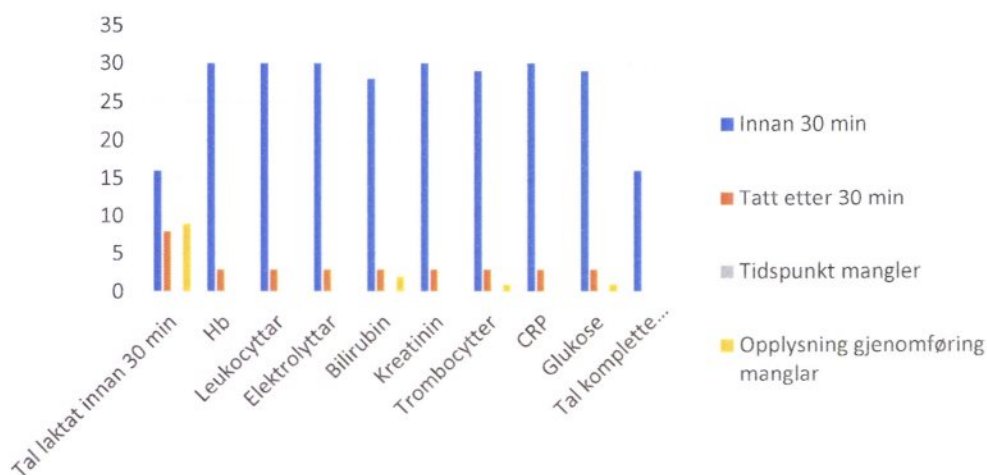
Vitale teikn innan 30 minutt P3



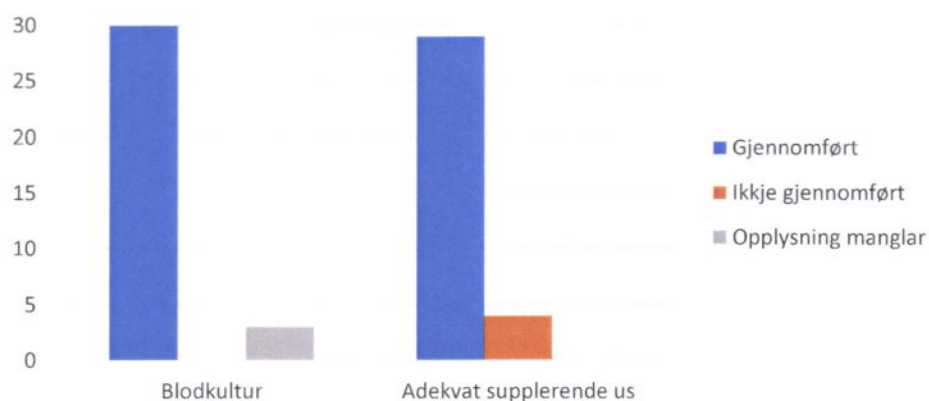
Blodprøver innan 30 minutt P2



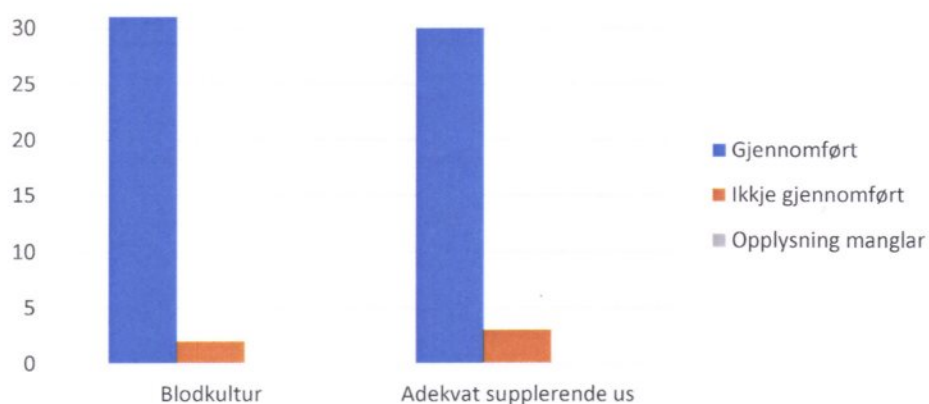
Blodprøver innan 30 minutt P3



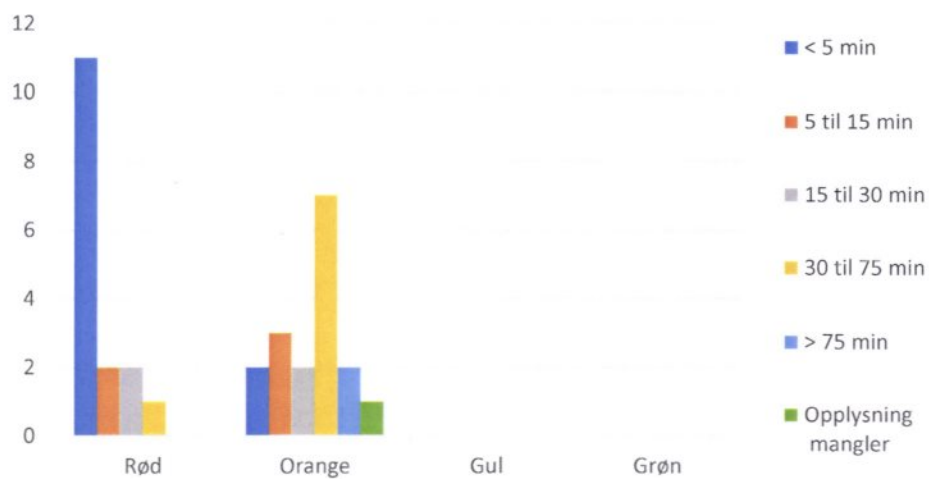
Tal blodkultur og supplerende undersøkingar for å avdekke infeksjonsfokus P2



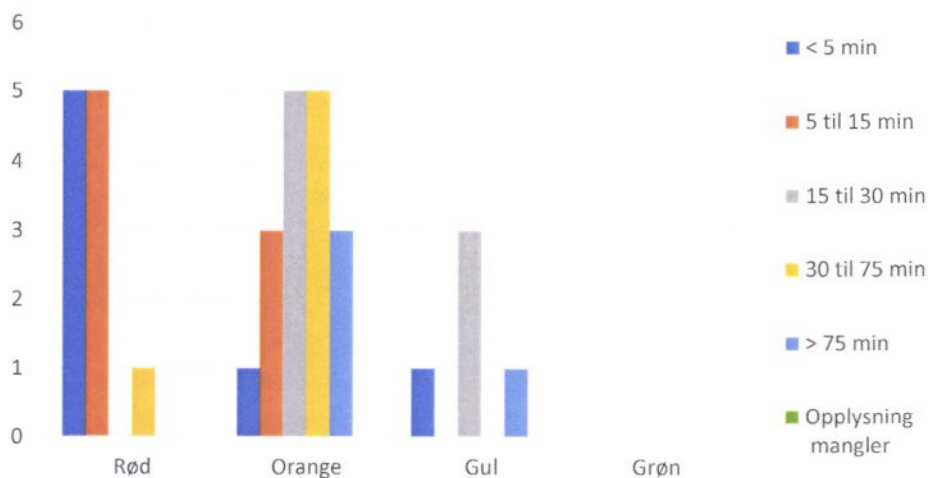
Tal blodkultur og supplerende undersøkingar for å avdekke infeksjonsfokus P3



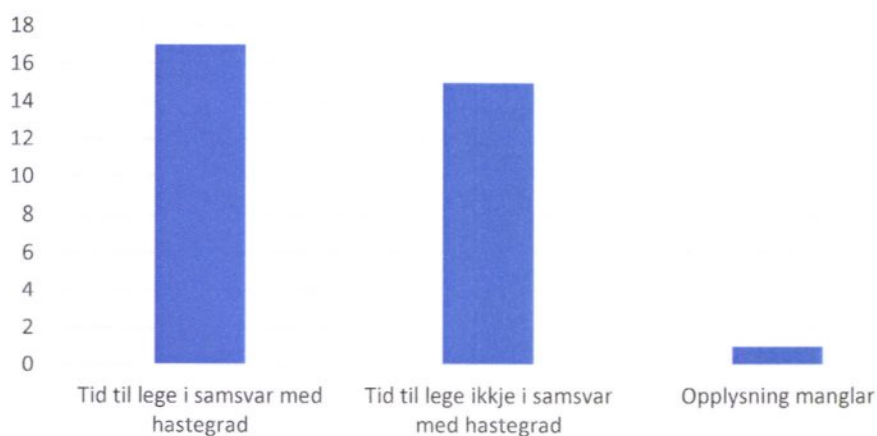
Tid til legeundersøking P2



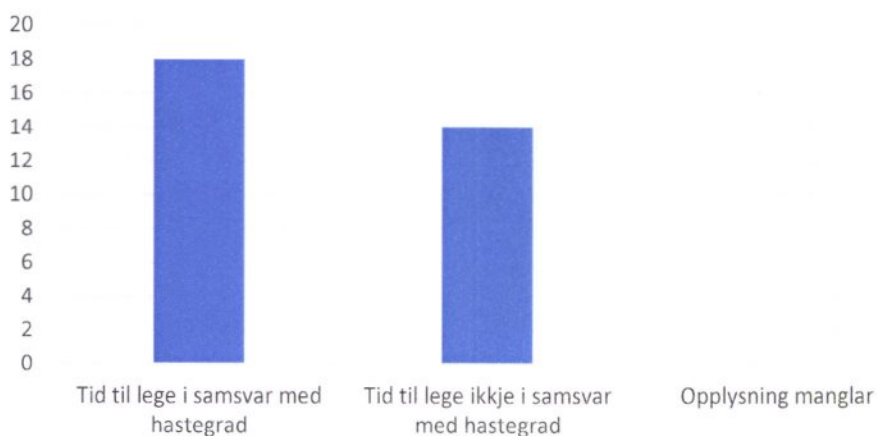
Tid til legeundersøking P3



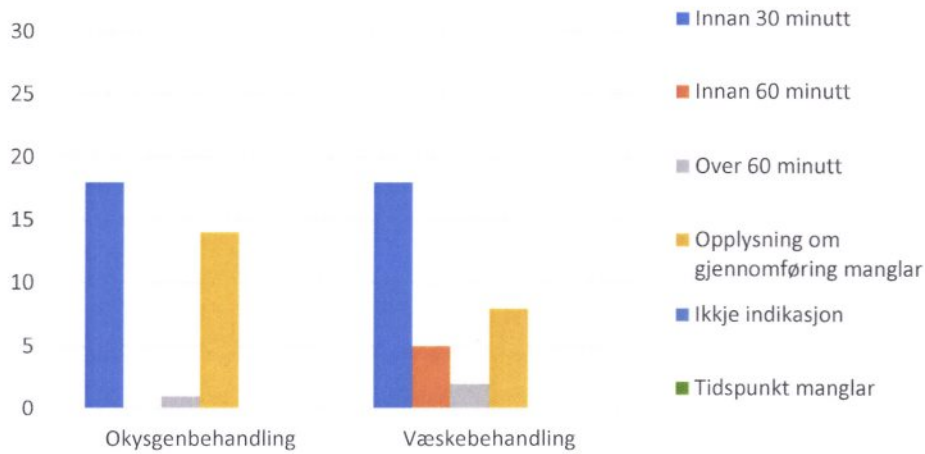
Tid til lege inkludert 15 minutt til triagering i høve tildelt hastegrad P2



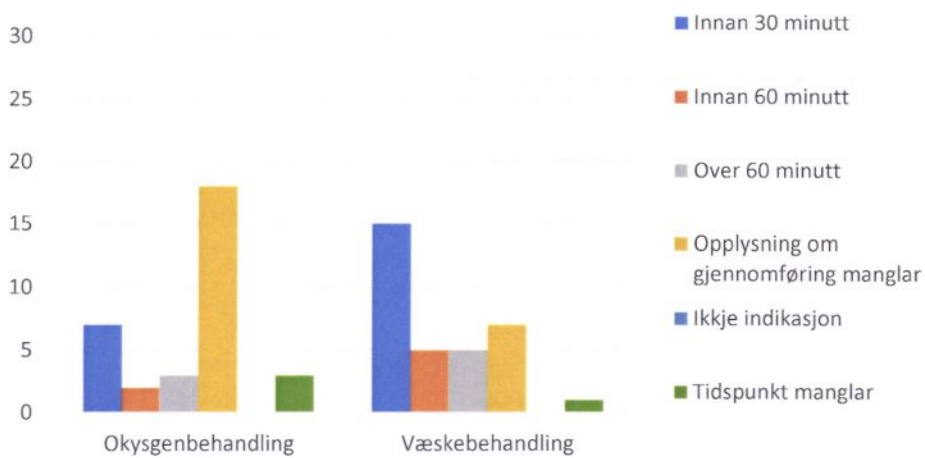
Tid til lege inkludert 15 minutt til triagering i høve tildelt hastegrad P3



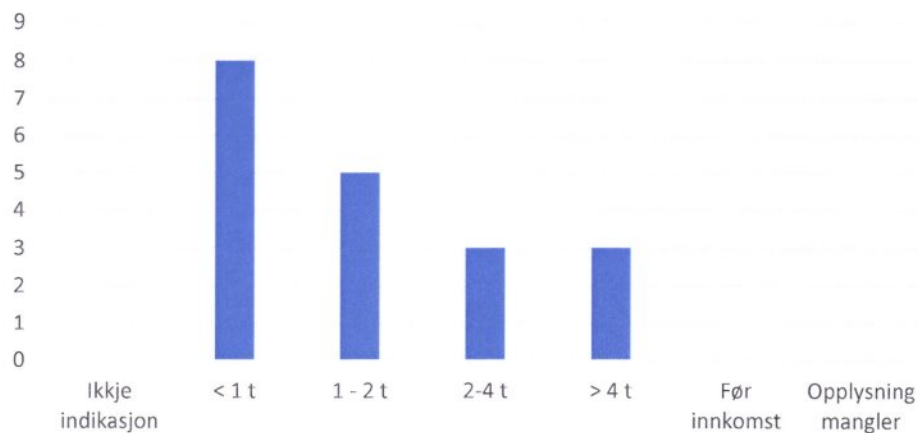
Oksygen- og væskebehandling P2



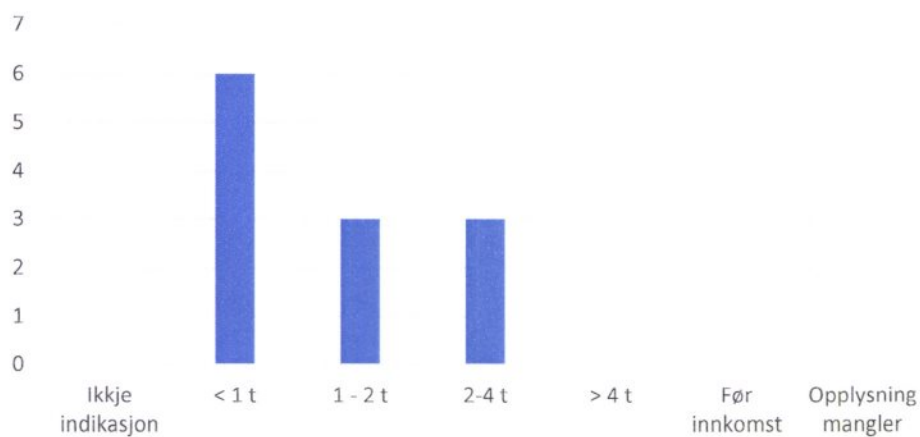
Oksygen- og væskebehandling P3



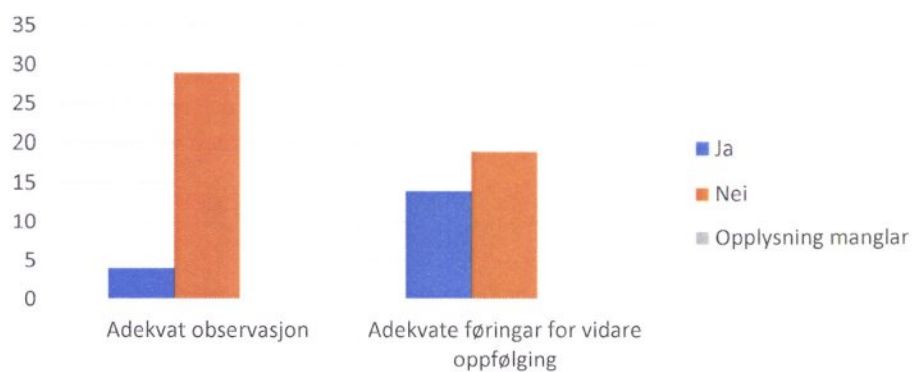
Tid til antibiotika for pasientar med organdysfunksjon P2



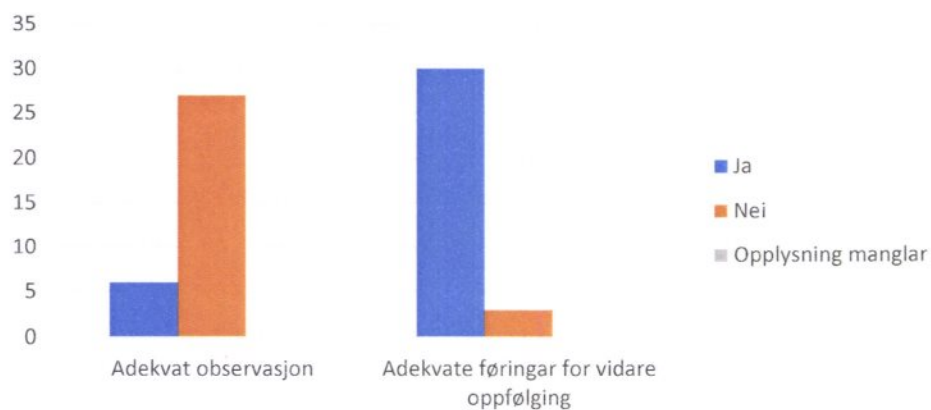
Tid til antibiotika for pasientar med organdysfunksjon P3



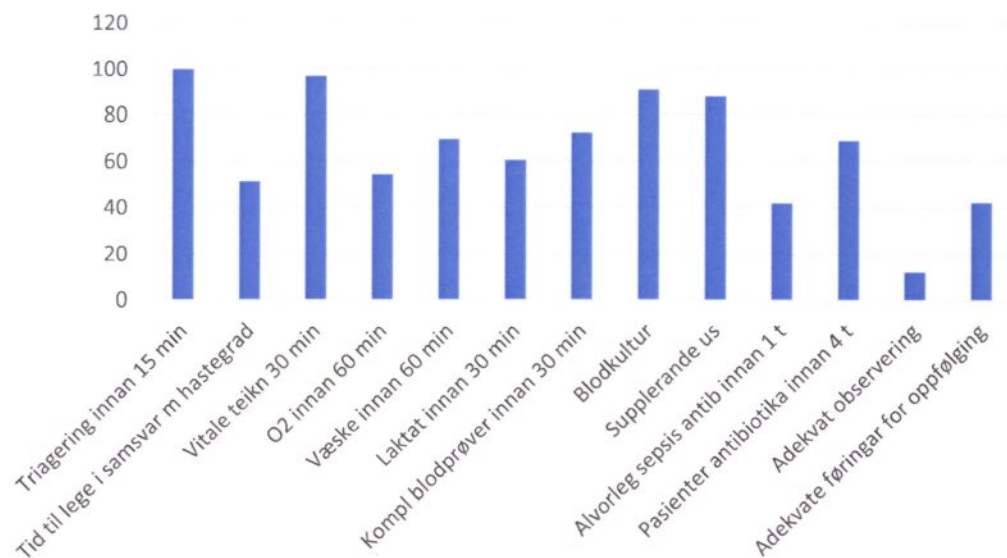
Adekvat observasjon og føringar for vidare oppfølging P2



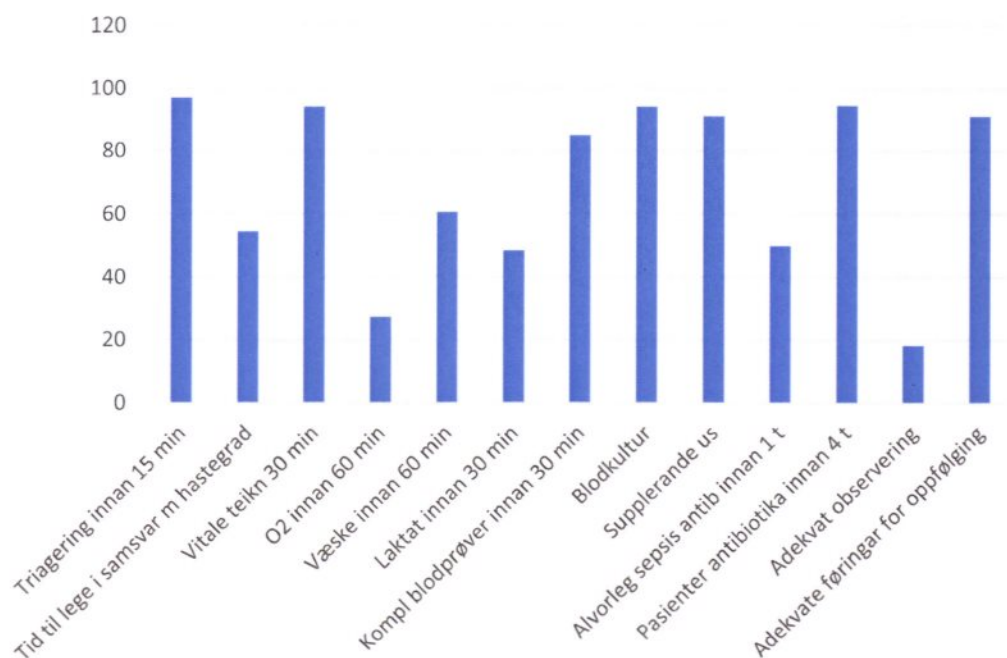
Adekvat observasjon og føringar for vidare oppfølging P3



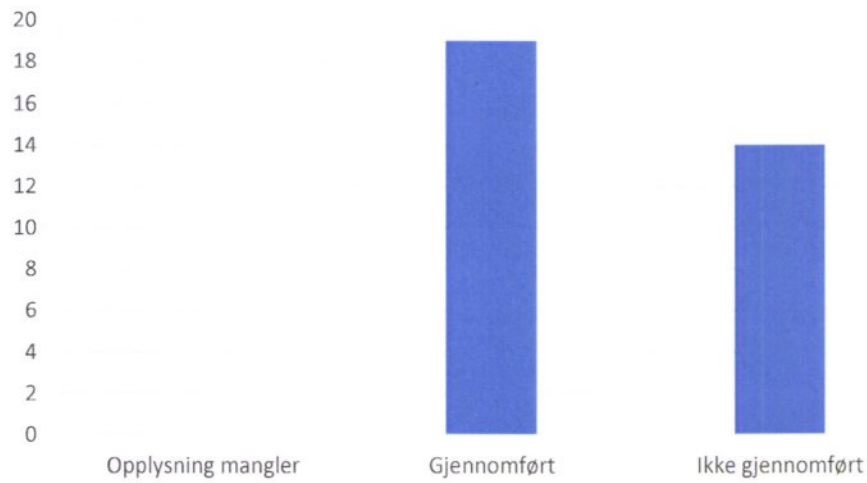
Programoppfylling pr indikator i prosent P2



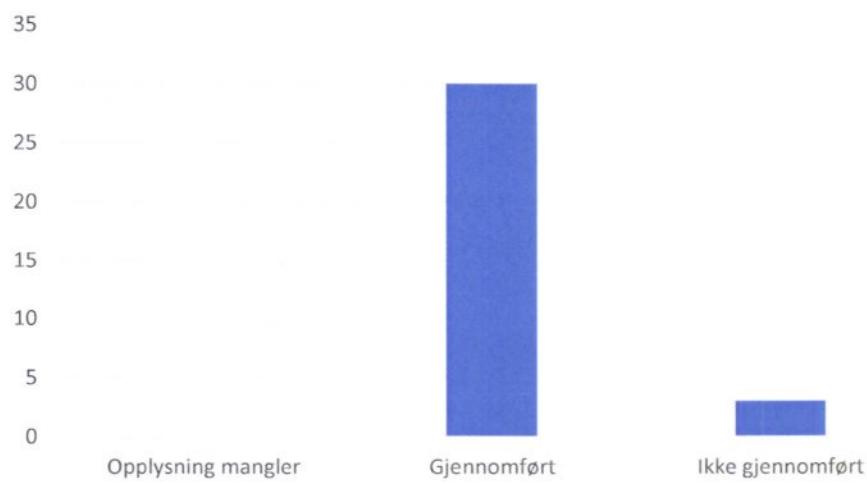
Programoppfylling pr indikator i prosent P3



Er qSOFA gjennomført P2



Er qSOFA gjennomført P3



SL-Sepsis

Dokumentadministrator: Åse Mette Haldorsen
Godkjent av: Carl Platou

Gyldig fra: 27.06.2019
Revisjonsfrist: 26.06.2020

Revisjon: 1.1
ID: 27293

Hensikt

Erkjenne når sepsis bør mistenkes, samt gi rask behandling med adekvate antibiotika og støtteterapi.

Omfang

Gjelder for pasienter med bekreftet eller mistanke om alvorlig infeksjon.

Grunnlagsinformasjon

Retningslinjen omfatter tidlig identifisering, forebygging og behandling av sepsis hos voksne. Dødelighet ved sepsis øker med 7% for hver time som går før adekvat behandling med antibiotika iverksettes (1). Sepsis skal mistenkes hos alle pasienter med infeksjon, mistanke om infeksjon, pasienter med akutt organsvikt og med usikker diagnose (2).

Sepsis defineres som et dynamisk syndrom med mikrobeindusert systemisk inflammasjon og organ dysfunksjon. Sepsis og septisk sjokk karakteriseres av blodtrykksfall og hypoperfusjon av vitale organer på grunn av vasodilatasjon og kapillær lekkasje. Økt hjerterefrekvens og respirasjonsfrekvens er tidlige varseltegn. Diagnosen bør stilles på dette tidspunktet (3).

Et klinisk verktøy for å kategorisere organ dysfunksjon er scoringssystemet Sequential (sepsis-related) organ failure management (SOFA). Organsvikt defineres som økning av SOFA-score på 2 poeng eller mer.

Definisjoner

- **Sepsis:** Livstruende organsvikt, som følge av dysregulert vertsrespons mot infeksjon (3).
- **Septisk sjokk:** Sepsis med vedvarende sirkulasjonssvikt til tross for iv væsketerapi og med behov for pressorbehandling (3).

Arbeidsbeskrivelse

Ansvar

Leger og sykepleiere ved sykehuset Levanger.

Arbeidets gang

Sepsisbehandling (antibiotika innen 60 minutt) skal starte før sikker diagnose etter en klinisk vurdering av pasientens vitale tegn og symptomer.

Fremgangsmåte

1. ABCDE vurdering

AKUTTMOTTAK:

Rød og ustabil pasient meldes fra prehospitalt:

Medisinsk pasient: Tilkalle medisinsk team

Kirurgisk pasient: Dersom vakthavende kirurg ikke er tilgjengelig, tilkall anestesilege.

Rød og stabil pasient meldes fra prehospitalt:


Sykepleier triagerer pasienten straks etter ankomst.

Alle pasienter:

Gjør ABCDE vurdering ved ankomst og triager pasienten etter hastegrad (innen 10 min).

For akuttmottaket brukes RETTS ESS 47  [SL- Triage i akuttmottak\(4-6\)](#).

SENGEPOST:

Alle pasienter triageres innen 20 minutter ved ankomst sengepost ved å regne ut  [National Early Warning Score \(NEWS\)](#)

Ved NEWS på ≥ 5 og mistenkt eller påvist infeksjon skal det mistenkes sepsis.

I tillegg brukes quick-SOFA (qSOFA) for å identifisere pasienter med alvorlig sykdomsforløp og dårlig prognose (2, 3, 8).

Quick-SOFA (qSOFA)

Klinisk infeksjon og minst to av kriteriene:

- Respirasjonsfrekvens ≥ 22
- Endret mental status
- Systolisk blodtrykk ≤ 100 mmHg

Rød triage utløses ved at pasienten har en av følgende:

- NEWS ≥ 5
- ≥ 2 qSOFA
- Neutropen feber $> 38^{\circ}\text{C}$

Andre symptomer og tegn på sepsis kan være:

- Respirasjonsfrekvens > 20 /min eller $\text{pCO}_2 < 4,3$ kPa
- Systolisk BT < 90 mmHg eller MAP < 60 mmHg
- Hjerterefrekvens > 90 /min
- Temperatur $> 38,3^{\circ}\text{C}$ eller $< 36,0^{\circ}\text{C}$
- pH $< 7,30$ eller laktat > 1 mmol/L
- CNS (konfusjon, prekoma, koma)
- Hjerte (angina, dyspné)
- Lunge (dyspné, hypoksemi)
- Nyre (timediurese $< 0,5$ ml/kg)
- GI-trakt (diaré eller paralytisk ileus)
- Hud (kald, klam og blek, redusert kapillærfylning, petekkier)
- Smerte
- Føler seg veldig dårlig eller at pårørende/helsepersonell er bekymret for pasientens tilstand

2. Etablere diagnose

Klinisk vurdering (mistenkt infeksjon, kliniske tegn). qSOFA-score for identifisering av pasienter med risiko for alvorlig sykdomsforløp og dårlig diagnose.

3. Stabilisering, behandling, utredning

a) Væskebehandling

- Etablere 2 grove perifere venekateter (grønn PVK dersom mulig).
- Ringer-acetat/ 0,9% NaCl 1000 ml, kontinuerlig infusjon
- Ved hypotensjon gis samtidig Ringer-acetat/ 0,9% NaCl 1000 ml iv over 30 minutter med overtrykksmansjett
- Væskebehandling blir deretter ordinert etter hemodynamisk status. Mål om å holde Mean Arterielt Trykk (MAP) \geq 65 mmHg og normalisere laktat-nivå (10).

[Surviving Sepsis Campaign](#)

b) Etabler monitorering og dokumentering

- Retriage av pasienten gjøres etter krav i triagesystem som brukes eller etter avtale med lege.
- All monitorering dokumenteres på avdelingens godkjente kurve.

4. Oksygenbehandling

- Gi oksygen dersom SpO₂ er $<$ 94% og pasienten er uten kjent kronisk lungesykdom (9).
- Oksygensaturering skal alltid tolkes sammen med pasientens kliniske tilstand.

[Oksygenbehandling for voksne pasienter innlagt på sykehus](#)

5. Diagnostikk

a) Mikrobiologiske prøver før antibiotika

- Blodkulturer SKAL sikres innen 30 min (minst to blodkultursett fra perifer vene og fra alle løp av intravasale katetre)
- Materiale til mikroskopi og dyrkning fra andre mistenkte infeksjonsfokus
- Merk at mikrobiologiske prøver IKKE skal føre til vesentlig forsinket oppstart AB (10)

b) **Blodprøvetaking** som Ø-hjelp bruk ROS-pakke sepsis + arteriell blodass innen 30 min

6. Antibiotikabehandling

a) Antibiotikabehandling iv (så raskt som mulig, og senest innen 60 min)

- Benzylpenicillin (5 mill IE x 4) + gentamicin* (5-6 mg/kg x 1). Tillegg av metronidazol (500 mg x 3) ved mistenkt abdominalt fokus.
- Ved penicillin straksallergi erstattes benzylpenicillin med klindamycin (600 mg x 4)
- Første dose AB kan gis før kreatinin-svar.
- Skift til mer smalspektret AB straks dyrknings og sensitivitetssvar for mikroben foreligger (10).

* Ved fulminant flerorgansvikt eller kronisk nyresvikt er aminoglykosider kontraindisert.

Veileder Antibiotika i Sykehus

7. Supplerende diagnostikk inkl billeddiagnostikk

a) Billeddiagnostikk

- Røntgen thorax
- Annen billeddiagnostikk ved indikasjon

b) Sanere aktuelle fokus

Aktuelle fokus kan være intraabdominale absesser, gastrointestinal perforasjon, ischemisk tarm, cholangitt, cholecystitt, pyelonefritt med obstruksjon eller absess, nekrotiserende fascitt, septisk artritt, empyem, og infeksjoner i implantat/ invasivt utstyr.

Aktuelle fokus bør saneres snarest mulig og senest innen 6-12 timer etter diagnosen (10).

8. Vasoaktive medisiner og Respirasjonsstøtte

Vasoaktive medisiner vurderes i samråd med anestesilege til pasienter med hypotensjon til tross for adekvat initial væskebehandling (10).

Behov for respirasjonsstøtte vurderes av anestesilege (10).

9. Kategorisering av organdysfunksjon : Sequential Organ Failure Assessment (SOFA score)

Sepsisdiagnosen stilles ved klinisk vurdering av pasienten. Sepsis 3 definisjonen krever mistenkt eller bekreftet infeksjon + tilkommet organsvikt for å stille diagnosen sepsis (3). Organsvikt defineres som en økning på 2 poeng eller mer på SOFA score.

Full SOFA score forutsetter laboratoriesvar og opplysninger om bruk av pressorer. SOFA score kan ofte ha en utgangsverdi som kan være større enn 0 hos pasienter med kroniske, underliggende sykdommer (3, 1). Dersom pasienten ikke har kjent tidligere organsvikt, tar man utgangspunkt i at pasienten har score 0 som "baseline" - og at en SOFA score på 2 dermed gir diagnose sepsis. Dersom det ikke foreligger fullstendig SOFA-score kan sepsisdiagnosen likevel settes (2).

Organsystem		Score				
		0	1	2	3	4
Respirasjon	PaO ₂ /FiO ₂ (kPa)	>53,3	<53,3	<40	<26,7 ^a	<13,3 ^a
Koagulasjon	Trombocytall (x10 ³ /µl)	≥150	<150	<100	<50	<20
Lever / galleveier	Bilirubin (µM)	<20	20-32	33-101	102-204	<204
Sirkulasjon	MAP (mmHg)	>70	<70	DA <5 DB	DA 5,1-15 A ≤0,10 NA ≤0,10	DA > 15 A > 0,10 NA > 0,10

Sentralnervesystem	Glasgow Coma skala (15/5)	15	13-14	10-12	6-9	<6
Nyrer	Kreatinin (μM)	≤ 110	110-170	171-299	300-400	>440
	Urinproduksjon (ml/døgn)				<500	<200

Tabell for fraksjon O_2 (FiO_2)

$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio regnes slik: $\text{kPaO}_2/\text{FiO}_2$.

Eksempler på utregning $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio			
pO_2	O_2 -tilførsel= FiO_2	Regnestykke	SOFA-poeng
9 kPa	Romluft=0.2	$9:0.2=45$	1
9 kPa	3 l nesekateter=0.32	$9:0.32=28.1$	2

10. Plassering i avdeling

Vurder alle pasienter med qSOFA i akuttmottaket. Diskuter pasienter med minst 2 q-SOFA kriterier ($\text{qSOFA} \geq 2$) med anestesilege..

Pasienter som ikke har behov for intensivovervåking observeres og behandles på MOA eller ordinær sengepost etter avtale med vakthavende lege. Ved overføring til MOA eller sengepost orienteres ansvarlig lege på aktuell avdeling om pasienten telefonisk.

Septisk sjokk behandles på intensivavdeling.

Instruksjoner om videre monitorering og tiltak dokumenteres i legejournal.

Referanser

1. Kumar A et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. Crit Care Med. 2006;34:1589-96.
2. Pasientsikkerhetsprogrammet 24/7. Tiltakspakke for tidlig oppdagelse og behandling av sepsis. Helsedirektoratet 2017.
3. Singer M et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016;315:801-10.
4. Askim Å et al. Poor performance of quick-SOFA (qSOFA) score in predicting severe sepsis and mortality - a prospective study of patients admitted with infection to the emergency department. Scand J Trauma Resusc Emerg Med. 2017;25:56.
5. Ljunggren M et al. The association between vital signs and mortality in a retrospective cohort study of an unselected emergency department population. Scand J Trauma Resusc Emerg Med. 2016;24:21.
6. Widgren BR & Jourak M. Medical Emergency Triage and Treatment System (METTS): a new protocol in primary triage and secondary priority decision in emergency medicine. J Emerg Med. 2011;40(6):623-8.

7. Torsvik M et al. Early identification of sepsis in hospital inpatients by ward nurses increases 30-day survival. *Critical Care*. 2016;20:244.
8. Churpek MM et al. Quick Sepsis-related Organ Failure Assessment, Systemic Inflammatory Response Syndrome, and Early Warning Scores for Detecting Clinical Deterioration in Infected Patients outside the Intensive Care Unit. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195:906-11.
9. Oftedal SF et al. Oksygenbehandling for voksne pasienter innlagt på sykehus.
<http://www.helsebiblioteket.no/fagprosedyrer/ferdige/oksygenbehandling-for-voksne-pasienter-innlagt-pa-sykehus>
. Utviklet av Helse Bergen 2016. Nedlastet på Helsebiblioteket.no
10. Rhodes A et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Crit Care Medicine*. 2017;45:486-552.
11. Damås, JK, Hannula, R. Sepsis EQS prosedyre St olavs
12. Skrede S & Flaatten HK. Nye internasjonale sepsisdefinisjoner vil påvirke hverdagen vår. *Indremedisineren*. *Fagtidsskrift for Norsk Indremedisinsk Forening* 2016; 2: 29-30.
<https://indremedisineren.no/2016/08/nye-internasjonale-sepsisdefinisjoner-vil-pavirke-hverdagen-var/>

[Tilbake til søk](#)

Relaterte dokumenter

 [SL- O2-behandling ved medisinske poster](#)

Vedlegg

-  [ESS 47 Sepsis](#)
-  [Lommekort](#)
-  [NEWS skjema](#)
-  [Prøvetaking ved mistenkt sepsis](#)
-  [Vitaltegn Sepsis](#)

Region:	Saksbehandler:	Telefon:	Vår dato:	Vår referanse:
REK midt	Magnus Alm	73597511	01.11.2018	2018/2056/REK midt
			Deres dato:	Deres referanse:
			18.10.2018	

Vår referanse må oppgis ved alle henvendelser

Lise Tuset Gustad
HNT

2018/2056 Har antibiotikabruk og resistensmønster endret seg etter Sepsil Helsetilsyn?

Vi viser til innsendt fremleggingsvurderingsskjema datert 18.10.2018. Henvendelsen har blitt vurdert av komiteens sekretariat.

Prosjektleders prosjekttale

Forskningsspørsmål: Er bruk av systemisk antibiotika økt i akuttmottaket Levanger fra 2015 til 2018? Er det endring i resistensmønster mot antibiotika for bakterier som vokser i blodkultur ved sykehuset Levanger i samme periode? Er det korrelasjon mellom bruk av Definerte Døgdoser av antibiotika (DDD)/100 innskrivninger ved akuttmottaket eller DDD/100 utskrevne pasienter og resistensmønster for bakterier? Vi vil se på varians i DDD og resistensutvikling i fire perioder delt inn etter sepsisilsynets periodiske besøk.: Periode 0 (P0), de siste 33 innlagte pasienter før 1. oktober 2015. Periode 1 (P1), de siste 33 innlagte pasienter 18. oktober 2016. Periode 2 (P2), de siste 33 innlagte pasienter 04. september 2017. Periode 3 (P3), de siste 33 innlagte pasienter 30. januar 2018.

Disse spørsmålene skal besvares ved å analysere helt anonym statistikk fra januar 2015 tom desember 2018. Fra akutt databasen vil vi hente innleggelsesstatistikk per måned: antall pasienter som innlegges per måned, antall pasienter med infeksjon per måned (identifisert med RETTS-kode ESS47). Fra PAS vil vi hente månedlig statistikk om antall utskrevne pasienter, antall utskrevne pasienter utskrevet med ICD kode 10 for infeksjon og sepsis.

Oversikt over salgstall for antibiotika hentes fra Sykehusapotekets legemiddelstatistikk ved Nord-Trøndelag Sykehus Levanger. Vi vil be om antall og type systemiske antibiotikaforsyninger (smal- og bredspektret) som ble levert til akuttmottaket i samme tidsrom for å se om det har vært endringer i DDD pr 100 innleggelser. Informasjonen vil bli uthentet i en månedlig eller tertialvis statistikk for at ikke store innkjøp skal kunne gi store statistiske utslag som ikke har noen klinisk betydning. Legemiddelstatistikken gir systematisk oversikt over antibiotika med DDD/100 liggedøgn i ATC-gruppe J01: antibakterielle midler til systemisk bruk.

Data om typer mikrobeoppvekst i blodkultur kan hentes anonymisert ved hjelp av databaseverktøyet WHONET. Opplysninger som alder (i antall oppnådde år), kjønn, måned for takning av blodkultur og resistensbestemmelse mot ulike typer antibiotika skal også hentes anonymiserherfra.

Statistisk dataanalyse skal gjennomføres ved hjelp av IBM SPSS versjon 25, Excel og Epidata. Det skal utføres deskriptive analyser og tidsserienanalyser samt analyse av varians (ANOVA) hvor vi tar høyde for antall innskrevne pasienter og alderssammensetning når vi ser om antibiotikapraksis har endret seg under oppfølging av Helsetilsynet. Statistiker vil bli kosultert for å se om det er mulig å gjøre en multipel regresjonsmodell hvor vi ser på antall døgdoser over hele perioden som kontinuerlig variabel med justering

for antall innlagte pasienter, alder og kjønn. Vi vil se på korrelasjon mellom proporsjoner av antibiotika og utvikling av resistens og i en logistisk regresjonsmodell vi vil se på hvor mye av resistensutvikling (ja/nei variable) kan forklares med antibiotikaforskriving, evt hvilke andre variabler som spiller inn (for eksempel alder og kjønn).

Vurdering

Slik komiteen oppfatter prosjektet er formålet å forbedre kvaliteten på pasientbehandlingen på lokalt plan, nærmere bestemt å evaluere om antibiotikarutinene ved akuttmottaket ved Sykehuset Levanger har endret seg etter oppfølging fra Helsetilsynet. Selv om funnene kan gi opphav til en bredere nasjonal undersøkelse, drar den søkte studiens lokale fokus prosjektet i retning av kvalitetssikring. Sepsispasienters overlevelse er ofte avhengig av at bredspektret antibiotika administreres tidlig. Samtidig gir økt forbruk av bredspektret antibiotika en særlig risiko for antibiotikaresistens. Som en følge av dette er det, som prosjektleder påpeker, viktig at man følger med på lokale trender i antibiotikaforbruk og resistensutvikling, for derigjennom å forsøke å optimalisere forbruket. Prosjektets formål, metoder og pasientinvolvering synes ikke å avvike fra en slik ordinær oppfølging og kvalitetssikring. Denne typen kvalitetssikringsstudier faller utenfor komiteens mandat å vurdere, jf. helseforskningsloven § 2. Prosjektet kan derfor gjennomføres uten forhåndsgodkjenning av REK.

Vi minner imidlertid om at et kvalitetssikringsprosjekt bare kan gjennomføres når ansvarlig ledelse, vanligvis avdelingsleder, har godkjent det og stiller de nødvendige ressurser til rådighet. I tillegg må kvalitetssikringsstudier meldes til det lokale personvernombudet.

Merknad

Vi minner om at vurderingen er gjort med bakgrunn i de innsendte dokumenter og kun er å betrakte somveiledende, jf. forvaltningsloven § 11. Dersom du ønsker at det skal fattes et formelt enkeltvedtak etter forvaltningsloven, må du sende inn en full prosjektsøknad til REK. En prosjektsøknad blir komitébehandlet iht. oppsatte frister.

Dersom det gjøres endringer i prosjektet, kan dette ha betydning for REKs vurdering. Det må da sendes inn ny søknad/framleggingsvurdering.

Med vennlig hilsen

Hilde Eikemo
sekretariatsleder, REK midt

Magnus Alm
rådgiver

Kopi til:

