

Ingrid Ressem Gustavsen

Bruk av piperacillin/tazobaktam ved behandling av infeksjoner i abdomen

Kan intervensjoner bidra til å optimalisere forskrivningen?

Masteroppgave i Farmasi

Veileder: Siver Andreas Moestue

Medveileder: Guri Høyem og Hege Salvesen Blix

Mai 2022

Ingrid Ressem Gustavsen

Bruk av piperacillin/tazobaktam ved behandling av infeksjoner i abdomen

Kan intervensjoner bidra til å optimalisere forskrivningen?



Masteroppgave i Farmasi
Veileder: Siver Andreas Moestue
Medveileder: Guri Høyem og Hege Salvesen Blix
Mai 2022

Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet
Fakultet for medisin og helsevitenskap
Institutt for klinisk og molekylær medisin



Kunnskap for en bedre verden

Sammendrag

Introduksjon: Antibiotikaresistens er en trussel mot folkehelsen. Effektive tiltak for å bremse utviklingen er viktig for å kunne ha effektiv antibiotikabehandling også i fremtiden. De nasjonale retningslinjene for antibiotikabehandling i Norge likestiller flere behandlingsalternativer, selv om det ene kan være mer resistensdrivende enn det andre.

Hensikt: Hensikten med denne studien var å undersøke om intervensjoner ved en kirurgisk avdeling kunne bidra til at forskrivningen av piperacillin/tazobaktam ble optimalisert og at minst resistensdrivende alternativ ble valgt.

Primære utfallsmål var kartlegging av valg av antibiotika ved oppstart, andel pasienter med piperacillin/tazobaktam som oppstartsantibiotika fremfor mindre resistensdrivende alternativ, etterlevelse av nasjonal faglig retningslinje og om avvik var dokumentert før og etter intervensjon.

Sekundære utfallsmål var kartlegging av endringer i antibiotikabehandling, dose og doseringsintervall, behandlingsvarighet, revurdering, mikrobiologisk prøvetaking, antibiotikagjennomgang av farmasøyt og reinnleggelse innen 14 dager etter utskrivelse.

Metode: En retrospektiv intervensjonsstudie ble gjennomført fra midten av desember 2020 til starten av januar 2022. Data ble samlet retrospektivt fra dokumentert informasjon i pasientjournal. I løpet av studieperioden ble det gjennomført to hovedintervensjoner, en legeintervensjon og en farmasøytintervensjon. Pasienter innlagt ved kirurgisk avdeling 1 med antibiotikabehandling under innleggelse for diagnosene appendisitt, divertikulitt, kolecystitt og kolangitt ble inkludert.

Resultat: I alt ble 105 pasienter inkludert, 47 pasienter i periode 1 og 58 pasienter i periode 2. Valg av piperacillin/tazobaktam som oppstartsantibiotika ble redusert med 16% fra periode 1 til periode 2, samtidig økte bruken av ampicillin, gentamicin og metronidazol med 7,5% og sulfametoksazol/trimetoprim og metronidazol med 9,5%. Endringen i oppstartsantibiotika var ikke signifikant ($p > 0,05$). Valg av oppstartsantibiotika fulgte veilederen i 74% og 69% i henholdsvis periode 1 og 2. Dette var minst resistensdrivende alternativ i 40% og 55% i periodene. For pasienter med piperacillin/tazobaktam som oppstartsantibiotika, var dette det minst resistensdrivende alternativ i omtrent 20% av tilfellene i begge periodene. Kun 4% av pasientene hadde dokumentert årsak til hvorfor dette ble valgt.

Det var 72% i periode 1 og 64% i periode 2 som fikk endret antibiotikabehandlingen under innleggelse. Gjennomsnittlig behandlingstid totalt sett var nærmest uendret i perioden (9,6 og 9,5 dager). Andelen pasienter som hadde behandlingstid i henhold til veileder var 28% i periode 1 og 20% i periode 2. I periode 1 hadde 62%, og i periode 2 hadde 53% for lang behandlingstid. Av pasienter som var inneliggende i over 48 timer fikk 81% i periode 1 og 76% i periode 2 revurdert behandlingen mellom 48-72 timer etter oppstart. Det var 7 pasienter i periode 1 (15%) og 4 pasienter i periode 2 (7%) som ble reinnlagt innen 14 dager etter utskrivelse. Resultatene var ikke signifikante ($p > 0,05$).

Konklusjon: Valget av oppstartsantibiotika hadde en fordelaktig utvikling etter at intervensjonene ble gjennomført, men endringen var kortvarig. Intervensjoner som skal påvirke antibiotikabehandling bør være mer intensive og inneholde flere punkter som kan bidra til at endringer etableres over tid.

Abstract

Introduction: Antibiotic resistance is a threat to the public health. Effective measures are needed to prevent further development of resistance and thereby ensure effective antibiotics in the future. The national guidelines for use of antibiotics in Norway juxtapose several treatment options, despite them having different risks of developing resistance.

Purpose: The propose of the study was to investigate whether an intervention at a surgical department could lead to optimized prescription of piperacillin/tazobactam and the selection of the least resistant antibiotic treatment being chosen. The primary outcome measures were to investigate the choice of initial antibiotic treatment, piperacillin/tazobactam as initial antibiotic treatment instead of antibiotic with lower risk of developing resistance, adherence to the national guideline and documented discrepancy before and after intervention. Secondary outcome measures were investigation of changes in antibiotic treatment, dose and dosing interval, duration of treatment, reassessment of treatment, microbiologic samples, antibiotic review of a pharmacist and readmission within 14 days after being discharge.

Method: A retrospective intervention study was conducted from the middle of December 2020 until the beginning of January 2022. Data was collected from documented patient information during hospital stay. The main interventions conducted during the study period included one intervention by a physician and one by pharmacists. Patients treated at the surgical department 1 with antibiotic treatment during hospital stay for the diagnosis appendicitis, diverticulitis, cholecystitis and cholangitis were included.

Results: A total of 105 patients were included, 47 patients in period 1 and 58 patients in period 2. Piperacillin/tazobactam as the initial treatment were reduced with 16% from period 1 to period 2. At the same time the use of ampicillin, gentamicin and metronidazol increased with 7,5% and sulfametoksazol/trimetoprim and metronidazol with 9,5%. The change in initial treatment was non-significant ($p > 0,05$). The initial antibiotic treatment complied to the national guideline for 74% and 69% in period 1 and 2. The initial choice of antibiotic therapy were the optimal choice considering the risk of developing resistance in 40% and 55% for period 1 and 2. For patients who received piperacillin/tazobactam as their initial treatment, these were the optimal choice in about 20% of the cases for both periods and only 4% of the patients had documented cause.

There were 72% in period 1 and 64% in period 2 who had a change in antibiotic treatment during hospital stay. On average, the duration of treatment did not change during the study period (9.6 days in period 1 and 9.5 days in period 2). In period 1 28%, and in period 2 20% had duration of treatment in accordance to the guidelines. There were 62% in period 1 and 53% in period 2 who received treatment with antibiotics for a longer period of time then what were recommended in the national guidelines. There were 81% of patients with hospital stay over 48 hours in period 1 and 76% in period 2 who had their treatment reassessed. There were 7 patients in period 1 (15%) and 4 patients in period 2 (7%) who were readmitted within 14 days after being discharged. The results where non-significant ($p > 0.05$).

Conclusion: The choice of initial antibiotic treatment showed a positive trend towards the optimal treatment considering the risk of developing resistance after the interventions were conducted, but the changes only lasted for a short period of time. Interventions which should affect the prescription of antibiotics should be more intensified and include more interventions to achieve change over time.

Forord

Gjennom store deler av mitt siste studieår ved Master i Farmasi på NTNU har jeg jobbet med denne masteroppgaven. I den forbindelse er det mange som har bidratt og som jeg ønsker å takke:

En spesielt stor takk til Guri Høyem som bidro til å finne en relevant problemstilling og som har veiledet og støttet meg gjennom hele perioden.

Tusen takk til Hege Salvesen Blix for konstruktive tilbakemeldinger, god veiledning og hjelp med masteroppgaven.

En stor takk til Sykehusapotekene Midt-Norge og spesielt takk til Sykehusapoteket Levanger som tilrettela for at jeg kunne skrive min masteroppgave der. Takk til alle ansatte ved apoteket som har oppmuntret meg, kommet med støttende ord og tilbakemeldinger.

Tusen takk til Helse Nord-Trøndelag og leger, sykepleiere og andre ansatte ved kirurgisk avdeling som var positive til gjennomføringen av denne studien. Takk til forskningsavdelingen i Helse Nord-Trøndelag for tilgang til data og godkjenning til å gjennomføre studien på en forsvarlig måte.

Takk til farmasiutdanningen ved NTNU og intern veileder Siver Andreas Moestue for å besvare mine spørsmål og gi meg muligheten til å ta en mastergrad i Farmasi.

Til slutt ønsker jeg å takke min samboer, familie og venner som har støttet meg, vist forståelse og gitt meg nødvendig avkobling i studietiden.

Tusen takk!

Levanger, Mai 2022.

Ingrid Ressem Gustavsen

Innhold

Sammendrag	v
Innhold	ix
Figurer	xii
Tabeller	xiii
Forkortelser/symboler	xiv
1 Innledning	15
1.1 Valg av problemstilling	16
1.2 Avgrensing av problemstilling	16
1.3 Oppgavens disposisjon	17
2 Teori	18
2.1 Antibiotikaresistens og utvikling av antibiotika	18
2.2 Antibiotikabruk i Norge	19
2.3 Nasjonale tiltak mot antibiotikaresistens og antibiotikabruk i sykehus	19
2.4 Antibiotikabruk ved kirurgisk avdeling ved Sykehuset Levanger	22
2.5 Farmasøyter i sykehus	23
2.6 Nasjonal faglig retningslinje	24
2.7 Infeksjoner i abdomen	26
2.8 Alternative behandlingsregimer for antibiotika – Typer og virkemekanismer	27
2.8.1 Piperacillin/tazobaktam	28
2.8.2 Trippelregime med ampicillin, gentamicin og metronidazol	28
2.8.2.1 Ampicillin	28
2.8.2.2 Gentamicin	28
2.8.2.3 Metronidazol	29
2.8.3 Perorale behandlingsregimer	29
2.8.3.1 Sulfametoksazol/trimetoprim + Metronidazol	29
2.8.4 Ciprofloksacin og metronidazol	29
2.9 Individuelle forhold	30
2.10 Hensikt	30
3 Metode	31
3.1 Studiedesign	31
3.2 Studiepopulasjon	32
3.2.1 Inklusjonskriterier	32
3.3 Journalgjennomgang	32
3.3.1 Reinnleggelse	34
3.3.2 Risikofaktorer	35

3.3.3	Indikasjon, allergi, liggedøgn, operasjon og NEWS-score.....	35
3.3.4	Antibiotikabehandling og nasjonal veileder	35
3.3.5	Revurdering	36
3.4	Intervensjoner	36
3.5	Analyse.....	38
3.5.1	Utfallsmål.....	38
3.6	Databehandling og statistiske analyser	38
3.7	Etikk og sikkerhet	39
4	Resultat.....	40
4.1	Pasientkarakteristikk	40
4.2	Valg av oppstartsantibiotika og bruk av piperacillin/tazobaktam	42
4.2.1	Terapivalg for de ulike indikasjonene	44
4.2.1.1	Valg av oppstartsantibiotika - appendisitt og divertikulitt	45
4.3	Endring av antibiotikabehandling under innleggelse	47
4.4	Etterlevelse av nasjonal faglig retningslinje, valg av minst resistensdrivende alternativ og avvik	48
4.5	Dose og doseringsintervall.....	49
4.6	Behandlingsvarighet	50
4.6.1	Appendisitt.....	51
4.6.2	Divertikulitt	52
4.7	Revurdering og mikrobiologisk testing.....	52
4.8	Antibiotikagjennomgang av farmasøyt	53
4.9	Reinnleggelse	53
5	Diskusjon.....	54
5.1	Bruk av piperacillin/tazobaktam og valg av oppstartsantibiotika	54
5.1.1	Terapivalg for ulike indikasjoner.....	55
5.2	Endring av antibiotikabehandling.....	57
5.3	Etterlevelse av nasjonal faglig retningslinje og dokumentering av avvik	58
5.4	Oppdatert versjon av nasjonal faglige retningslinjer.....	60
5.5	Dose, doseringsintervall og behandlingstid	61
5.5.1	Behandlingstid for ulike indikasjoner og oppdatering av retningslinjer	63
5.6	Revurdering.....	64
5.7	Farmasøyter	64
5.8	Reinnleggelse	65
5.9	Koronapandemien og påvirkning av data	65
5.10	Metodekritikk.....	66
5.11	Videre forskning.....	68

6	Konklusjon	69
7	Referanser	70
8	Vedlegg	75
8.1	Vedlegg 1 – Datainnsamlings skjema	75
8.2	Vedlegg 2 – Svar på søknad DAC	77
8.3	Vedlegg 3 – Pasientkarakteristikk 4 ukers perioder	81

Figurer

Figur 1: Prosentvis forbruk av piperacillin/tazobaktam sammenlignet med total antibiotikabruk i norske sykehus, Helse Nord-Trøndelag og Sykehuset Levanger fra 2012 til 2021. Tall hentet fra Sykehusapotekenes legemiddelstatistikk.	16
Figur 2: Tidslinje som viser utviklingen av nye antibiotika og når det oppdages antibiotikaresistens i perioden 1930-2005.	19
Figur 3: Forbruk av utvalgte bredspektrede antibiotikagrupper i norske sykehus fra 2012 til 2021.	21
Figur 4: Forbruk av utvalgte bredspektrede antibiotikagrupper i Helse Nord-Trøndelag i perioden 2012 til 2021.	22
Figur 5: Prosentvis fordeling i bruk av bredspektret antibiotika og aminoglykosider ved kirurgisk avdeling 1 og 3 ved sykehuset Levanger i 2018, 2019, 2020 og 2021. Tall hentet fra Sykehusapotekenes legemiddelstatistikk.	23
Figur 6: Oversikt over studieperioden med informasjon om når datainnsamlingen startet, når de ulike hovedintervensjonene ble gjennomført og når datainnsamlingen ble avsluttet.	31
Figur 7: Flytskjema over studiepopulasjonen.	33
Figur 8: Studiens tidsperioder over pilen og intervensjoner under pilen. De mørkeblå boksene viser hovedintervensjonene og de lyse viser andre intervensjoner i perioden. ...	37
Figur 9: Prosentvis fordeling mellom hvilke oppstartsantibiotika pasientene ble behandlet med i periode 1 og periode 2.	42
Figur 10: Andelsfordelingen mellom hvilke oppstartsantibiotika som ble valgt i ulike perioder av studien.	43
Figur 11: Linjediagram med antall pasienter som fikk piperacillin/tazobaktam eller alternativt regime som oppstartsantibiotika	43
Figur 12: Prosentvis endring i valg av oppstartantibiotika for pasienter med diagnosen appendisitt delt inn i 4 ukersperioder.	46
Figur 13: Prosentvis endring i valg av oppstartsantibiotika for pasienter med indikasjonen divertikulitt delt inn i 4 ukersperioder.	46
Figur 14: Fordelingen mellom pasienter som har behandlingsvarighet i henhold til det som er angitt i antibiotikaveilederen.	50

Tabeller

Tabell 1: Tabell hentet fra NORM/NORM-VET (11) som viser hvordan antibiotikabruken per ATC-gruppe har utviklet seg fra 2012 til 2020 i Norge.	20
Tabell 2: Nasjonal faglig retningslinje for antibiotikabruk i sykehus ved infeksjoner i abdomen.	25
Tabell 3: Pasientkarakteristikk i periode 1 og periode 2.	41
Tabell 4: Valg av oppstartsantibiotika i periode 1 og periode 2. Antall pasienter som fikk de ulike antibiotikabehandlingene og andel av totalt antall inkluderte pasienter i aktuell periode.	42
Tabell 5: Fordeling mellom valg av oppstartsantibiotika gruppert etter indikasjon i periode 1 og 2.	45
Tabell 6: Terapivalg for pasienter som fikk endret antibiotikabehandlingen etter oppstart i periode 1 og 2.	47
Tabell 7: Terapivalg for pasienter som fikk endret antibiotikabehandlingen etter oppstart, gruppert etter hvilken oppstartsantibiotika de fikk i periode 1 og 2.	47
Tabell 8: Kartlegging av om valg av oppstartsantibiotika var i henhold til antibiotikaveilederen og om dette var det minst resistensdrivende antibiotikavalget i periode 1 og periode 2.	48
Tabell 9: Pasienter som fikk piperacillin/tazobaktam som oppstartsantibiotika og om dette var i henhold til antibiotikaveileder, om det var minst resistensdrivende antibiotikavalg og om avvik fra veileder var dokumentert i periode 1 og 2.	48
Tabell 10: Fordelingen mellom pasienter med optimal dose og doseringsintervall samlet sett og fordelt mellom ulike behandlingsregimer i periode 1 og 2.	49
Tabell 11: Behandlingslengde i periode 1 og periode 2. Angitt behandlingslengde, om dette var i henhold til retningslinjer og om varigheten var for lang eller kort ifølge anbefalinger i antibiotikaveileder i periode 1 og 2.	50
Tabell 12: Behandlingsvarighet for pasienter med appendisitt i periode 1 og 2. Antall pasienter som var operert og behandlingsvarighet gruppert etter om pasientene var operert eller ikke.	51
Tabell 13: Behandlingsvarighet for pasienter med divertikulitt i periode 1 og 2.	52
Tabell 14: Antall pasienter som var innlagt i over 48 timer og ble mikrobiologisk testet, resistenssvar og om resistenssvar var dokumentert vurdert i periode 1 og 2.	52
Tabell 15: Antall reinnlagte pasienter innen 14 dager etter utskrivelse, angitt årsak til reinnleggelse og hvilken oppstartsantibiotika de hadde fått i periode 1 og periode 2.	53

Forkortelser/symboler

AB	Antibiotika
CIP	Ciprofloksacin
DAC	Forskningsansvarlig instans i Helse Nord-Trøndelag
DDD	Definerte døgn doser
DMS	Distriktmedisinsk senter
eGFR	Estimert glomerulær filtrasjonsrate
FarmaPro	Datasystem for ekspedering av resepter
GFR	Glomerulær filtrasjonsrate
iv.	Intravenøs
K1	Kirurgisk avdeling 1
Kir	Kirurgisk
Med	Medisinsk
MIC	Minimal inhibitory concentration
MTZ	Metronidazol
NTNU	Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet
po.	Peroral
SD	Standardavvik
SXT	Sulfametoksazol/trimetoprim
Trippelregime	Ampicillin, gentamicin og metronidazol
TZP	Piperacillin/tazobaktam

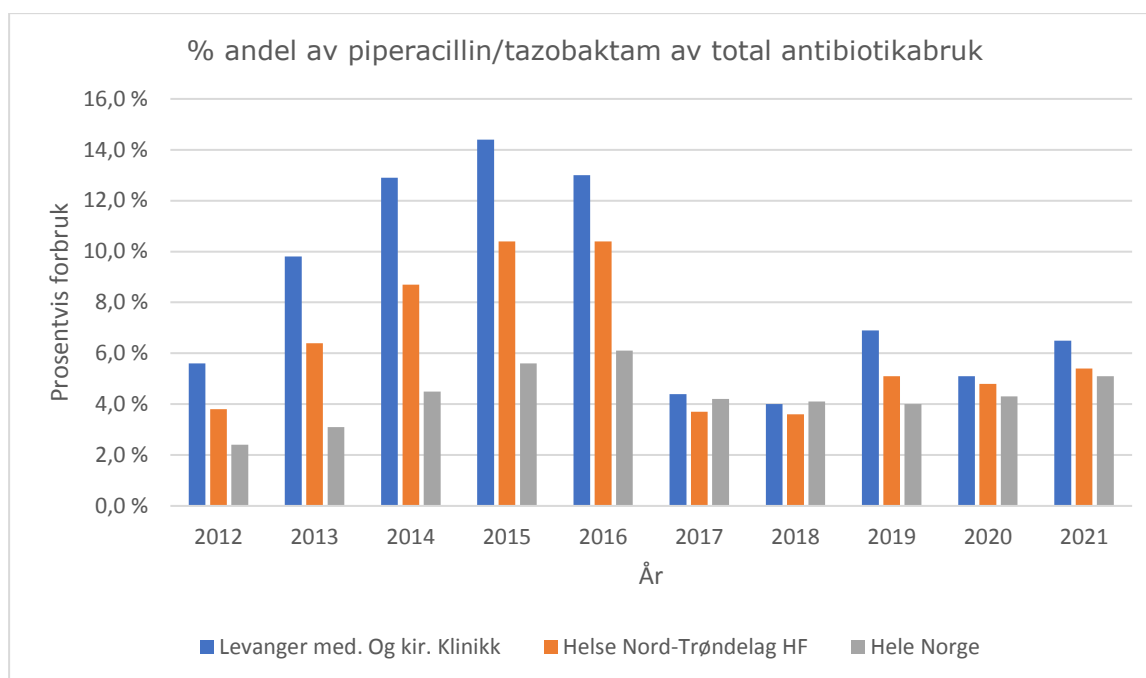
1 Innledning

Antibiotikaresistens er et økende problem i verden (1). Tiltak som kan bremse utviklingen av resistens er essensielle for å ha virksom antibiotika også i fremtiden. Virksom antibiotika er viktig for å kunne behandle og forhindre alvorlige infeksjoner. I Norge brukes hovedandelen av bredspektret antibiotika i spesialisthelsetjenesten. Dette gjør sykehusmiljøene ekstra sårbare for spredning av resistente bakterier, og tiltak som kan bidra til riktig bruk av antibiotika på sykehus er viktige (2).

I 2015 ble «Nasjonal strategi mot antibiotikaresistens 2015-2020» publisert. Denne setter fokus på tiltak som skal bidra til mindre og riktigere bruk av antibiotika. Et av målene i strategien var å redusere antibiotikabruken med 30% i befolkningen sammenlignet med 2012, målt i definerte døgn doser/1000 innbyggere/døgn (3). Senere samme år kom også «Handlingsplan mot antibiotikaresistens i helsetjenesten». Denne skulle bidra til at det nevnte målet i strategien skulle nås. I handlingsplanen var et av målene å redusere forbruket av bredspektret antibiotika i sykehus med 30% sammenlignet med forbruket i 2012. De bredspektrede antibiotikagruppene som inngikk i dette målet var karbapenemer, 2. og 3. generasjons cefalosporiner, penicilliner med enzymhemmer og kinoloner (2). Piperacillin/tazobaktam er klassifisert som et penicillin med enzymhemmer og blir definert som bredspektret antibiotika. Forbruket av dette legemidlet bør derfor reduseres (4).

I Norge er det utarbeidet nasjonale retningslinjer for hvilke antibiotikavalg som er de mest hensiktsmessige for ulike indikasjoner. Denne informasjonen er publisert i antibiotikaveilederen. For enkelte diagnoser er flere behandlingsalternativer likestilt. Men selv om alternativene er likestilte i retningslinjene, kan allikevel det ene alternativet være mer hensiktsmessig med tanke på resistensutvikling (5). Flere studier har sett på etterlevelse av nasjonal faglig retningslinje (6), men det er lite studier på antibiotikavalg når veilederen likestiller flere behandlingsalternativer. For enkelte sykdommer i abdomen er piperacillin/tazobaktam likestilt med et mindre resistensdrivende alternativ, og i denne oppgaven er hovedfokuset å redusere forbruket av piperacillin/tazobaktam (5).

Figur 1 viser hvor stor andel av antibiotikabruken som har vært piperacillin/tazobaktam i alle sykehus i Norge, i Helse Nord-Trøndelag og ved medisinske- og kirurgiske avdelinger ved sykehuset Levanger. Helse Nord-Trøndelag har jevnt over hatt en høyere prosentandel av denne antibiotikatypen sammenlignet med resten av landet. Levanger sykehus har bidratt til det høye forbruket og har hatt høyere andel i forbruk enn Helse Nord-Trøndelag generelt og på landsbasis.



Figur 1: Prosentvis forbruk av piperacillin/tazobaktam sammenlignet med total antibiotikabruk i norske sykehus, Helse Nord-Trøndelag og Sykehuset Levanger fra 2012 til 2021. Tall hentet fra Sykehusapotekenes legemiddelstatistikk. (Med.=Medisinsk og kir.=kirurgisk).

1.1 Valg av problemstilling

Riktig bruk av antibiotika er viktig. En antibiotikafarmasøyt ved sykehuset Levanger hadde et inntrykk av at det ble brukt mer piperacillin/tazobaktam enn hva som var nødvendig ut i fra behandlingsalternativene i antibiotikaveilederen. Som figur 1 også viser, har forbruket i Helse Nord-Trøndelag og særlig Sykehuset Levanger vært høyere enn resten av landet. Det ble derfor utformet en problemstilling som skulle forsøke å se på om tiltak ved en avdeling med relativt høyt forbruk av piperacillin/tazobaktam kunne bidra til at forbruket ble redusert ved at mindre resistensdrivende behandlingsalternativer ble valgt:

Kan forskrivning av piperacillin/tazobaktam optimaliseres ved hjelp av intervensjoner på post?

1.2 Avgrensning av problemstilling

For å avgrense problemstillingen vil ordene *forskrivning*, *optimaliseres* og *intervensjoner* i denne oppgaven forstås som:

- *Forskrivning:* Antibiotikabehandling under innleggelse og ved utskrivelse av sykehus.
- *Optimaliseres:* Undersøkes om minst resistensdrivende antibiotika velges, om antibiotikaveilederen følges, om avvik dokumenteres, om behandlingen endres under innleggelse, om doseringsintervall og dose er optimal, om behandlingens lengde er i samsvar med veileder, om antibiotikabehandlingen revurderes 48-72 timer etter oppstart og om pasientene reinnlegges innen 14 dager etter utskrivelse.

- *Intervensjoner:*
 - Hovedintervensjoner: økt fokus på riktig antibiotikavalg av lege og presentasjon av prosjekt for leger
 - Andre intervensjoner: undervisning av sykepleiere, presentasjon av prosjekt for farmasøyter og påminnelsemail sendt til legene.

Videre ble det valgt å avgrense oppgaven til å omhandle pasienter med infeksjoner i abdomen som får antibiotikabehandling. Følgende diagnoser er inkludert:

- ICD-10 K35 – appendisitt
- ICD-10 K57 – divertikulitt
- ICD-10 K81 – kolecystitt
- ICD-10 K83.0 – kolangitt

Årsaken til dette er at disse indikasjonene har piperacillin/tazobaktam som anbefalt antibiotikabehandling i tillegg til et annet likestilt behandlingsalternativ (5). Mange av pasientene som er tilknyttet Sykehuset Levanger med disse diagnosene legges inn ved kirurgisk avdeling 1. Oppgaven er begrenset til pasienter med gitte diagnosekoder som har vært innlagt ved denne avdelingen.

1.3 Oppgavens disposisjon

Videre i oppgaven vil det bli presentert relevant teori som danner grunnlaget for det som senere blir diskutert. Deretter følger et metodekapittel som beskriver hvordan data er innsamlet, analysert og behandlet. Relevante funn presenteres i et resultatkapittel. Videre følger et diskusjonskapittel hvor resultatene diskuteres opp mot tidligere forskning og teori. Avslutningsvis vil en konklusjon forsøke å oppsummere og svare ut problemstillingen.

2 Teori

Dette kapitlet inneholder informasjon om relevante temaer som vil bli diskutert senere i oppgaven. Teorien som presenteres under er utvalgt med tanke på problemstillingen og handler hovedsakelig om antibiotikaresistens, antibiotikabruk og valg av antibiotika på sykehus.

2.1 Antibiotikaresistens og utvikling av antibiotika

Antibiotikaresistens er en trussel mot folkehelsen som fører til lengre sykehusinnleggelses og økt dødelighet (1). Antibiotikaresistens vil si at bakteriene har motstandsmekanismer mot effekten av antibiotika, og dermed forhindrer den tiltenkte effekten (7). Noen bakterier er naturlig resistente mot enkelte antibiotika, noe som vil si at enkelte antibiotikatyper aldri har vært effektive mot disse bakteriene. Bakteriene kan også utvikle motstandsmekanismer mot effekten av antibiotika som tidligere var virksom. Dette kalles ervervet resistens og oppstår fordi bakterier muterer og danner mekanismer som forhindrer antibiotika i å virke (1). Infeksjoner som tidligere var enkle å behandle, kan bli problematiske i fremtiden dersom utviklingen av antibiotikaresistens fortsetter (7). Riktig bruk av antibiotika er derfor viktig for å forhindre at utviklingen av resistens akselereres (1).

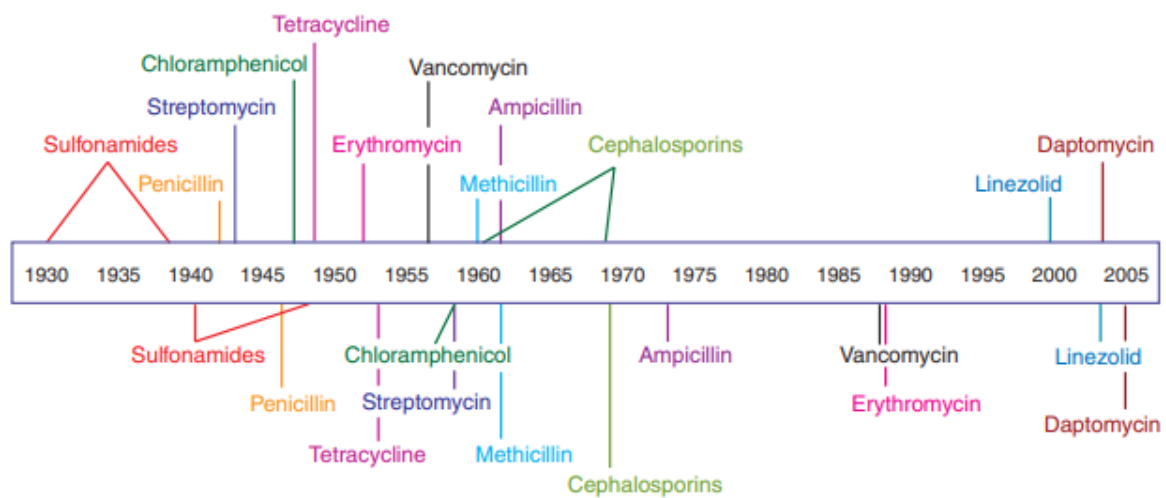
Bruk av antibiotika dreper ikke bare de bakteriene som forårsaker sykdom, men påvirker også den normale bakteriefloraen hos pasienten. Normalfloraen består av mikroorganismer i slimhinner, i tarmen og på huden. Denne bidrar blant annet til å beskytte mot infeksjoner (8). Når normalfloraen hemmes, vil resistente bakterier og sopp få bedre vekstvilkår. Dette øker risikoen for resistensutvikling (9). Det bør derfor velges antibiotika som påvirker normalfloraen minst mulig. Dette oppnås ved å velge så smalspektret antibiotika som er hensiktsmessig ut i fra type infeksjon og pasientens tilstand (10).

Hovedandelen av bredspektret antibiotika brukes i sykehus (10, 11). Bredspektret antibiotika vil si antibiotika som har effekt på flere typer bakterier. Bruk av bredspektret antibiotika kan bidra til at bakterier utvikler resistens (9). Antibiotikaresistens kan spre seg mellom bakterier, og bakteriene kan bli multiresistente ved at de utvikler resistens mot flere typer antibiotika (7). Resistente bakterier kan også spre seg mellom personer, og mange kan være bærere av resistente bakterier uten at de forårsaker sykdom i bæreren. Sykehus og sykehjem er særlig sårbare for at slike bakterier spres i sine miljø da det ofte er syke pasienter med redusert immunforsvar og eldre som oppholder seg på disse stedene (9).

Et annet problem med resistensutviklingen er at det produseres få nye antibiotikatyper som kan behandle infeksjoner med resistente bakterier (9). En av årsakene til dette er at legemiddelfirmaene ikke ser noen økonomi i å utvikle nye typer antibiotika. Bredspektret antibiotika er i utgangspunktet legemidler som skal brukes minst mulig, og den økonomiske vinningen for legemiddelfirmaer blir dermed dårlig (3). Figur 2 viser hvordan utviklingen av nye antibiotikatyper og utvikling av resistens har vært fra 1930-tallet og frem til 2005. Oversiden av tidslinjen viser når nye antibiotikatyper har kommet på

markedet. Frem til 1970-tallet ble det utviklet mange nye antibiotikatyper, men utviklingen har nærmest stoppet opp etter dette. Undersiden av tidslinjen viser når det har blitt oppdaget resistente bakterier (12). I mange tilfeller går det raskt fra en ny antibiotikatype slippes på markedet og til det oppdages resistente bakterier. Dette er med på å vise hvor viktig det er at antibiotika kun brukes når det er nødvendig og på riktig måte.

Antibiotic deployment



Antibiotic resistance observed

Figur 2: Tidslinje som viser utviklingen av nye antibiotika og når det oppdages antibiotikaresistens i perioden 1930-2005. Figur hentet fra Clatworthy et al (12).

2.2 Antibiotikabruk i Norge

Norge har relativt lav forekomsten av antibiotikaresistens sammenlignet med mange andre land, men også Norge kan få større problemer med antibiotikaresistens i fremtiden. Dette gjør at det er svært viktig å bremse utviklingen nå (9, 13). I Norge forskrives det mest antibiotika i primærhelsetjenesten. I 2020 ble 84% av antibiotika (målt i definerte døgndoser (DDD)) til mennesker forskrevet utenfor institusjoner. Sykehus sto for 8% (11). Hovedutfordringen med forskrivning av antibiotika på sykehus er at det brukes mye bredspektret antibiotika. Unødvendig bruk av antibiotika, for lang behandlingstid, feil dose, uhensiktsmessig antibiotikavalg og bruk av mer bredspektret antibiotika enn nødvendig er noe som kan ha uheldige konsekvenser og bidra til økt forekomst av resistens (2). Å optimalisere forskrivningen av antibiotika vil være fordelaktig både for pasienten og samfunnet.

2.3 Nasjonale tiltak mot antibiotikaresistens og antibiotikabruk i sykehus

I regjeringens handlingsplan mot antibiotikaresistens var et av målene å redusere bruken av bredspektret antibiotika med 30% innen utgangen av 2020 (2). Dette målet ble videreført til 2022 på grunn av koronapandemien (14). Koronapandemien skyldes

koronaviruset sars-CoV-2, og gir sykdommen COVID-19. Dette er et svært smittomt virus som ble oppdaget i Norge i mars 2020. Omfattende tiltak ble iverksatt for å begrense smittespredningen i samfunnet (15), noe som også kan ha påvirket forbruket av antibiotika i Norge (14). I tabell 1 vises en oversikt over hvordan antibiotikabruken i Norge har utviklet seg fra 2012 til 2020. I gruppen kombinasjoner av penicilliner, J01CR, har forbruket økt med 208% siden 2012. Denne gruppen omfatter piperacillin/tazobaktam og amoksisillin/klavulansyre. Noe av årsaken til økningen er at peroral formulering av kombinasjonen amoksisillin og klavulansyre fikk markedsføringstillatelse i 2017. Fra 2019 til 2020 har forbruket av kombinasjoner av penicilliner økt med 16% (11).

Tabell 1: Tabell hentet fra NORM/NORM-VET (11) som viser hvordan antibiotikabruken per ATC-gruppe har utviklet seg fra 2012 til 2020 i Norge.

TABLE 6. Human usage of antibacterial agents in Norway 2012, 2014, 2016, 2018 and 2020 by ATC groups. The usage is presented as DDD (Defined Daily Doses)/1,000 inhabitants/day and in % change 2019-2020 and 2012-2020. Data from the Norwegian Drug Wholesales Statistics Database. Methodology for collection of data on human usage of antimicrobial agents is presented in Appendix 2.

ATC	Groups of substances	2012	2014	2016	2018	2020	Change (%) 2019-2020	Change (%) 2012-2020
J01A	Tetracyclines	3.87	3.46	3.16	2.86	2.65	-10	-31
J01B	Amphenicols	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	-	-
J01CA	Penicillins with extended spectrum	2.79	2.90	2.62	2.46	2.22	-12	-20
J01CE	Beta-lactamase sensitive penicillins	4.31	3.88	3.73	3.43	2.77	-22	-36
J01CF	Beta-lactamase resistant penicillins	0.90	0.91	0.90	0.90	0.95	+2	+5
J01CR	Combination of penicillins	0.04	0.07	0.10	0.08	0.11	+16	+208
J01D	Cephalosporins, monobactams, carbapenems	0.53	0.46	0.42	0.39	0.37	-	-31
J01E	Sulfonamides and trimethoprim	0.87	0.88	0.85	0.88	0.90	-3	+3
J01F	Macrolides, lincosamides and streptogramins	2.26	1.68	1.33	1.05	0.80	-23	-65
J01G	Aminoglycosides	0.08	0.08	0.08	0.09	0.10	-	+25
J01M	Quinolones	0.74	0.67	0.53	0.42	0.30	-16	-60
J01X*	Other antibacterials	0.47	0.43	0.38	0.32	0.33	+7	-29
J01	Total excluding methenamine	16.9	15.4	14.1	12.9	11.5	-13	-32
J01XX05	Methenamine	3.57	3.86	4.09	4.08	3.85	+13	+8
J01	Total all antimicrobial agents	20.4	19.3	18.2	16.9	15.3	-7	-25

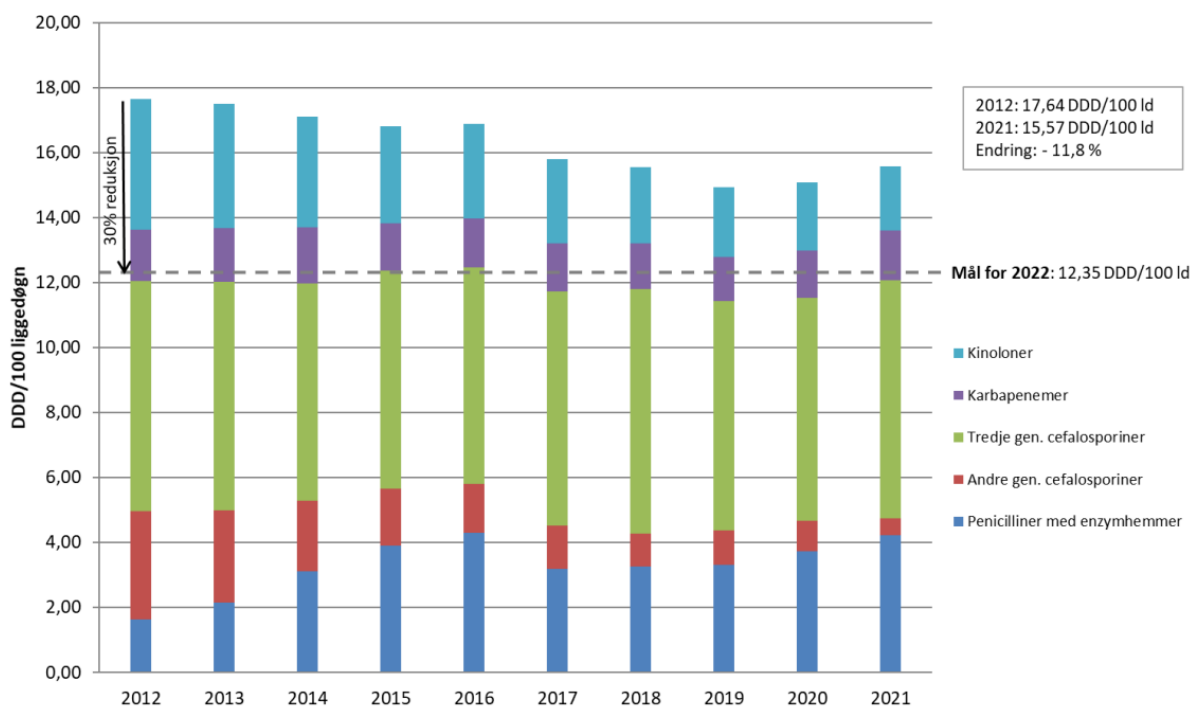
*J01X includes glycopeptides, colistin, fusidic acid, metronidazol (i.v.), nitrofurantoin, fosfomycin, linezolid, daptomycin and tedizolid. Methenamine is excluded.

Mye av forbruket av bredspektret antibiotika er i sykehus. Figur 3 viser hvordan forbruket av 5 utvalgte grupper bredspektret antibiotika i sykehus har vært fra 2012 til 2021. Målet om å redusere forbruket av disse med 30% ble ikke nådd i 2020 eller i 2021. Forbruket har blitt redusert med 11,8% fra 2012-2021 for alle norske sykehus samlet (16). I gruppen kombinasjoner av penicilliner har forbruket økt fra 2012 til 2021. Figuren viser også at forbruket av denne gruppen ble redusert fra 2016 til 2017 og 2018. Noe av årsaken til dette kan være at det var legemiddelmangel på piperacillin/tazobaktam (17). Mangelperioden varte fra april 2017 til litt inn i 2019 (18). Figuren viser også at forbruket har økt igjen etter mangelperioden var over (16). Den samme utviklingen ses også for forbruket av piperacillin/tazobaktam ved sykehuset Levanger i figur 1.



Forbruk av et utvalg bredspektrede antibiotika i norske sykehus

korrigert for liggedøgn



Figur 3: Forbruk av utvalgte bredspektrede antibiotikagrupper i norske sykehus fra 2012 til 2021. Hentet fra Neteland, M. (16).

Figur 4 viser hvordan bruken av de samme bredspektrede antibiotikagruppene har vært i Helse Nord-Trøndelag. Figuren viser en reduksjon på 23% fra 2012 til 2021. Forbruket av bredspektret penicillin med enzymhemmer har, i likhet med resten av landet, økt i samme periode. Selv om bruken av de utvalgte gruppene bredspektret antibiotika er redusert mer i Helse Nord-Trøndelag enn i norske sykehus totalt sett, er fremdeles ikke målet fra handlingsplanen om 30% reduksjon nådd. Dette målet er derfor videreført til 2022 (14).

Forbruk av et utvalg bredspektrede antibiotika Helse Nord-Trøndelag HF

korrigeret for liggedøgn



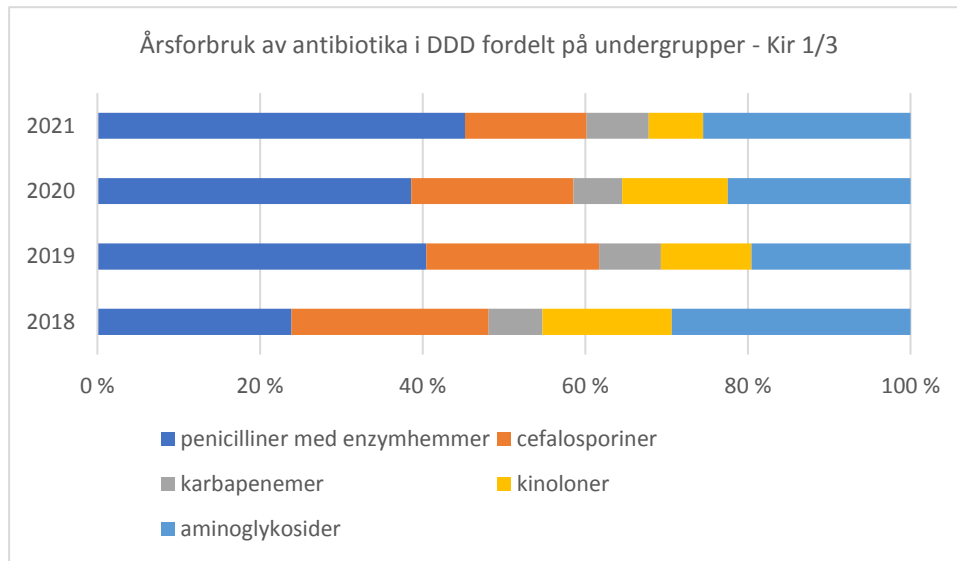
Figur 4: Forbruk av utvalgte bredspektrede antibiotikagrupper i Helse Nord-Trøndelag i perioden 2012 til 2021. Hentet fra Neteland, M. (19).

I regjeringens handlingsplan mot antibiotikaresistens var et annet tiltak å innføre antibiotikateam ved norske sykehus for å bidra til riktigere bruk av antibiotika. Teamet skulle bestå av personer med ulike kompetanse og profesjon. Et antibiotikateam skal inneha kompetanse om smittevern, infeksjonsmedisin, mikrobiologi og farmasi (2, 20). Et annet tiltak for å optimalisere antibiotikabehandlingen er revurdering av pasientens indikasjon og medikamentvalg mellom 2 og 3 døgn etter oppstart (2). I en slik revurdering evalueres pasientens antibiotikabehandling basert på indikasjon, respons på behandling og mikrobiologiske prøvesvar. Ut i fra dette vurderes det om antibiotikavalget er optimalt eller om det bør endres, om dosering og administrasjonsform er riktig og hvor lang behandlingstid pasienten bør ha (21).

2.4 Antibiotikabruk ved kirurgisk avdeling ved Sykehuset Levanger

Forbruket av antibiotikagruppen bredspektretet penicillin med enzymhemmer er som vist i figur 1 høyere i Helse Nord-Trøndelag generelt og ved Levanger Sykehus sammenlignet med resten av landet. Ved kirurgiske avdelinger ved sykehuset Levanger vises det i figur 5 hvordan fordelingen mellom ulike bredspektrede antibiotikatyper og aminoglykosider har vært mellom 2018 og 2021. Prosentvis andel av penicilliner med enzymhemmer har økt siden 2018. I 2018 var det som tidligere nevnt en mangelsituasjon for piperacillin/tazobaktam (17, 18), noe som også har påvirket forbruket for kirurgisk avdeling ved Levanger sykehus. Etter mangelperioden har andelen penicilliner med enzymhemmer økt. I tallene fra 2018 var andelen aminoglykosider relativt stor. Dette er naturlig da bruk av gentamicin i kombinasjon med ampicillin og eventuelt tillegg av

metronidazol er et anbefalt alternativt regime som erstatning for piperacillin/tazobaktam (18).



Figur 5: Prosentvis fordeling i bruk av bredspektret antibiotika og aminoglykosider ved kirurgisk avdeling 1 og 3 ved sykehuset Levanger i 2018, 2019, 2020 og 2021. Tall hentet fra Sykehusapotekenes legemiddelstatistikk. (DDD=Definerte døgndoser, Kir=Kirurgisk avdeling)

2.5 Farmasøyter i sykehus

Farmasøyter har bred kunnskap om legemidler. Ved kirurgisk avdeling ved Levanger Sykehus brukes farmasøyter blant annet til å vurdere pasientens antibiotikabehandling og til å gjennomføre legemiddelsamstemminger. Legemiddelsamstemming er en prosess hvor pasientens faktiske legemiddelbruk kartlegges. Dette er viktig for å videre kunne behandle pasienten med riktige opplysninger om tidligere legemiddelbruk (22). I tillegg til legemiddelsamstemming kan kliniske farmasøyter gjennomføre legemiddelgjennomgang for å vurdere pasientens legemiddelbehandling. I denne gjennomgangen kan problemer knyttet til legemiddelbruken avdekkes og forebygges. I en legemiddelgjennomgang vurderes blant annet indikasjon for legemidlene, om de er effektive, bivirkninger, om terapivalget er optimalt, eventuelle interaksjoner og uhensiktsmessige legemidler (23).

Ved kirurgisk avdeling ved Levanger sykehus er det hovedsakelig legemiddelgjennomgang av antibiotikabehandling som blir gjennomført av farmasøyt. Denne gjennomføres etter mange av de samme prinsippene som en legemiddelgjennomgang, men med hovedfokus på antibiotikabehandlingen. Antibiotikagjennomgang av farmasøyt skal bidra til å optimalisere antibiotikabruken ved at behandlingen gjennomgås etter oppstart. I denne prosessen vil pasientens indikasjon, dose, doseringsintervall, respons, eventuelle resistenssvar, interaksjoner med andre legemidler og behandlingstid vurderes. Behandlingen vurderes også opp mot antibiotikaveilederen. Eventuelle funn og avvik diskuteres med behandlende lege. På denne måten kan farmasøyter bidra til at antibiotikabehandlingen optimaliseres.

2.6 Nasjonal faglig retningslinje

Helsedirektoratet har publisert en nasjonal faglig retningslinje for antibiotikabruk i Norge. Antibiotikaveilederen gir anbefalinger om optimal antibiotikabehandling i primærhelsetjenesten og i sykehus. Retningslinjen foreslår hvilken antibiotikabehandling og behandlingstid som er den optimale ved ulike indikasjoner (24). Anbefalingene baserer seg på oppdatert og dokumentert forskning, men klinisk erfaring og brukerkunnskap er også viktig. Hovedsakelig blir gode internasjonale retningslinjer brukt i kombinasjon med kunnskap om antibiotikaresistens og resistensutvikling i Norge. I tillegg diskuteres forslagene i fagmiljøet før en nasjonal faglig retningslinje publiseres eller oppdateres (25). Antibiotikaveilederen skal bidra til å sikre god kvalitet og lik behandling, samtidig som den skal bidra til valg av riktig antibiotika til riktig indikasjon og optimalt antibiotikavalg med tanke på resistensutvikling (24).

Ved kirurgisk avdeling 1 på sykehuset Levanger behandler de blant annet infeksjoner i mage- og tarmsystemet (26). Indikasjonene som er inkludert i denne studien er appendisitt, divertikulitt, kolecystitt og kolangitt. Retningslinjene for valg av antibiotika ved disse diagnosene likestiller flere behandlingsalternativer (5). Under følger en tabell med oversikt over de gjeldene anbefalte behandlingsalternativene med antibiotika for de aktuelle diagnosene i studieperioden (tabell 2).

Tabell 2: Nasjonal faglig retningslinje for antibiotikabruk i sykehus ved infeksjoner i abdomen (5). (iv.=intravenøs, po.=peroral).

Indikasjon	Behandlingsvalg	Behandlingsvarighet
Appendisitt (Postoperativt)	Ampicillin iv. 2 g x 4 + Gentamicin iv. 5 mg/kg x 1 + Metronidazol iv. 1,5 g x 1 i første dose, deretter 1 g x 1 / po. 500 mg x 3 Eller Piperacillin/tazobaktam iv. 4 g x 3-4	4-7 dager
Appendisitt (Konservativ behandling)	Sulfametoksazol/trimetoprim po. 800 mg/160 mg x 2 + Metronidazol po. 500 mg x 3	5-10 dager
Divertikulitt	Ampicillin iv. 2 g x 4 + Gentamicin iv. 5 mg/kg x 1 * + Metronidazol iv. 1,5 g x 1 i første dose, deretter 1 g x 1/ po. 500 mg x 3 Eller Piperacillin/Tazobaktam iv. 4 g x 3-4 * Gentamicin er ikke anbefalt dersom det foreligger abscedering.	5-7 dager
Kolecystitt	Piperacillin/tazobaktam iv. 4 g x 3-4 Eller Sulfametoksazol/trimetoprim po. 800 mg/160 mg x 2 + Metronidazol po. 500 mg x 3 / iv. 1,5 g x 1 i første dose, deretter 1g x1.	5-7 dager
Kolangitt	Ampicillin iv. 2 g x 4 + Gentamicin iv. 5-7 mg/kg x 1 + Metronidazol po. 500 mg (400 mg) x 3 / iv. 1,5 g x 1 i første dose, deretter 1 g x 1. Eller Piperacillin/Tazobaktam iv. 4 g x 3-4 Peroral behandling: Sulfametoksazol/trimetoprim po. 800 mg/160 mg x 2 + Metronidazol po. 500 (400) mg x 3	3-7 dager. Ved ikke/ufullstendig sanerte galleveier kan behandling i over 7 dager være nødvendig.
Ved penicillinallergi/ kontraindikasjon mot trimetoprim/ sulfametoksazol (Gjelder alle diagnoser)	Ciprofloksacin iv. 400-600 mg x 2 / po. 500-750 mg x 2 + Metronidazol iv. 1,5 g x 1 i første dose, deretter 1 g x 1 / po. 500 mg x 3 (For pasienter med kolangitt er ikke peroral behandling med ciprofloksacin angitt)	Behandlingsvarighet avhengig av indikasjon. Samme som angitt over.

2.7 Infeksjoner i abdomen

I tabell 2 er den første diagnosen appendisitt (ICD-10 K35), også kalt blindtarmbetennelse. Tilstanden kjennetegnes av magesmerter, uvelhet, kvalme og feber rundt 38 °C. Det er usikkert hvorfor tilstanden oppstår, men det antas at blindtarmen blir tilstoppet av fremmedlegemer, tarminnhold eller hevelse i vevet rundt åpningen. Dette kan gi bakterier gode vekstvilkår, og infeksjon kan oppstå. Blindtarmbetennelse behandles hovedsakelig kirurgisk ved at blindtarmen fjernes. Dette er ofte også førstevalgs behandling. Ubehandlet kan blindtarmen sprekke å gi bukhinnebetennelse og blodforgiftning (27-29). Ved ukomplisert appendisitt kreves kun preoperativ antibiotika før kirurgisk fjerning av blindtarmen (5). I tilfeller med komplisert appendisitt kan også postoperativ antibiotikabehandling være nødvendig (5, 28, 29). Anbefalt behandlingstid er 4-7 døgn og antibiotikaveilederen likestiller behandlingsalternativet ampicillin, gentamicin og metronidazol med behandlingsalternativet piperacillin/tazobaktam (tabell 2) (5). For enkelte pasienter kan konservativ behandling med antibiotika være aktuelt. Dette gjelder pasienter med lengre sykehistorie enn 1 uke eller pasienter som av ulike årsaker ikke kan opereres (5, 28). I disse tilfellene anbefales det en behandlingstid på 5-10 dager og peroral behandling med sulfametoksazol/trimetoprim i kombinasjon med metronidazol, se tabell 2 (5).

Divertikkelsykdom i tarm er den andre diagnosen (ICD-10 K57). Denne tilstanden kalles også divertikulitt. En divertikkel er en utposning på tarmveggen og ved divertikulitt har det oppstått en betennelse i en slik utposning. Mange eldre har divertikkeler, men mange er symptomfrie og trenger ingen behandling. Dersom divertikkelen blir betente er vanlige symptomer smerter på venstre side av magen, luftplager, kvalme og feber (30-32). Det mistenkes at økt trykk i tarmen samt svake partier i tarmveggen gjør at divertikulitt oppstår (32). Ved påvirket allmenntilstand eller forverrelse behandles divertikulitt med antibiotika. I antibiotikaveilederen for behandling i spesialisthelsetjenesten er det kun intravenøse behandlingsregimer med antibiotika som er anbefalt, se tabell 2 (5). To alternative antibiotikaregimer er likestilt i veilederen. Det første alternativet er kombinasjonen ampicillin, gentamicin og metronidazol og det andre alternativet er piperacillin/tazobaktam. Behandlingsvarigheten er anbefalt å være 5-7 dager. Aminoglykosider er ikke anbefalt dersom det foreligger abscess, og førstevalgs behandling for disse pasientene blir ifølge veilederen piperacillin/tazobaktam (5). En abscess er en dannelse av en avgrenset betennelse som fylles med puss. I mange tilfeller må disse dreneres og tømmes i tillegg til å behandles med antibiotika (33). Gentamicin er ikke anbefalt i slike tilfeller da gentamicin har vanskeligere for å komme til abscessen enn f.eks. piperacillin/tazobaktam (34).

Den tredje diagnosen er galleblærebetennelse, også kalt kolecystitt (ICD-10 K81). Dette er en betennelse i galleblæreveggen og skyldes ofte gallestein (35, 36). I mange tilfeller finner man ikke bakterier, men tror at irritasjon og betennelse kommer av gallens kjemiske egenskaper (36). Bakteriefeksjoner kan komme sekundært til inflammasjonsresponsen (35). Smerter og ømhet under høyre ribbeue er symptomer på galleblærebetennelse. Tilstanden kan også gi feber, kvalme og redusert allmenntilstand (35-37). Ved akutt galleblærebetennelse er smertebehandling viktig. Antibiotika kan være aktuelt ved redusert allmenntilstand og feber, samt for å forhindre sekundærfeksjoner (35, 36). Pasienter med beskjedne symptomer og som er immunkompetente kan observeres uten antibiotika. For noen pasienter anbefales det å fjerne galleblæren innen 5-7 dager etter sykdomsdebut. Hos pasienter som har ukomplisert kolecystitt er det tilstrekkelig med preoperativ antibiotika. Hos andre

pasienter kan konservativ antibiotikabehandling i akuttfasen med fjerning av galleblæren 2-3 måneder etter sykdomsdebut være et alternativ. Ved behov for antibiotika er to behandlingsalternativer likestilt. Det første alternativet er piperacillin/tazobaktam og det andre alternativet er sulfametoksazol/trimetoprim i kombinasjon med metronidazol (tabell 2). Det siste behandlingsalternativet er hovedsakelig tiltenkt peroral behandling, mens det første er intravenøs antibiotikabehandling. Anbefalt behandlingstid er 5-7 dager (5).

Den siste diagnosen er kolangitt (ICD-10 K83.0). Kolangitt er en betennelse i gallegangene. Dette kan komme av at bakterier fra tarmen kommer opp i galleveiene. I enkelte tilfeller kan galleavløpet være blokkert, mens det i andre tilfeller ikke er noen avløpshindre. Vanlige symptomer på kolangitt er kraftige magesmerter, feber og nedsatt allmenntilstand (38). Ubehandlet har tilstanden høy dødelighet og den skal alltid behandles med antibiotika. Årsaken til dette er fare for blodforgiftning og sirkulasjonssvikt. I tillegg til antibiotika må eventuelle avløpshindre fjernes (38, 39). Det kan også være aktuelt å fjerne galleblæren i etterkant av akutt sykdom ved gallesteinssykdom (38). Kolangitt er som nevnt en alvorlig tilstand som alltid skal behandles med antibiotika. Både gramnegative, grampositive og anaerobe bakterier kan være årsak til infeksjon og tilstanden må derfor behandles med bredspektret antibiotika initialt (39). Som vist i tabell 2, er førstevalg for antibiotikabehandling ved denne diagnosen enten kombinasjonen ampicillin, gentamicin og metronidazol eller piperacillin/tazobaktam. Behandlingsvarigheten er anslått til å være 3-7 dager, men behandlingen kan kreve annen behandlingstid som følge av pasientens tilstand (5). Behandlingen inkluderer også sanering av galleveiene, noe som er viktig for at tilstanden skal bedres. Hvor vellykket dette inngrepet er, avgjør hvor lang behandlingstid med antibiotika som er nødvendig (5, 39). Tilstanden kan i enkelte tilfeller behandles med peroral antibiotika. I disse tilfellene er en kombinasjon av sulfametoksazol/trimetoprim og metronidazol anbefalt (5).

2.8 Alternative behandlingsregimer for antibiotika – Typer og virkemekanismer

Antibiotika er substanser som skal drepe eller hemme veksten av mikroorganismer (10, 40). Det finnes mange typer antibiotika som har ulike virkemekanismer. Virkningsmekanismene til antibiotika baserer seg hovedsakelig på å påvirke funksjoner og strukturer i bakterieceller. Bakteriecelellene skiller seg på mange måter fra humane celler, og ved å utnytte dette kan antibiotika angripe områder i bakteriecelellene som ikke finnes eller fungerer annerledes i humane celler. Dette gjør at antibiotika kan drepe eller hemme veksten av bakterieceller samtidig som humane celler påvirkes i liten grad (10).

Antibiotikaveilederen anbefaler ulike typer antibiotikaregimer til ulike indikasjoner (24). Under følger en beskrivelse av behandlingsregimene som var anbefalt for de aktuelle diagnosene i abdomen (tabell 2). De ulike behandlingsregimene anbefales for å dekke de vanligste bakteriene som forårsaker infeksjonene.

2.8.1 Piperacillin/tazobaktam

Piperacillin/tazobaktam er et antibiotikum som består av to virkestoffer. Piperacillin er et bredspektret penicillin og tazobaktam er en betalaktamasehemmer (4, 10). Begge disse virkestoffene inngår i gruppen av antibiotika som hemmer celleveggsyntesen. Humane celler har ikke cellevegg, og dermed vil kun bakterieceller bli påvirket (10). Penicilliner binder seg til et enzym som er viktig for dannelsen av cellevegg hos bakterier. Celleveggsyntesen hemmes, og bakteriens cellevegg vil etter hvert briste slik at bakterien dør. Tazobaktam har liten antibakteriell effekt i seg selv, men bidrar til at piperacillin har effekt mot bakterier som skiller ut betalaktamaser. Betalaktamaser er enzymer som inaktiverer penicilliner, og ved å hemme disse utvides det antibiotiske spektret til piperacillin (4, 10). Kombinasjonen av piperacillin og tazobaktam virker både mot gramnegative og grampositive mikroorganismer og har både effekt på aerobe og anaerobe mikroorganismer (4). Penicilliner virker etter prinsippet tid over MIC (minimal inhibitory concentration). Konsentrasjonen av legemiddel bør være over MIC store deler av doseringsintervallet. Piperacillin, som andre penicilliner, har kort halveringstid og må derfor doseres hyppig (10). Piperacillin/tazobaktam doseres 3-4 ganger daglig for å virke tilstrekkelig. Ved nedsatt nyrefunksjon kan det være aktuelt å redusere hyppigheten på doseringen (4, 10, 41).

2.8.2 Trippelregime med ampicillin, gentamicin og metronidazol

I flere av behandlingsretningslinjene til de valgte diagnosene, er en kombinasjon av tre ulike antibiotika et behandlingsalternativ (tabell 2)(5). Trippelregime består av et penicillin, et aminoglykosid og metronidazol.

2.8.2.1 Ampicillin

Ampicillin er et bredspektret penicillinderivat med utvidet spekter mot enkelte gramnegative bakterier (42). Ampicillin er, i likhet med piperacillin, et penicillin. Virkningsmekanismen til penicillin er beskrevet over. I likhet med andre penicilliner, så skilles også ampicillin hovedsakelig ut via nyrene, og sterkt redusert nyrefunksjon kan gjøre det aktuelt å forlenge doseringsintervallet. Legemidlet har kort halveringstid, og doseres 4 ganger daglig (10, 42, 43). Abscesser forårsaket av ampicillinsensitive bakterier kan behandles med ampicillin da det trenger inn i abscesser (42).

2.8.2.2 Gentamicin

Gentamicin er et aminoglykosid som virker ved å hemme proteinsyntesen i bakterier. Dette fører til dannelse av defekte proteiner og bakteriedrap. Effekten av gentamicin er doseavhengig. Gentamicin har også postantibiotisk effekt, noe som vil si at effekten vedvarer selv om konsentrasjonen av gentamicin er under MIC i store deler av doseringsintervallet (10, 44). I tillegg til å påvirke dannelsen av proteiner, øker også aminoglykosider bakterienes membranpermeabilitet. Dette gjør at senere doseringer ikke er like doseavhengig som doseringen ved oppstart (10). Gentamicin har smalt terapeutisk virkeområde og er nyretoksisk i høye doser (10, 44). For indikasjonene i denne studien doseres gentamicin en gang i døgnet, noe som har vist seg fordelaktig for effekten og bivirkningsprofilen til legemidlet (10). Doseringsintervallet er også avhengig av pasientens serumkonsentrasjon av legemidlet. Det tas derfor serumkonsentrasjonsmålinger for å vurdere dosen som skal gis og i hvilket doseringsintervall. Ved høy bunnkonsentrasjon kan det være aktuelt å redusere dosen eller å øke doseringsintervallet. Dosen estimeres basert på pasientens kroppsvekt

grunnet legemidlets distribusjonsvolum. Elimineringen av legemidlet foregår hovedsakelig via nyrene, hvor også høyeste konsentrasjon av legemidlet er (10, 44, 45). Eldre pasienter eliminerer gentamicin langsommere enn yngre voksne, og ved dårlig nyrefunksjon (GFR < 30 ml/minutt) bør det derfor velges en annen behandling (5). Gentamicin har hovedsakelig effekt på aerobe gramnegative bakterier og enkelte aerobe grampositive bakterier (44).

2.8.2.3 Metronidazol

Den siste antibiotikaklassen i trippelregime, er metronidazol. Metronidazol har bakteriedrepende effekt på en rekke anaerobe bakterier (46). Legemidlet virker ved å forårsake brudd på DNA-trådene og dermed hemme DNA-syntesen (10, 47). Ved intravenøs behandling gis det en metningsdose initialt. Dette vil si at den første dosen som gis er høyere enn de resterende dosene. Hensikten med dette er å oppnå høy konsentrasjon raskt (48). Metronidazol gis ved intravenøs administrasjon en gang daglig for alle indikasjoner i studien. Ved peroralt behandlingsregime anbefales det å dosere legemidlet 3 ganger daglig (5).

2.8.3 Perorale behandlingsregimer

I vår studie var kombinasjonen sulfametoksazol/trimetoprim og metronidazol anbefalt som peroralt regime for de fleste indikasjoner. Det var også angitt for kolecystitt og kolangitt at amoksisillin/klavulansyre kunne være alternativt regime dersom dette ble markedsført (5).

2.8.3.1 Sulfametoksazol/trimetoprim + Metronidazol

Sulfametoksazol/trimetoprim består av to virkestoffer som virker på bakterienes folsyresyntese. Disse blokkerer to påfølgende enzymatiske trinn og er baktericid i kombinasjon (49). Dette vil si at de utøver en bakteriedrepende effekt (50). Hver for seg har virkestoffene kun bakteriehemmende virkning. Sulfametoksazol/Trimetoprim virker både på grampositive og gramnegative aerobe bakterier (49). Ved å kombinere sulfametoksazol/trimetoprim med metronidazol blir behandlingen effektiv både mot aerobe og anaerobe bakterier (46).

2.8.4 Ciprofloksacin og metronidazol

Dersom pasienter tidligere har reagert allergisk på penicilliner eller har kontraindikasjon mot bruk av sulfametoksazol/trimetoprim, finnes det et alternativt antibiotikaregime i veilederen (5). Dette behandlingsregime består av ciprofloksacin og metronidazol, og kan gis både intravenøst og peroralt. Virkningsmekanismen til metronidazol er beskrevet over. Ciprofloksacin klassifiseres som et fluorokinolon. Denne antibiotikagruppen har baktericid virkning ved å hemme topoisomerase og dermed påvirke DNA-replikasjonen (51). Topoisomerase er et enzym som er viktig for kveilingen av DNA (52). For at Ciprofloksacin skal være effektiv må konsentrasjonen være over MIC så lenge som mulig. Ciprofloksacin doseres 2 ganger daglig og virker hovedsakelig på aerobe gramnegative mikroorganismer (51). Ciprofloksacin kombineres med metronidazol for å være effektiv mot flere bakterier.

2.9 Individuelle forhold

I denne studien lå hovedfokuset på bruken av piperacillin/tazobaktam og alternativt behandlingsregime med ampicillin, gentamicin og metronidazol. I tillegg er sulfametoksazol/trimetoprim og metronidazol mye brukt som peroral behandling for de gitte indikasjonene. Individuelle forhold hos pasienten kan påvirke hvilket behandlingsvalg som er mest hensiktsmessig. Allergi kan påvirke antibiotikavalget dersom pasienten er allergisk overfor enkelte antibiotikatyper som gjør at det må velges en annen behandling. Dette kan føre til avvik fra antibiotikaveilederen og at mer resistensdrivende antibiotika må velges. Antibiotikaveilederen oppgir alternativ behandling dersom pasientene er allergiske overfor penicillin eller har kontraindikasjoner mot bruk av sulfametoksazol/trimetoprim (5). Andre individuelle forhold som kan påvirke antibiotikavalget er blant annet pasientens nyrefunksjon. Ulike antibiotikatyper er i ulik grad avhengig av pasientens nyrefunksjon for eliminasjon. For disse indikasjonene er det spesielt aminoglykosid, gentamicin, som kan være nyretoksisk og derfor ikke bør gis til pasienter med dårlig nyrefunksjon ($GFR < 30 \text{ ml/min}$) (5, 44). Hvilke legemidler pasienten bruker kan også påvirke antibiotikavalget. Dette gjelder dersom legemidlene interagerer med antibiotikabehandlingen, eller dersom pasienten bruker legemidler som kan redusere immunforsvaret og dermed øke pasientens risiko for infeksjon. I slike tilfeller kan det være indikasjon for annen behandling, annen dosering eller annet doseringsintervall enn det som er anbefalt i antibiotikaveilederen (53).

2.10 Hensikt

Hensikten med denne oppgaven var å undersøke om intervensjoner på avdeling kunne bidra til å påvirke valg av oppstartsantibiotika for utvalgte indikasjoner i abdomen. For indikasjonene som er inkludert i studien, er piperacillin/tazobaktam likestilt med andre behandlingalternativer i antibiotikaveilederen. Det vil bli undersøkt om bruken av piperacillin/tazobaktam er rasjonell og om det kun brukes når det er nødvendig. Det vil også undersøkes om intervensjonene som gjennomføres har noen effekt på forskrivningen av dette legemidlet og om mindre resistensdrivende antibiotika velges i større grad etter intervensjon. Oppgaven vil:

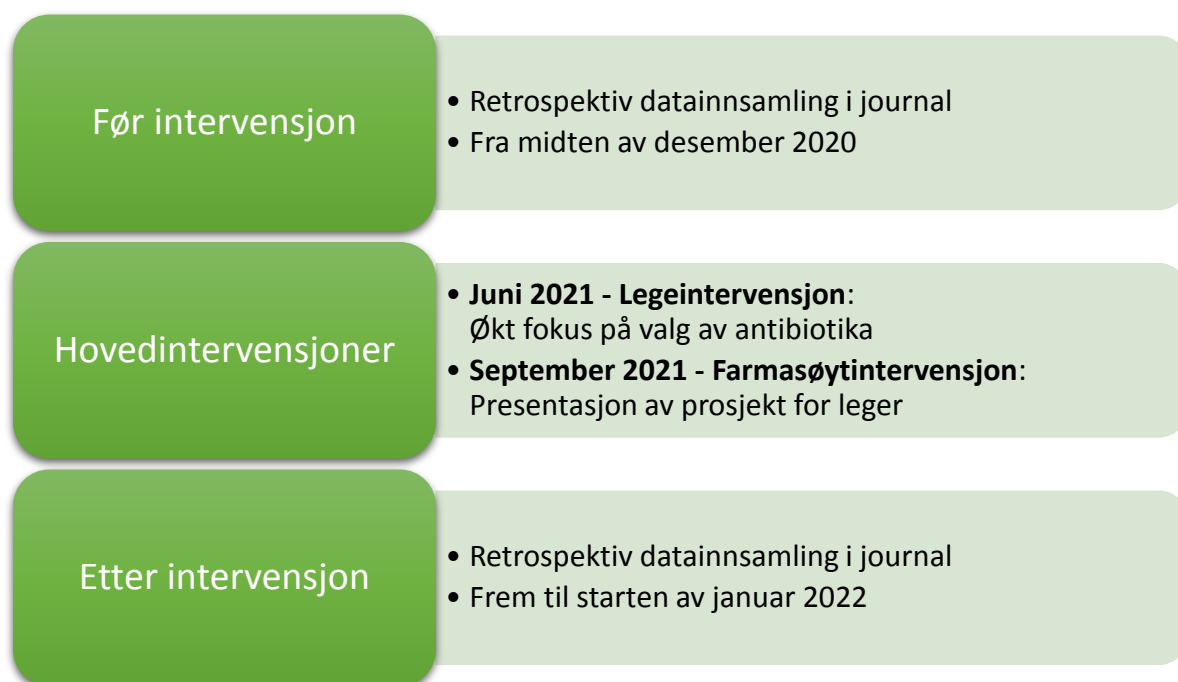
- Kartlegge bruken av piperacillin/tazobaktam før og etter intervensjon
- Kartlegge om valg av oppstartsantibiotika samsvarer med nasjonal faglig retningslinje og om årsak til avvik fra denne dokumenteres i journal
- Kartlegge om behandlingstiden med antibiotika endrer seg for de ulike indikasjonene før og etter intervensjon
- Kartlegge om revurdering av antibiotikabehandling innen 48-72 timer etter oppstart er dokumentert i journal
- Kartlegge antall pasienter som blir reinnlagt innen 14 dager etter utskrivelse før og etter intervensjon og hva som oppgis som årsak til reinnleggelsen

3 Metode

I denne delen av oppgaven blir det beskrevet hva som er gjort underveis i studien og hvordan data er samlet inn, behandlet og analysert. Til slutt blir etiske betraktninger rundt oppgaven omtalt.

3.1 Studiedesign

For å samle inn relevant data til å besvare problemstillingen ble en retrospektiv kvantitativ intervensjonsstudie gjennomført. Dette innebærer at tallbaserte data ble samlet inn bakover i tid for å vurdere effekten av tiltakene som ble gjennomført. Data ble innhentet retrospektivt gjennom elektroniske pasientjournaler for pasienter som var innlagt fra midten av desember 2020 til starten av januar 2022. I løpet av innsamlingsperioden ble det gjennomført ulike intervensjoner. Hovedintervensjonene er vist i figur 6. Det ble samlet inn data for perioden før intervensjon, underveis i intervensjonsperioden og etter hovedintervensjonene var gjennomført.



Figur 6: Oversikt over studieperioden med informasjon om når datainnsamlingen startet, når de ulike hovedintervensjonene ble gjennomført og når datainnsamlingen ble avsluttet.

3.2 Studiepopulasjon

Pasientene som ble inkludert i studien var innlagt på Sykehuset Levanger ved kirurgisk avdeling 1. Denne avdelingen behandler sykdommer i mage- og tarmområdet og består av 18 sengeplasser.

3.2.1 Inklusjonskriterier

Studiedeltakerne var innlagt ved kirurgisk avdeling 1 på Sykehuset Levanger og oppfylte i tillegg **inklusjonskriteriene**:

- Mann eller kvinne ≥ 18 år
- ICD-10 i journal:
 - K35 – Akutt appendisitt
 - K57 – Divertikkelsykdom i tarm
 - K81 – Galleblærebetennelse
 - K83.0 – Kolangitt
- Mottok antibiotikabehandling under innleggelse eller ble skrevet ut med antibiotikabehandling for en av de gitte diagnosene.

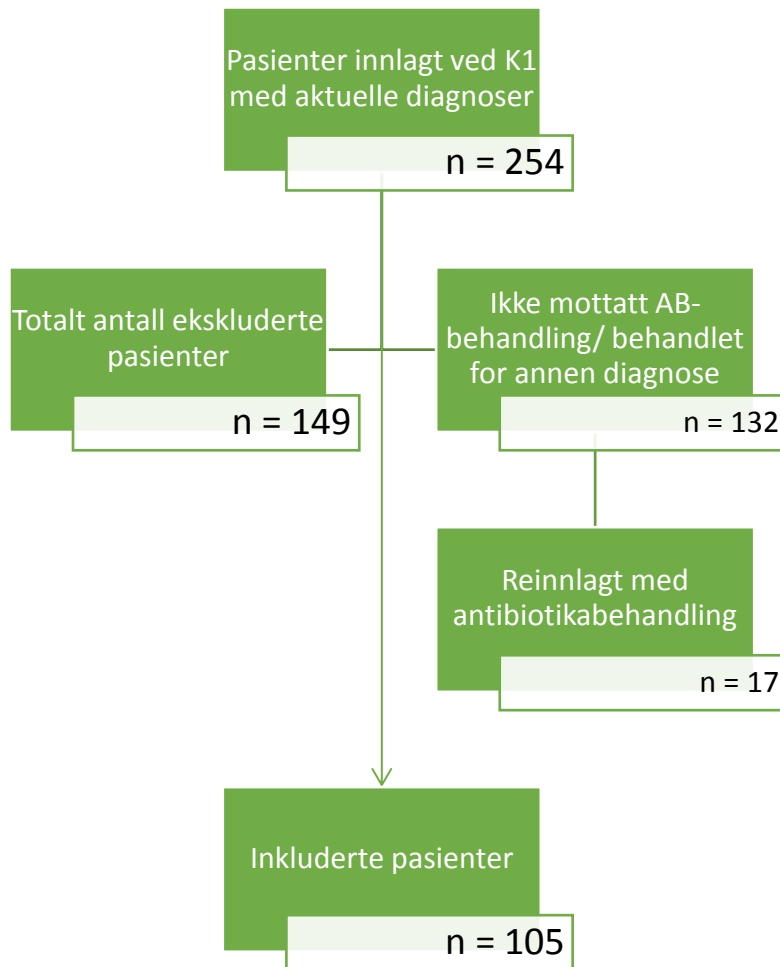
Eksklusjonskriterier:

- Ikke mottatt antibiotikabehandling
- Antibiotikabehandling for annen indikasjon enn de overnevnte
- Kun preoperativ antibiotika
- Antibiotikabehandling startet ved annet sykehus
- Reinnleggelse i løpet av studieperioden. Kun første innleggelse i løpet av studieperioden inkluderes.

3.3 Journalgjennomgang

Det ble bestilt datauttrekk for pasienter som var innlagt ved Sykehuset Levanger med diagnosekodene ICD-10 K35, K57, K81 og K83 i aktuell periode. Datauttrekkene ble gjort av forskningsavdelingen ved Sykehuset Levanger og tilsendt på mail. Pasientene ble deretter sortert etter hvilken avdeling de hadde vært på. De første pasientjournalene ble gjennomgått i samarbeid med veileder. Resterende ble gjennomgått og vurdert av masterstudenten alene. Ved usikkerhet rundt datainnsamlingen ble veileder kontaktet.

Det var 254 pasienter som hadde vært innlagt ved kirurgisk avdeling 1 med de aktuelle diagnosekodene og ble vurdert etter inklusjonskriteriene. Dersom pasientene oppfylte inklusjonskriteriene ble de fortløpende tildelt et studienummer og et skjema for innsamling av rådata (vedlegg 1). Av de 254 pasientene som ble gjennomgått ble 149 pasienter ekskludert. Det var 132 pasienter som ikke hadde mottatt antibiotikabehandling under innleggelsen eller fikk antibiotikabehandling for annen diagnose, og det var 17 pasienter som ble reinnlagt med antibiotikabehandling i løpet av innsamlingsperioden. Dette gjorde at totalt 105 pasienter ble inkludert, se figur 7.



Figur 7: Flytskjema over studiepopulasjonen. (K1=kirurgisk avdeling 1, AB=antibiotika).

Datainnsamlingen foregikk retrospektivt i elektronisk pasientjournal. Resultatene baserer seg på det som leger, sykepleiere og farmasøyter har dokumentert under pasientenes innleggelse. Pasientjournalen til hver enkelt deltaker ble gjennomgått og det ble innhentet informasjon om:

- Kjønn (mann/kvinne)
- Alder (år)
- Innleggesdato (dato og år)
- Reinnleggelse innen 14 dager (ja/nei)
 - Årsak (reinfeksjon/bivirkning/annet)
- Risikofaktorer (ja/nei)
- Allergi/CAVE (ja/nei)
- Indikasjon (diagnosekode)
- Antall liggedøgn (fra innleggesdato til og med utskrivelsesdato)
- Operert under innleggelsen (ja/nei)
- Mikrobiologiske prøver og informasjon om pasientens tilstand
 - Vekt, temperatur, NEWS-score
 - eGFR, CRP og leukocytter
 - Evt. gentamicinspeil

- Antibiotikabehandling (all antibiotika fått under oppholdet og planlagt ved utskrivelse)
 - Optimal dose (ja/nei)
 - Optimalt doseringsintervall (ja/nei)
 - Varighet av intravenøs antibiotika (dager)
 - Varighet av peroral antibiotika (dager)
 - Total varighet av antibiotikabehandling (dager)
 - Optimal varighet (ja/nei)
 - Varighet (lang/kort)
 - Mikrobiologisk dyrkning (ja/nei)
 - Resistenssvar (ja/nei)
 - Revurdert antibiotikabehandling etter svar på dyrkning (ja/nei)
- Nasjonal veileder (antibiotikabehandling vurdert i henhold til antibiotikaveilederen for indikasjonen)
 - Antibiotika i henhold til retningslinjer (ja/nei)
 - Valg av minst resistensdrivende alternativ (ja/nei)
 - Avvik dokumentert (ja/nei)
- Vurdering av antibiotikabehandling
 - Revurdert av lege innen 48-72 timer (ja/nei)
 - Antibiotikagjennomgang av farmasøyt (ja/nei)

Dersom pasienter mottak både preoperativ antibiotikaprofylakse og antibiotika postoperativt ble valg av antibiotika og behandlingstid basert på postoperativ antibiotikabehandling. Preoperativ antibiotika ble da verken regnet med i total behandlingstid eller som første antibiotika i datainnsamlingen. I enkelte tilfeller var det mangelfull dokumentasjon i journalsystemet. Dersom det var manglende informasjon om f.eks. total behandlingstid ble total behandlingstid utelukket i datasettet. Noen pasienter ble overført til distrikts medisinske senter (DMS) for videre antibiotikabehandling. I slike tilfeller ble antibiotikabehandlingen vurdert etter det som var skrevet i sykehusets journaler, og total behandlingstid ble angitt etter det som var planlagt under innleggelsen. Dette kan likevel ha endret seg under oppholdet på DMS. For pasienter som ble utskrevet fra sykehuset og til hjemmet, er antibiotikabehandlingen basert på det legene har dokumentert i pasientens journal. Ved manglende opplysninger om dosering eller total behandlingstid for antibiotikabehandlingen ved utskrivelse i journal, ble det i enkelte tilfeller hentet informasjon fra FarmaPro. Det er ikke tatt hensyn til pasientenes etterlevelse eller endringer som har skjedd etter utskrivelse i denne studien.

3.3.1 Reinnleggelse

For å vurdere om pasientene hadde blitt reinnlagt innen 14 dager etter utskrivelse i perioden, ble data samlet inn tidligst 14 dager etter pasientene var utskrevet. Dersom pasientene hadde blitt reinnlagt i løpet av studieperioden, men etter 14 dager ble de ikke regnet som reinnlagte i datainnsamlingen. Journalsystemet inkluderer sykehus i regionen Helse Midt-Norge. Dersom pasienter har blitt reinnlagt ved sykehus utenfor denne regionen er ikke dette registret som reinnleggelse. Det er kun innhentet informasjon fra journalnotater som er gjort ved Sykehuset Levanger. Dersom pasienter ble innlagt ved andre sykehus i Helse Midt-Norge i løpet av 14 dager etter utskrivelse er årsak til reinnleggelse angitt som annet/ikke oppgitt.

3.3.2 Risikofaktorer

Risikofaktorer som kunne bidra til å øke infeksjonsfare ble registrert med tanke på at dette kan prege legenes valg av legemiddel. Risikofaktorer ble i denne studien vurdert til å gjelde pasienter som hadde:

- Blitt behandlet med cytostatika siste måned (ATC-gruppe L01)
- Prednisolondoser på over 15 mg daglig brukt i over 1 uke sammenhengende før innleggelse
- Immunsupprimerende legemidler (ATC-gruppe L04 – Immunsuppressive midler inkluderer blant annet metotreksat)

3.3.3 Indikasjon, allergi, liggedøgn, operasjon og NEWS-score

Informasjon om indikasjon ble hentet fra tilsendt skjema med pasientkarakteristikk og epikrise. Allergi ble angitt dersom pasientene hadde dokumentert informasjon om allergi mot antibiotika i journal. Det ble ikke registrert hvilken antibiotikatype eller hvor alvorlig reaksjon som var observert. Antall liggedøgn ble beregnet fra innleggelsesdatoen og til utskrivelsesdatoen som var angitt i epikrise. En pasient ble vurdert til operert dersom det forelå operasjonsbeskrivelse i journal under aktuell innleggelse.

Pasienter som blir innlagt ved kirurgisk avdeling 1 ved Levanger sykehus får tildelt et skjema hvor sykepleierne foretar målinger og beregner en NEWS-score. Scoren settes etter vurdering av blodtrykk, kroppstemperatur, oksygenmetning, respirasjonsfrekvens, bevissthetsnivå og hjerterefrekvens. Pasientene får en score fra 0 og oppover, hvor 0 vil si at ingen målinger avviker fra normal tilstand. Dette brukes for å vurdere om en pasients tilstand bedres eller forverres. Og kan videre bidra til å utløse respons på endringer i pasientens tilstand og hvor hyppige målinger som skal tas. NEWS-score ble hentet fra utfylt skjema i pasientens journal. Det ble også hentet informasjon om kroppstemperatur fra dette skjemaet.

3.3.4 Antibiotikabehandling og nasjonal veileder

All antibiotikabehandling pasienten mottok under innleggelse ble registrert. Informasjon om dette ble hentet fra kurve, epikrise og pasientorientering. Optimal dose og doseringsintervall av oppstartsantibiotika ble vurdert basert på angitte regimer i antibiotikaveilederen. For pasienter som fikk peroral antibiotikabehandling med metronidazol ble det vurdert til optimal dose dersom doseringen var 400 mg 3 ganger daglig eller 500 mg 3 ganger daglig, selv om det for enkelte diagnoser kun sto 500 mg 3 ganger daglig i veilederen. Dersom pasienten mottok gentamicin, var det en forutsetning at vekt var oppgitt for å kunne vurdere om dosen var optimal. Varighet av behandlingen ble regnet i antall dager pasienten mottok behandling. Dette ble regnet ut basert på hvor mange hele dager pasienten mottok behandling. Alle påstartede dager med antibiotika ble beregnet som en dag.

Under punktet «Nasjonal veileder» ble det undersøkt om valg av oppstartsantibiotika var i henhold til det som var oppgitt i veilederen. Deretter ble det vurdert om dette var det minst resistensdrivende alternativet for pasienten. Antibiotikavalget ble vurdert til minst resistensdrivende dersom behandlingsvalget var det minst resistensdrivende av alternativene som var oppgitt i antibiotikaveilederen, eks. ampicillin, gentamicin og

metronidazol i stedet for piperacillin/tazobaktam. Det ble også vurdert som minst resistensdrivende alternativ dersom peroral behandling ble valgt, selv om dette ikke var angitt som behandlingsalternativ i antibiotikaveilederen, eks. valg av sulfametoksazol/trimetoprim og metronidazol i behandling av divertikulitt. Dersom antibiotikavalget ikke var det optimale valget, ble det undersøkt om avviket var dokumentert av lege. Avvik dokumentert innebar om legen hadde skrevet i pasientens journal hvorfor retningslinjene ikke var fulgt eller om hvorfor minst resistensdrivende alternativ ikke ble valgt. Årsaker som kunne være dokumentert var allergi, risikofaktorer, nyrefunksjon eller andre forhold hos pasienten.

3.3.5 Revurdering

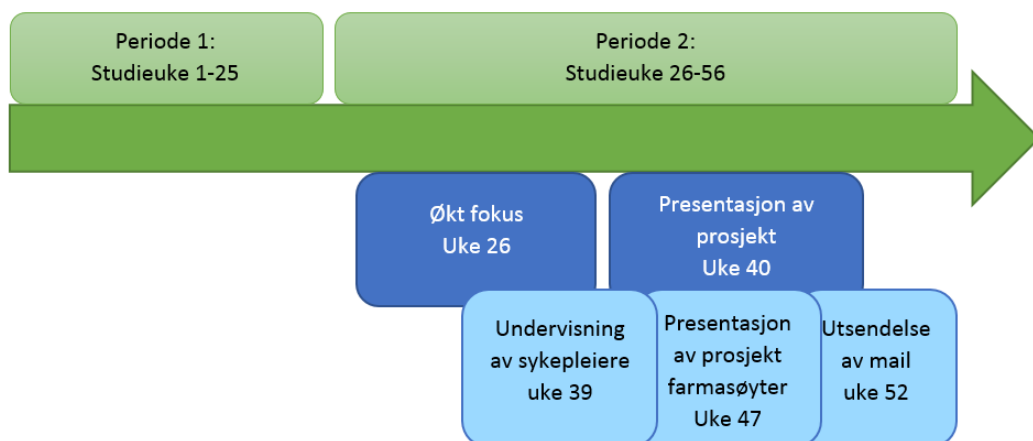
Det ble samlet inn data på om pasientene hadde fått revurdert behandlingen sin innen 48-72 timer etter oppstart av antibiotika. Dersom revurderingen hadde skjedd før eller etter dette ble pasienten vurdert til ikke revurdert. Enkelte pasienter ble skrevet ut før revurdering var mulig og disse ble også vurdert som ikke revurdert. Det ble derfor valgt at resultatene for revurdering skulle inkludere pasienter som hadde vært innlagt i over 48 timer. Revurdering ble vurdert etter følgende punkter:

- Indikasjon
- Respons på behandling
- Plan for overgang fra intravenøs til peroralbehandling
- Total behandlingstid

Pasientene ble vurdert som «revurdert» dersom en eller flere av punktene over var vurdert og dokumentert. Indikasjon innebar om det var dokumentert hva de ble behandlet for. Under punktet respons på behandling, ble det vektlagt om det var dokumentert noe om pasientens tilstand, for eksempel endringer i infeksjonsparametere. Plan for overgang var kun aktuelt dersom oppstartsantibiotika var intravenøs behandling, og innebar om det var dokumentert planlagt overgang fra intravenøs til peroral behandling. Total behandlingstid ble vurdert som revurdert dersom det innen 48-72 timer var dokumentert hvor lenge pasienten skulle behandles. I enkelte tilfeller var pasientene fortsatt for dårlige til å anslå total behandlingstid og i disse tilfellene er dette punktet angitt ikke revurdert. Informasjon om revurdering ble hentet fra løpende journal og dersom de ble skrevet ut i tidsrommet 48-72 timer etter oppstart ble også epikrise og pasientorientering brukt. Det var opprinnelig tenkt å inkludere om resistenssvar var revurdert, men på grunn av at det ikke ble notert når svar på mikrobiologisk testing forelå ble ikke dette vurdert som et punkt i revurdering.

3.4 Intervensjoner

I løpet av studieperioden har det blitt gjennomført flere intervensjoner, som vist i figur 8. To av intervensjonene har fått hovedfokus. De to hovedintervensjonene var økt fokus på antibiotikabruk av lege i antibiotikateamet og presentasjon av masterprosjekt for leger ved avdelingen. I tillegg ble sykepleierne ved avdelingen undervist i riktig bruk og oppfølging av gentamicin, prosjektet ble presentert for farmasøyter og mot slutten av innsamlingsperioden ble det sendt ut en påminnelsemail fra lege i antibiotikateamet.



Figur 8: Studiens tidsperioder over pilen og intervensjoner under pilen. De mørkeblå boksene viser hovedintervensjonene og de lyse viser andre intervensjoner i perioden.

Totalt ble det samlet inn data i 56 uker. Pasientene ble fordelt på to perioder, periode 1 og periode 2. Periode 1 varte i 25 uker og inkluderer studieuke 1-25. Den første intervensjonen skjedde i studieuke 26 og markerer starten på periode 2, intervensjonsperioden. Denne perioden varte i 31 uker. Den andre hovedintervensjonen ble gjennomført i studieuke 40.

Tidsperiode 1 er samlet inn som kontrollperiode for å gi et grunnlag til å vurdere effekten av tiltakene som ble gjort. Eventuelle tiltak som har blitt gjort i denne perioden og som kan ha bidratt til endret forskrivningspraksis av antibiotika er ikke kartlagt, men ingen spesifikke tiltak fra antibiotikateamet og farmasøyt er gjennomført i perioden. I intervensjonsperioden er det gjennomført ulike tiltak for å forsøke å endre på forskrivningspraksisen av bredspektrert antibiotika, som vist i figur 8. Det første tiltaket som ble gjort innebar at lege i antibiotikateamet forsøkte å øke legenes fokus på riktig forskrivning av bredspektrert antibiotika, og da særlig redusert bruk av piperacillin/tazobaktam til fordel for trippelregime med ampicillin, gentamicin og metronidazol. Dette ble gjort ved å gjenta budskapet på møter og ved å sende ut mail. Intervensjonen ble gjennomført tidligere enn hva som på forhånd var tiltenkt for studien og er derfor ikke så godt dokumentert. Endringen i forskrivningspraksis som følge av dette ble fanget opp av antibiotikafarmasøyt som jobbet ved avdelingen.

Den andre hovedintervensjonen innebar presentasjon av masterprosjektet og aktualisering av studien for legene ved kirurgisk avdeling. Dette ble gjennomført av farmasøyt i antibiotikateamet og masterstudenten. Her ble det i løpet av 10-15 minutter gjennomgått hva formålet med studien var, hvorfor studien var aktuell og hvordan studien skulle gjennomføres. I tillegg ble studien aktualisert ved å vise statistikk over forbruk av piperacillin/tazobaktam i Helse Nord-Trøndelag sammenlignet med resten av landet, og hvordan forbruket av bredspektrert antibiotika hadde vært på kirurgisk avdeling ved Sykehuset Levanger. Tilslutt ble spørsmål som legene hadde besvart.

I forkant av den andre hovedintervensjonen fikk sykepleierne ved kirurgisk avdeling 1 tilbud om undervisning gjennomført av farmasøyt i antibiotikateamet. Dette var en presentasjon hvor hovedfokuset lå på bruken av gentamicin og hva som er viktig å tenke på for sykepleierne i forbindelse med bruken av dette legemidlet. I tillegg ble det vist aktuell statistikk over forbruk og hvorfor bruk av minst resistensdrivende antibiotika er viktig. Presentasjonen varte i omtrent 30 minutter og ble gjennomført i sykepleiernes

lunsjpauser. Det var anledning for sykepleierne å stille spørsmål underveis og etter presentasjonen. Undervisningen ble gjennomført i to omganger slik at flest mulig kunne delta.

I studieuke 47 ble prosjektet presentert for farmasøyter ved Sykehusapoteket Levanger. Det ble presentert hva som skulle undersøkes, hvorfor studien var aktuell, hva som var gjort frem til dette tidspunktet og planen videre. Mot slutten av innsamlingsperioden, i uke 52, ble det sendt ut en mail til legene fra lege i antibiotikateamet. Denne skulle minne legene på å huske å velge minst resistensdrivende behandlingsalternativ.

3.5 Analyse

3.5.1 Utfallsmål

Studiens primære utfallsmål er:

- Andel pasienter som behandles med de ulike antibiotikaregimene ved oppstart
- Andel pasienter hvor piperacillin/tazobaktam velges fremfor smalere og mindre resistensdrivende antibiotika før og etter intervensjon
- Andel pasienter med antibiotikavalg i henhold til retningslinjer før og etter intervensjon
- Andel pasienter med minst resistensdrivende alternativ før og etter intervensjon
- Andel pasienter som har dokumentert årsak i journal dersom piperacillin/tazobaktam blir valgt fremfor smalere og mindre resistensdrivende antibiotika før og etter intervensjon

Studiens sekundære utfallsmål er:

- Andel pasienter som får endret antibiotikabehandlingen under innleggelse før og etter intervensjon
- Andel pasienter med optimal dose og doseringsintervall før og etter intervensjon
- Behandlingsvarighet samlet sett og for de ulike diagnosene før og etter intervensjon
- Antall pasienter som får antibiotikabehandlingen revurdert innen 48-72 timer fra oppstart før og etter intervensjon
- Andel pasienter med mikrobiologiske prøvesvar og dokumentert vurdering av prøvesvar før og etter intervensjon
- Andel pasienter som har dokumentert antibiotikagjennomgang av farmasøyt før og etter intervensjon
- Antall pasienter som reinnlegges innen 14 dager etter utskrivelse og årsak til reinnleggelse før og etter intervensjon

3.6 Databehandling og statistiske analyser

All data som ble samlet inn ved hjelp av pasientskjema, vedlegg 1, ble kodet og lagt inn i statistikkprogrammet SPSS for Windows, versjon 27. Videre ble det hentet ut data fra dette programmet. Disse ble igjen overført til Excel 2016 og Word 2016 for mer hensiktsmessig grafisk fremstilling og videre analyse. For kontinuerlige variabler ble det ved hjelp av SPSS regnet ut gjennomsnitt, spredning og standardavvik. I tillegg ble independent t-test brukt for å vurdere om forskjell i endringer mellom periode 1 og 2 var

statistisk signifikante. For kategoriske variabler ble forekomst og prosent beregnet. For å vurdere om endringer mellom periode 1 og 2 var statistisk signifikante, ble det brukt pearsons khi-kvadrattest. Signifikansnivå ble satt til $p < 0,05$.

Det ble valgt å dele pasientene inn i bolker på 4 og 4 studieuker for å kunne vurdere hvordan resultatene utviklet seg over tid. For å vurdere endringer i valg av oppstartsantibiotika i løpet av perioden, ble det innhentet informasjon om hvor mange pasienter som hadde fått de ulike antibiotikaregimene i de ulike bolkene. Disse tallene ble overført til Excel og et stablet stolpediagram med prosentfordeling ble brukt for å vise fordelingen mellom antibiotikatyperne i de ulike bolkene. Det ble også gjort tilsvarende med andre resultater i studien. Slike resultater er presentert i stolpediagram eller linjediagram.

3.7 Etikk og sikkerhet

Studiedeltakerne ble fortløpende tildelt et deltakernummer etter hvert som de ble inkludert i studien. Alle opplysninger som ble innhentet av deltakerne ble anonymisert. Koblingen mellom deltakernummer og pasient ble registrert i en passordsikret SPSS-fil. Denne filen ble lagret på en sikret digital mappe i sykehusets system som kun masterstudent hadde tilgang til ved å logge inn ved bruk av kort og passord.

Det ble innhentet godkjenning fra Forskningsansvarlig instans i Helse Nord-Trøndelag (DAC), se vedlegg 2. Studien ble vurdert til å være kvalitetssikring da formålet med studien var å optimalisere forskrivning av antibiotika etter publiserte nasjonale retningslinjer. Det ble derfor ikke vurdert som nødvendig å innhente godkjenning fra REK (Regional Etisk Komite). Riktig bruk av antibiotika og valg av minst resistensdrivende alternativ vil være fordelaktig både for pasientene og samfunnet. Pasientene skal ikke ha blitt påvirket negativt som følge av deltakelse i denne studien. Dataen som ble benyttet var helseopplysninger som allerede var dokumentert i pasientenes elektroniske journal.

4 Resultat

I dette kapitlet blir studiens resultat presentert i tekst, tabeller og figurer. Resultater av kategoriske variabler angis som antall og prosent, mens kontinuerlige variabler angis som gjennomsnitt, spredning og standardavvik. Resultater fra khi-kvadrattest og independent t-test presenteres i løpende tekst. I tabellene er resultatene presentert for periode 1 og periode 2, mens mange av figurene fremstiller hvordan resultatene har endret seg i løpet av 4 ukersperioder.

4.1 Pasientkarakteristikk

I løpet av studieperioden ble det inkludert 105 pasienter. Det var 47 pasienter i periode 1 og 58 pasienter i periode 2 (tabell 3). Periode 1 hadde en varighet på 25 uker og periode 2 varte i 31 uker. Fordelingen mellom kvinner og menn i periode 1 var 53% kvinner og 47% menn. I periode 2 var fordelingen 57% kvinner og 43% menn.

Gjennomsnittsalderen var henholdsvis 62,0 år i periode 1 og 63,1 år i periode 2.

I periode 1 ble 40% av deltakere behandlet for appendisitt mot 36% i periode 2. Det var 38% som ble behandlet for divertikkelsykdom i periode 1 og 45% i periode 2. Andelen pasienter som hadde divertikkelsykdom med abscess var relativt lik i begge perioder (25% og 24%). Det var også relativt lik fordeling mellom andelen pasienter med kolecystitt (13% og 14%). I periode 1 ble 9% behandlet for kolangitt mot 5% i periode 2. Det var 9 pasienter (19%) i periode 1 som hadde dokumenterte antibiotikarelaterte allergier før oppstart av antibiotika sammenlignet med 7 pasienter (12%) i periode 2. Det var 13% som hadde risikofaktorer som kunne bidra til bredere bruk av antibiotika i periode 1 mot 9% i periode 2. Ingen pasienter hadde $eGFR < 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ved oppstart av antibiotikabehandling i noen av periodene. Gjennomsnittlig antall liggedøgn var den samme i begge periodene. Andelen pasienter som ble operert var 47% i periode 1 og 33% i periode 2. Det var ingen statistisk signifikante endringer mellom gruppene, $p > 0,05$.

Tabell 3: Pasientkarakteristikk i periode 1 og periode 2. (SD=standardavvik).

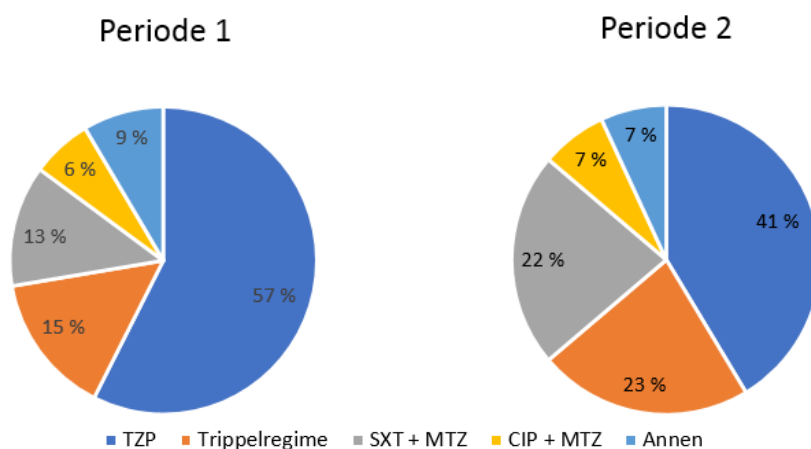
	PERIODE 1	PERIODE 2
ANTALL PASIENTER, ANTALL (%)	47 (45)	58 (55)
KJØNN, ANTALL (%)		
MANN	22 (47)	25 (43)
KVINNE	25 (53)	33 (57)
ALDER, ÅR		
GJENNOMSNIITT (SPREDNING) [SD]	62,0 (23-87) [17,2]	63,1 (25-90) [14,8]
INDIKASJON, ANTALL (%)		
APPENDISITT	19 (40)	21 (36)
DIVERTIKKELSYKDOM	18 (38)	26 (45)
Uten abscess	6 (13)	12 (21)
Med abscess	12 (25)	14 (24)
KOLECYSTITT	6 (13)	8 (14)
KOLANGITT	4 (9)	3 (5)
ALLERGI, ANTALL (%)		
JA	9 (19)	7 (12)
NEI	38 (81)	51 (88)
RISIKOFAKTOR, ANTALL (%)		
JA	6 (13)	5 (9)
NEI	41 (87)	53 (91)
NYREFUNKSJON, ANTALL (%)		
EGFR > 90 ML/MIN/1,73M ²	20 (43)	21 (36)
EGFR ≤ 90 ML/MIN/1,73M ²	15 (32)	28 (48)
EGFR < 60 ML/MIN/1,73M ²	12 (25)	8 (14)
EGFR < 30 ML/MIN/1,73M ²	0 (0)	0 (0)
IKKE MÅLT	0 (0)	1 (2)
LIGGEDØGN, DØGN		
GJENNOMSNIITT (SPREDNING) [SD]	3,7 (0-15) [3,2]	3,7 (0-20) [3,5]
OPERERT, ANTALL (%)		
JA	22 (47)	19 (33)
NEI	25 (53)	39 (67)

4.2 Valg av oppstartsantibiotika og bruk av piperacillin/tazobaktam

Tabell 4 viser hvilken oppstartsantibiotika pasientene fikk i periode 1 og 2. I periode 1 ble 57% av pasientene behandlet med piperacillin/tazobaktam som oppstartsantibiotika. I periode 2 var dette redusert til 41%. Det var 15% som ble behandlet med ampicillin, gentamicin og metronidazol i periode 1 og 22,5% i periode 2. Andelen pasienter som ble behandlet med sulfametoksazol/trimetoprim og metronidazol som oppstartsantibiotika hadde økt fra 13% i periode 1 til 22,5% i periode 2. I periode 1 og 2 ble 6% og 7% behandlet med ciprofloksacin og metronidazol. Det var 9% som fikk annen antibiotikabehandling i periode 1 sammenlignet med 7% i periode 2. Endringene i valg av oppstartsantibiotika var ikke signifikante ($p>0,05$). Figur 9 viser hvordan andelen av oppstartsantibiotika fordeler seg i de ulike periodene.

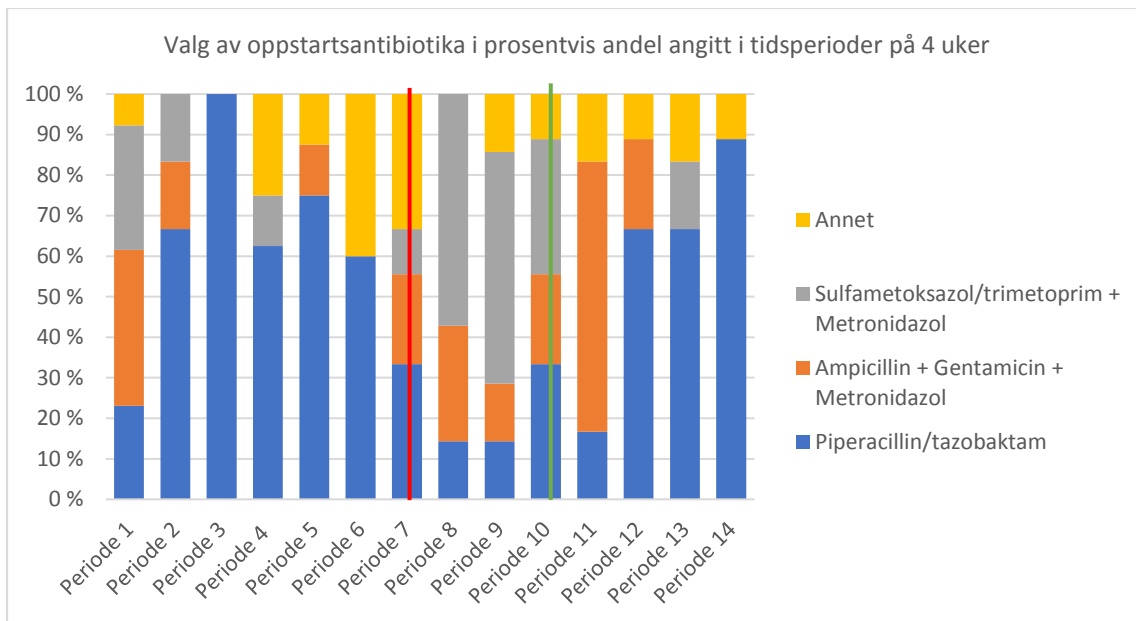
Tabell 4: Valg av oppstartsantibiotika i periode 1 og periode 2. Antall pasienter som fikk de ulike antibiotikabehandlingene og andel av totalt antall inkluderte pasienter i aktuell periode.

	PERIODE 1	PERIODE 2
ANTIBIOTIKA, ANTALL (%)		
PIPERACILLIN/TAZOBAKTAM	27 (57)	24 (41)
AMPICILLIN + GENTAMICIN + METRONIDAZOL	7 (15)	13 (22,5)
SULFAMETOKSAZOL/TRIMETOPRIM + METRONIDAZOL	6 (13)	13 (22,5)
CIPROFLOKSACIN + METRONIDAZOL	3 (6)	4 (7)
ANNEN ANTIBIOTIKA	4 (9)	4 (7)



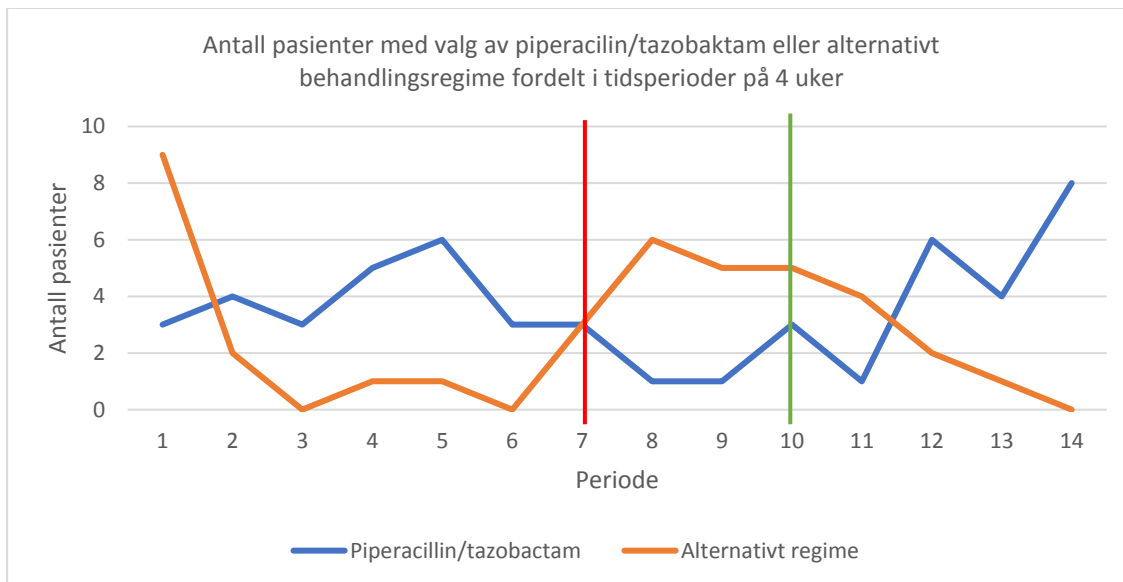
Figur 9: Prosentvis fordeling mellom hvilke oppstartsantibiotika pasientene ble behandlet med i periode 1 og periode 2. (TZP=piperacillin/tazobaktam, Trippelregime=ampicillin, gentamicin og metronidazol, SXT=sulfametoksazol/trimetoprim, MTZ=metronidazol, CIP=ciprofloksacin).

Figur 10 viser hvordan andelen av oppstartsantibiotika har endret seg i løpet av perioden. I denne figuren er studieukene delt inn i bolker på 4 uker. Periode 1 inkluderer dermed de første 4 studieukene. For mer informasjon om pasientkarakteristikk i de ulike periodene se vedlegg 3. Som tidligere nevnt ble den første intervensjonen (rød linje) gjennomført i studieuke 26. Dette tilsvarer midt i periode 7. Den andre intervensjonen (grønn linje) ble gjennomført i studieuke 40, noe som tilsvarer den siste uka i periode 10.



Figur 10: Andelsfordelingen mellom hvilke oppstartsantibiotika som ble valgt i ulike perioder av studien. Første intervensjon ble gjennomført midt i periode 7, rød linje. Andre intervensjon ble gjennomført i slutten av periode 10, grønn linje.

Figur 11 viser antall pasienter som har fått piperacillin/tazobaktam som oppstartsantibiotika sammenlignet med antallet som har fått ampicillin, gentamicin og metronidazol eller sulfametoksazol/trimetoprim og metronidazol og hvordan dette har endret seg i løpet av perioden.



Figur 11: Linjediagram med antall pasienter som fikk piperacillin/tazobaktam eller alternativt regime som oppstartsantibiotika (ampicillin, gentamicin og metronidazol eller sulfametoksazol/trimetoprim og metronidazol). Hver bolk består av 4 studieuker. Første intervensjon ble gjennomført midt i periode 7, rød linje. Andre intervensjon ble gjennomført i slutten av periode 10, grønn linje.

4.2.1 Terapivalg for de ulike indikasjonene

I tabell 5 presenteres fordelingen mellom oppstartsantibiotika for de ulike indikasjonene i periode 1 og 2. Endringene var ikke signifikante ($p > 0,05$).

For appendisitt fikk 79% piperacillin/tazobaktam i periode 1, i periode 2 var dette redusert til 52%. Bruk av ampicillin, gentamicin og metronidazol og sulfametoksazol/trimetoprim i kombinasjon med metronidazol hadde økt fra 10,5% i periode 1 til 19% i periode 2.

For divertikkelsykdom uten abscess ble valget av piperacillin/tazobaktam ved oppstart redusert fra 50% i periode 1 til 33% i periode 2. Bruken av trippelregime ble redusert fra 17% i periode 1 til 8% i periode 2. For de som hadde divertikkelsykdom med abscess ble piperacillin/tazobaktam som oppstartsantibiotika, redusert fra 50% i periode 1 til 36% i periode 2. Bruken av trippelregime økte fra 8% i periode 1 til 50% i periode 2.

Bruken av piperacillin/tazobaktam for pasienter med kolecystitt økte fra 33% i periode 1 til 37,5% i periode 2. Bruken av trippelregimet ble redusert fra 33% i periode 1 til 0% i periode 2. Sulfametoksazol/trimetoprim i kombinasjon med metronidazol økte fra 17% i periode 1 til 62,5% i periode 2.

For pasienter med kolangitt var fordelingen relativt lik før og etter intervensjon. 25% fikk piperacillin/tazobaktam i periode 1 mot 33% i periode 2. Fordelingen var også lik for trippelregime.

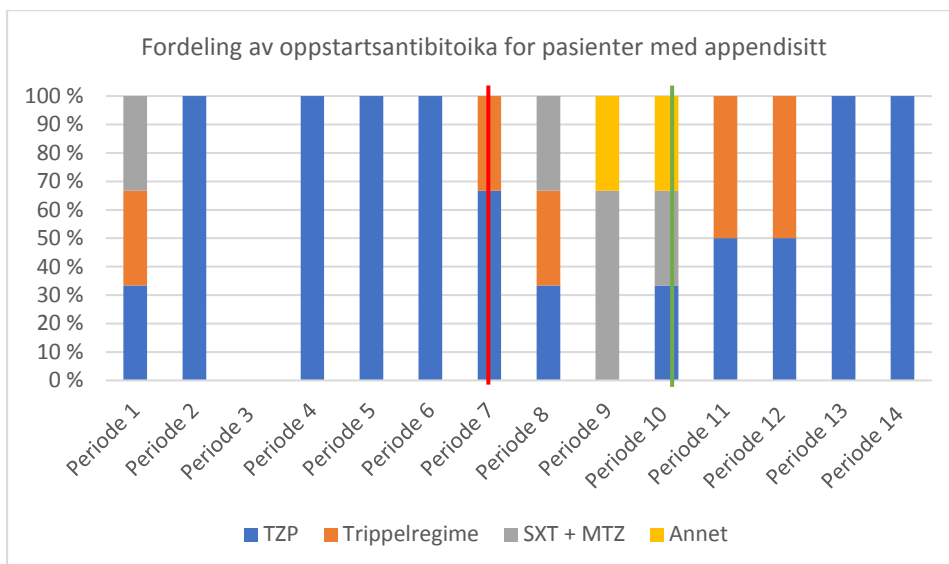
Det var relativt få pasienter med indikasjonene kolecystitt og kolangitt. På grunn av dette presenteres ikke disse resultatene med figurer som viser endringen over tid i studieperioden.

Tabell 5: Fordeling mellom valg av oppstartsantibiotika gruppert etter indikasjon i periode 1 og 2.

	PERIODE 1	PERIODE 2
APPENDISITT, ANTALL (%)	19	21
PIPERACILLIN/TAZOBAKTAM	15 (79)	11 (52)
AMPICILLIN + GENTAMICIN + METRONIDAZOL	2 (10,5)	4 (19)
SULFAMETOKSAZOL/TRIMETOPRIM + METRONIDAZOL	2 (10,5)	4 (19)
CIPROFLOKSACIN + METRONIDAZOL	0 (0)	1 (5)
ANNET	0 (0)	1 (5)
DIVERTIKKELSYKDOM UTEN ABSESS, ANTALL (%)	6	12
PIPERACILLIN/TAZOBAKTAM	3 (50)	4 (33)
AMPICILLIN + GENTAMICIN + METRONIDAZOL	1 (17)	1 (8)
SULFAMETOKSAZOL/TRIMETOPRIM + METRONIDAZOL	1 (17)	3 (25)
CIPROFLOKSACIN + METRONIDAZOL	0 (0)	2 (17)
ANNET	1 (17)	2 (17)
DIVERTIKKELSYKDOM MED ABSESS, ANTALL (%)	12	14
PIPERACILLIN/TAZOBAKTAM	6 (50)	5 (36)
AMPICILLIN + GENTAMICIN + METRONIDAZOL	1 (8)	7 (50)
SULFAMETOKSAZOL/TRIMETOPRIM + METRONIDAZOL	2 (17)	1 (7)
CIPROFLOKSACIN + METRONIDAZOL	2 (17)	1 (7)
ANNET	1 (8)	0 (0)
KOLECYSTITT, ANTALL (%)	6	8
PIPERACILLIN/TAZOBAKTAM	2 (33)	3 (37,5)
AMPICILLIN + GENTAMICIN + METRONIDAZOL	2 (33)	0 (0)
SULFAMETOKSAZOL/TRIMETOPRIM + METRONIDAZOL	1 (17)	5 (62,5)
CIPROFLOKSACIN + METRONIDAZOL	1 (17)	0 (0)
KOLANGITT, ANTALL (%)	4	3
PIPERACILLIN/TAZOBAKTAM	1 (25)	1 (33)
AMPICILLIN + GENTAMICIN + METRONIDAZOL	1 (25)	1 (33)
ANNET	2 (50)	1 (33)

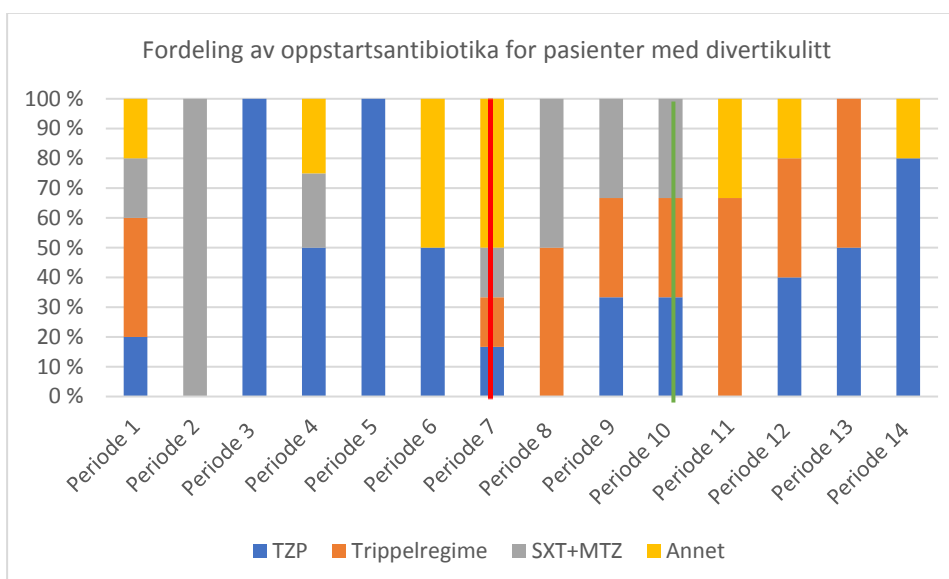
4.2.1.1 Valg av oppstartsantibiotika - appendisitt og divertikulitt

Valg av oppstartsantibiotika for pasienter med appendisitt og divertikulitt var varierende i løpet av studieperioden. Det er derfor valgt å presentere disse resultatene i figur 12 og 13. Studieukene er delt inn i bolker på 4 studieuker. Intervensjon 1 skjedde i midten av periode 7. Farmasøytintervensjon ble gjennomført i slutten av periode 10. I figur 12 er fordelingen mellom oppstartsantibiotika for pasienter med appendisitt i løpet av studieperioden vist.



Figur 12: Prosentvis endring i valg av oppstartantibiotika for pasienter med diagnosen appendisitt delt inn i 4 ukersperioder. Rød linje representerer legeintervensjon og grønn linje representerer farmasøytintervensjon. (TZP=piperacillin/tazobaktam, Trippelregime=ampicillin, gentamicin og metronidazol, MTZ=metronidazol, SXT=sulfametoksazol/trimetoprim).

I figur 13 er resultatene for ulike oppstartsantibiotika for pasienter med diagnosen divertikulitt i løpet av studieperioden presentert.



Figur 13: Prosentvis endring i valg av oppstartsantibiotika for pasienter med indikasjonen divertikulitt delt inn i 4 ukersperioder. Rød linje representerer legeintervensjon og grønn linje representerer farmasøytintervensjon. (TZP=Piperacillin/tazobaktam, Trippelregime=Ampicillin, gentamicin og metronidazol, SXT=Sulfametoksazol/trimetoprim).

4.3 Endring av antibiotikabehandling under innleggelse

I tabell 6 er det presentert hvilke antibiotikavalg som ble gjort for pasienter som fikk endret antibiotika under innleggelsen eller ved utskrivelse. I periode 1 fikk 72% endret behandlingen underveis. I periode 2 var det 64%. De fleste pasienter fikk endret antibiotikabehandlingen til sulfametoksazol/trimetoprim og metronidazol (59% og 49%). Endringene var ikke signifikant ($p > 0,05$).

Tabell 6: Terapivalg for pasienter som fikk endret antibiotikabehandlingen etter oppstart i periode 1 og 2.

	PERIODE 1	PERIODE 2
PASIENTER MED ENDRET BEHANDLINGSREGIME, ANTALL (%)	34 (72)	37 (64)
ANTIBIOTIKAVALG VED ENDRET BEHANDLINGSREGIME TOTALT, ANTALL (%)		
PIPERACILLIN/TAZOBAKTAM	4 (12)	1 (3)
AMPICILLIN + GENTAMICIN + METRONIDAZOL	0 (0)	2 (5)
SULFAMETOKSAZOL/TRIMETOPRIM + METRONIDAZOL	20 (59)	18 (49)
CIPROFLOKSACIN + METRONIDAZOL	4 (12)	6 (16)
ANNEN ANTIBIOTIKA	6 (17)	10 (27)

Av pasientene som fikk piperacillin/tazobaktam som oppstartsantibiotika fikk 75% sulfametoksazol/trimetoprim og metronidazol som videre antibiotikabehandling i periode 1, i periode 2 var dette 55,5% (tabell 7). Endringene var ikke signifikante ($p > 0,05$).

Blant pasientene som fikk trippelregime som oppstartsantibiotika, ble det observert en signifikant endring i valg av andre antibiotika ($p = 0,022$). I denne gruppen var det særlig reduksjon i valg av piperacillin/tazobaktam som andre antibiotika (57% og 9%) og økning i valg av sulfametoksazol/trimetoprim og metronidazol (0% og 64%) som endret seg fra periode 1 til periode 2.

Tabell 7: Terapivalg for pasienter som fikk endret antibiotikabehandlingen etter oppstart, gruppert etter hvilken oppstartsantibiotika de fikk i periode 1 og 2. (Trippelregime=ampicillin, gentamicin og metronidazol).

	PERIODE 1	PERIODE 2
OPPSTARTSANTIBIOTIKA PIPERACILLIN/TAZOBAKTAM		
ENDRET ANTIBIOTIKAREGIME, ANTALL (%)		
AMPICILLIN + GENTAMICIN + METRONIDAZOL	0 (0)	0 (0)
SULFAMETOKSAZOL/TRIMETOPRIM + METRONIDAZOL	18 (75)	10 (55,5)
CIPROFLOKSACIN + METRONIDAZOL	2 (8)	1 (5,5)
ANNEN ANTIBIOTIKA	4 (17)	7 (39)
OPPSTARTSANTIBIOTIKA TRIPPELREGIME		
ENDRET ANTIBIOTIKAREGIME, ANTALL (%)		
PIPERACILLIN/TAZOBAKTAM	4 (57)	1 (9)
SULFAMETOKSAZOL/TRIMETOPRIM + METRONIDAZOL	0 (0)	7 (64)
CIPROFLOKSACIN + METRONIDAZOL	1 (14)	3 (27)
ANNEN ANTIBIOTIKA	2 (29)	0 (0)

I periode 1 hadde 5 pasienter (11%) en tredje endring i behandlingsregime med antibiotika. Av disse fikk 2 pasienter sulfametoksazol/trimetoprim og metronidazol og 3 pasienter fikk annen antibiotikabehandling. I periode 2 var det 6 pasienter (10%) med

en tredje endring i antibiotikaregimet. Av disse fikk 4 pasienter sulfametoksazol/trimetoprim og metronidazol og 2 pasienter annen antibiotikabehandling. Endringen var ikke signifikant ($p > 0,05$).

4.4 Etterlevelse av nasjonal faglig retningslinje, valg av minst resistensdrivende alternativ og avvik

Tabell 8 viser om valget av oppstartsantibiotika var i henhold til det som var angitt i antibiotikaveilederen i periode 1 og periode 2. Oppstartsantibiotika i henhold til veileder ble gitt til 74% i periode 1 og 69% i periode 2. Likevel var det bare 40% i periode 1 og 55% i periode 2 som fikk det minst resistensdrivende antibiotikavalget ($p > 0,05$).

Tabell 8: Kartlegging av om valg av oppstartsantibiotika var i henhold til antibiotikaveilederen og om dette var det minst resistensdrivende antibiotikavalget i periode 1 og periode 2.

	PERIODE 1	PERIODE 2
ANTIBIOTIKAVALG I HENHOLD TIL VEILEDER, ANTALL (%)		
JA	35 (74)	40 (69)
NEI	12 (26)	18 (31)
VALG AV MINST RESISTENSDRIVENDE ANTIBIOTIKAVALG, ANTALL (%)		
JA	19 (40)	32 (55)
NEI	28 (60)	26 (45)

Blant pasientene som fikk piperacillin/tazobaktam som oppstartsantibiotika, var endringene fra periode 1 til 2 (tabell 9) ikke signifikante ($p > 0,05$). I periode 1 hadde 93% oppstartsantibiotika i henhold til veileder og 96% i periode 2. Av pasientene som hadde piperacillin/tazobaktam som oppstartsantibiotika, var dette det minst resistensdrivende alternativet for 22% i periode 1 og 21% i periode 2. Det var 4% i begge perioder som hadde dokumentert årsak til hvorfor minst resistensdrivende alternativ ikke ble valgt, se tabell 9.

Tabell 9: Pasienter som fikk piperacillin/tazobaktam som oppstartsantibiotika og om dette var i henhold til antibiotikaveileder, om det var minst resistensdrivende antibiotikavalg og om avvik fra veileder var dokumentert i periode 1 og 2.

	PERIODE 1	PERIODE 2
PASIENTER, ANTALL (%)	27 (53)	24 (47)
ANTIBIOTIKAVALG I HENHOLD TIL VEILEDER, ANTALL (%)		
JA	25 (93)	23 (96)
NEI	2 (7)	1 (4)
VALG AV MINST RESISTENSDRIVENDE ANTIBIOTIKAVALG, ANTALL (%)		
JA	6 (22)	5 (21)
NEI	21 (78)	19 (79)
AVVIK DOKUMENTERT, ANTALL (%)		
JA	1 (4)	1 (4)
NEI	20 (74)	18 (75)

4.5 Dose og doseringsintervall

Under er det presentert en tabell som viser om dose og doseringsintervall var optimalt (tabell 10). Tabellen viser også hvordan fordelingen var for de ulike antibiotikaregimene. I periode 1 hadde 85% optimal dose. I periode 2 var dette redusert til 79%. Det var 96% og 98% som hadde optimale doseringsintervall i periode 1 og 2. Alle pasienter som fikk piperacillin/tazobaktam hadde optimal dose og doseringsintervall i begge perioder. For pasienter med trippelregime manglet det opplysninger for å kunne vurdere optimal dose hos 1 pasient i periode 1 (14%) og 7 pasienter (54%) i periode 2. I tillegg var det 2 pasienter i hver periode (29% og 15%) som ikke hadde optimal dose. Endringene var ikke signifikante ($p > 0,05$).

Tabell 10: Fordelingen mellom pasienter med optimal dose og doseringsintervall samlet sett og fordelt mellom ulike behandlingsregimer i periode 1 og 2.

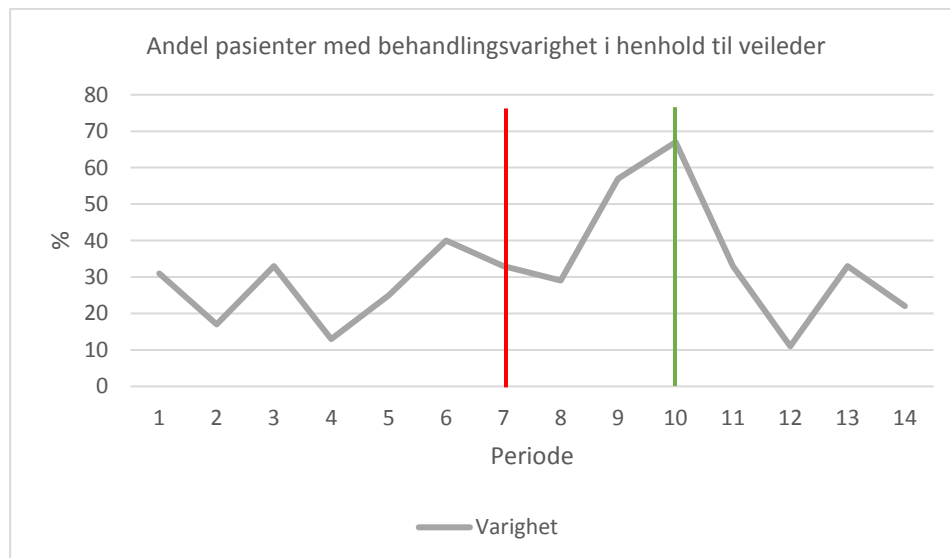
	PERIODE 1	PERIODE 2
ALLE PASIENTER		
OPTIMAL DOSE, ANTALL (%)		
JA	40 (85)	46 (79)
NEI	3 (6)	4 (7)
MISSING DATA	4 (9)	8 (14)
OPTIMALT INTERVALL, ANTALL (%)		
JA	45 (96)	57 (98)
NEI	0 (0)	0 (0)
MISSING DATA	2 (4)	1 (2)
OPPSTARTSANTIBOTIKA PIPERACILLIN/TAZOBAKTAM		
OPTIMAL DOSE, ANTALL (%)		
JA	27 (100)	24 (100)
NEI	0 (0)	0 (0)
OPTIMALT INTERVALL, ANTALL (%)		
JA	27 (100)	24 (100)
NEI	0 (0)	0 (0)
OPPSTARTSANTIBIOTIKA AMPICILLIN + GENTAMICIN + METRONIDAZOL		
OPTIMAL DOSE, ANTALL (%)		
JA	4 (57)	4 (31)
NEI	2 (29)	2 (15)
MISSING DATA	1 (14)	7 (54)
OPTIMALT INTERVALL, ANTALL (%)		
JA	7 (100)	13 (100)
NEI	0 (0)	0 (0)
OPPSTARTSANTIBIOTIKA SULFAMETOKSAZOL/TRIMETOPRIM + METRONIDAZOL		
OPTIMAL DOSE, ANTALL (%)		
JA	5 (83)	11 (84)
NEI	0 (0)	1 (8)
MISSING DATA	1 (17)	1 (8)
OPTIMALT INTERVALL, ANTALL (%)		
JA	5 (83)	12 (92)
NEI	0 (0)	0 (0)
MISSING DATA	1 (17)	1 (8)

4.6 Behandlingsvarighet

Som vist i tabell 11, var det i periode 1 en gjennomsnittlig total behandlingstid på 9,6 dager og 9,5 dager i periode 2. Denne tabellen viser hvordan behandlingstid var samlet sett for alle inkluderte deltakere. Behandlingslengden var som angitt i antibiotikaveilederen for 28% i periode 1 og 34% i periode 2. Figur 14 viser hvordan dette fordeler seg i løpet av studieperioden. 62% hadde for lang behandlingstid ifølge retningslinjene i periode 1 og 53% hadde for lang behandling i periode 2. Det var ingen signifikante endringer i resultatene for behandlingstid, $p > 0,05$.

Tabell 11: Behandlingslengde i periode 1 og periode 2. Angitt behandlingstid, om dette var i henhold til retningslinjer og om varigheten var for lang eller kort ifølge anbefalinger i antibiotikaveileder i periode 1 og 2.

	PERIODE 1	PERIODE 2
BEHANDLINGSVARIGHET, GJENNOMSNIITT (SPREDNING) [SD]		
TOTAL	9,6 (1-20) [4,0]	9,5 (2-21) [4,2]
INTRAVENØS	4,4 (1-13) [3,1]	4,4 (1-16) [3,2]
PERORAL	6,7 (3-14) [2,2]	7,0 (1-11) [2,3]
TOTAL BEHANDLINGSVARIGHET IHHT. RETNINGSLINJER, ANTALL (%)		
JA	13 (28)	20 (34)
NEI	30 (64)	33 (57)
IKKE OPPGITT	4 (8)	5 (9)
VARIGHET IFT. RETNINGSLINJER, ANTALL (%)		
LANG	29 (62)	31 (53)
KORT	1 (2)	2 (3)



Figur 14: Fordelingen mellom pasienter som har behandlingstid i henhold til det som er angitt i antibiotikaveilederen. Rød linje angir legeintervensjon og grønn linje angir farmasøytintervensjon.

Under følger oversikt over behandlingsvarighet for diagnosene appendisitt og divertikulitt i periode 1 og 2. Det er ikke gjort slike beregninger for diagnosene kolecystitt og kolangitt da det var forholdsvis få studiedeltakere i de to periodene. Kolecystitt hadde n=6 i periode 1 og n=8 i periode 2. For kolangitt var n=4 i periode 1 og n=3 i periode 2.

4.6.1 Appendisitt

Tabell 12 viser hvordan behandlingslengden med antibiotika for pasienter med appendisitt har vært i periode 1 og periode 2. I tabellen er det oppgitt hvordan total behandlingslengde har vært, behandlingslengde for intravenøs antibiotikabehandling og peroral antibiotikabehandling. I periode 1 ble 19 studiedeltakere inkludert med diagnosen appendisitt. I periode 2 var det 21 studiedeltakere med denne diagnosen. Total behandlingslengde var i gjennomsnitt 9,6 dager i periode 1 og 8,9 dager i periode 2. Den intravenøse antibiotikabehandlingen var gjennomsnittlig 4,5 dager i periode 1 og 4,4 dager i periode 2. Peroral behandlingslengde var 5,9 dager i periode 1 og 6,4 dager i periode 2 i gjennomsnitt. 84% av pasientene i periode 1 og 62% i periode 2 ble operert. Opererte pasienter hadde en gjennomsnittlig behandlingstid på 9,6 dager i periode 1 og 6,4 dager i periode 2. For pasienter som ikke var operert var gjennomsnittlig behandlingstid på 9,3 dager i periode 1 og 13,1 i periode 2. Endringene var ikke statistisk signifikante, $p > 0,05$.

Tabell 12: Behandlingsvarighet for pasienter med appendisitt i periode 1 og 2. Antall pasienter som var operert og behandlingsvarighet gruppert etter om pasientene var operert eller ikke.

	PERIODE 1	PERIODE 2
PASIENTER, ANTALL (%)	19 (47,5)	21 (52,5)
PASIENTER MED ANGITT TOTAL BEHANDLINGSVARIGHET, ANTALL (%)	18 (95)	19 (90)
BEHANDLINGSVARIGHET		
GJENNOMSNIITT (SPREDNING) [SD]		
TOTAL	9,6 (1-20) [5,0]	8,9 (5-21) [4,7]
INTRAVENØS	4,5 (1-13) [3,1]	4,4 (1-14) [3,4]
PERORAL	5,9 (3-10) [2,0]	6,4 (3-10) [2,2]
OPERERT, ANTALL (%)		
JA	16 (84)	13 (62)
NEI	3 (16)	8 (38)
BEHANDLINGSVARIGHET		
GJENNOMSNIITT (SPREDNING) [SD]		
OPERERT	9,6 (1-20) [5,5]	6,4 (1-12) [2,1]
IKKE OPERERT	9,3 (7-11) [2,1]	13,1 (9-21) [5,0]

4.6.2 Divertikulitt

Det var 18 pasienter som hadde diagnosen divertikulitt i periode 1 og 26 pasienter i periode 2. Total behandlingstid var i gjennomsnitt 10,5 dager i periode 1 og 9,2 dager i periode 2, se tabell 13. Tabell 13 viser også at den gjennomsnittlige behandlingstiden med intravenøs antibiotika var 4,2 dager i periode 1 og 4,3 dager i periode 2. Gjennomsnittlig behandlingstid for peroral antibiotikabehandling ble redusert fra 7,8 dager i periode 1 til 7,0 dager i periode 2 ($p>0,05$).

Tabell 13: Behandlingsvarighet for pasienter med divertikulitt i periode 1 og 2.

	PERIODE 1	PERIODE 2
PASIENTER, ANTALL (%)	18 (41)	26 (59)
PASIENTER MED ANGITT TOTAL BEHANDLINGSVARIGHET, ANTALL (%)	17 (94)	23 (88)
BEHANDLINGSVARIGHET, GJENNOMSNIITT (SPREDNING) [SD]		
TOTAL	10,5 (5-19) [3,4]	9,2 (2-21) [4,3]
INTRAVENØS	4,2 (1-13) [3,4]	4,3 (1-16) [3,4]
PERORAL	7,8 (5-14) [2,4]	7,0 (1-10) [2,3]

4.7 Revurdering og mikrobiologisk testing

Alle pasienter som hadde fått revurdert en eller flere av punktene indikasjon, respons, overgang fra intravenøs til peroral behandling eller total behandlingstid ble vurdert til å være revurdert. I periode 1 var det 36 pasienter (77%) som hadde vært innlagt i over 48 timer, i periode 2 var det 41 pasienter (71%). Av disse ble 29 pasienter revurdert (81%) i periode 1 og 31 pasienter (76%) i periode 2. Endringen var ikke signifikant ($p>0,05$).

Blant pasientene som hadde vært innlagt i over 48 timer ble det tatt mikrobiologisk test på 89% i periode 1 og 73% av pasienten i periode 2 (tabell 14). Det var 16 pasienter (50%) som fikk positivt svar på mikrobiologisk test i periode 1. I periode 2 var det 13 pasienter (43%), $p>0,05$. 50% hadde dokumentert vurdering av lege i periode 1 og 15% i periode 2 ($p=0,051$).

Tabell 14: Antall pasienter som var innlagt i over 48 timer og ble mikrobiologisk testet, resistenssvar og om resistenssvar var dokumentert vurdert i periode 1 og 2.

	PERIODE 1	PERIODE 2
MIKROBIOLOGISK TEST, ANTALL (%)		
JA	32 (89)	30 (73)
NEI	4 (11)	11 (27)
RESISTENSSVAR, ANTALL (%)		
POSITIV	16 (50)	13 (43)
NEGATIV	16 (50)	17 (57)
VURDET, ANTALL (%)		
JA	8 (50)	2 (15)
NEI	8 (50)	11 (85)

4.8 Antibiotikagjennomgang av farmasøyt

Det var en statistisk signifikant endring i antall pasienter som fikk antibiotikabehandlingen gjennomgått av farmasøyt i studien ($p=0,022$). I periode 1 hadde 7 pasienter (15%) dokumentert antibiotikagjennomgang av farmasøyt. Dette hadde økt til 20 pasienter (34%) i periode 2. I gjennomsnitt ble det rapportert om at farmasøyt var tilstede på avdelingen 1 time mer i periode 2 sammenlignet med timeantallet i periode 1.

4.9 Reinnleggelse

Som angitt i tabell 15, ble 7 pasienter reinnlagt i Helse Midt-Norge innen 14 dager etter utskrivelse i periode 1 (15%) og 4 pasienter (7%) i periode 2. Som årsak til reinnleggelse i periode 1 var reinfeksjon hyppigste årsak med 5 pasienter, bivirkning ble vurdert som årsak hos 1 pasient og annen årsak hos 1 pasient. I periode 2 ble 2 pasienter reinnlagt på grunn av reinfeksjon, 1 pasient av bivirkning og 1 pasient hadde en annen årsak til reinnleggelse. Ingen av endringene var statistisk signifikante ($p>0,05$)

Tabell 15: Antall reinnlagte pasienter innen 14 dager etter utskrivelse, angitt årsak til reinnleggelse og hvilken oppstartsantibiotika de hadde fått i periode 1 og periode 2.

	PERIODE 1	PERIODE 2
REINNLEGGELSE, ANTALL (%)		
JA	7 (15)	4 (7)
NEI	40 (85)	54 (93)
ÅRSAK REINNLEGGELSE, ANTALL (%)		
REINFEKSJON	5 (11)	2 (3)
BIVIRKNING	1 (2)	1 (2)
ANNET	1 (2)	1 (2)
OPPSTARTSANTIBIOTIKA, ANTALL (%)		
PIPERACILLIN/TAZOBAKTAM	2 (28)	0 (0)
AMPICILLIN + GENTAMICIN + METRONIDAZOL	3 (43)	1 (25)
SULFAMETOKSAZOL/TRIMETOPRIM + METRONIDAZOL	0 (0)	2 (50)
CIPROFLOKSACIN + METRONIDAZOL	1 (14)	0 (0)
ANNET	1 (14)	1 (25)

Det ble ikke funnet noen assosiasjon mellom hvilken oppstartsantibiotika pasientene fikk og om de ble reinnlagt ($p>0,05$).

5 Diskusjon

Tidligere forskning har vist at intervensjoner er effektive for å øke etterlevelse av nasjonal veileder og redusere behandlingstiden med antibiotika (6). I denne studien ble det undersøkt om intervensjoner kunne være effektive for å optimalisere forskrivningen av piperacillin/tazobaktam ved kirurgisk avdeling 1 ved sykehuset Levanger. Forbruket av piperacillin/tazobaktam har vært høyere ved dette sykehuset sammenlignet med resten av landet (figur 1), uten at årsaken til dette er kjent. Det har derfor vært ønskelig å redusere forbruket til fordel for mindre resistensdrivende alternativer.

5.1 Bruk av piperacillin/tazobaktam og valg av oppstartsantibiotika

Piperacillin/tazobaktam er et antibiotika med bredt spekter som det bør brukes minst mulig av for å forhindre utviklingen av resistens. I 2015 ble det publisert en handlingsplan mot antibiotikaresistens hvor et av målene var å redusere forbruket av flere bredspektrede antibiotikagrupper, blant annet piperacillin/tazobaktam (2). Dette legemidlet var likestilt med andre behandlingsalternativer i antibiotikaveilederen for indikasjonene appendisitt, divertikkelsykdom i tarm, kolecystitt og kolangitt (5). Ved å ha økt fokus på valg av minst resistensdrivende behandlingsregime, var hensikten med studien å optimalisere forskrivningen av piperacillin/tazobaktam ved hjelp av intervensjoner på post.

I løpet av studieperioden ble valg av piperacillin/tazobaktam som oppstartsantibiotika redusert, dog ikke statistisk signifikant, noe som kan forklares av endringen i forbruk over tid. Etter første intervensjon ble andelen av piperacillin/tazobaktam kraftig redusert, men den gode effekten etter denne intervensjonen var kortvarig og forbruket steg. Etter at farmasøytintervensjon ble gjennomført ble forbruket igjen redusert, men også denne intervensjonen hadde kun kortvarig effekt. Ved slutten av studieperioden var forbruket tilbake til utgangsnivå. Dette viser at intervensjonene som ble gjennomført hadde en kortvarig effekt på valg av oppstartsantibiotika, og at endringen ikke ble opprettholdt over tid. En årsak til dette kan være at intervensjonene var for lite komplekse. Å bruke andre intervensjoner kan være mer effektivt. Audit med feedback er en intervensjonsmetode som har vist seg effektiv i tidligere studier (6). I en norsk studie publisert i 2016, ga en slik intervensjonsmetode med revisjon og tilbakemelding i kombinasjon med kortversjoner av retningslinjene, forbedringer i forskrivning av hensiktsmessig empirisk antibiotika og redusert behandlingstid (54). Ved å bruke en slik metode kan behandlingen fortløpende bli vurdert og evaluert med forskrivende lege. Denne type intervensjon kan inkludere hyppige påminnelser, noe som kan bidra til at endringen opprettholdes over lengre tid. Den samme tilnærmingen har også vist seg å være effektiv for å implementere antibiotikastyringsprogrammer (55). Ved å benytte en slik tilnærming kan relevante mål for å forbedre implementering av intervensjoner identifiseres, og bidra til gode fokusområder for fremtidige intervensjoner. En annen faktor som kan påvirke hvordan effekten av ulike intervensjoner blir, er hvilke holdninger til endring som er på avdelingen. En positiv holdning kan bidra til at endringer tas bedre

imot og opprettholdes. Det skjedde endringer i en kort periode etter intervensjonene, men det kan se ut til at det er enkelt å gå tilbake til gamle vaner. Dette kan også forklares ved at det kan virke tryggere og mer komfortabelt å velge et behandlingsregime som er godt kjent for forskriver. Samtidig vil bruken av bredspektret antibiotika i stor grad være effektivt mot infeksjoner i dag, og forskriver vil dermed ikke oppleve resistensproblematikken nå. Det kan derfor virke trygt å velge noe som har fungert i behandling av lignende infeksjoner tidligere.

Samtidig som piperacillin/tazobaktam bruken ble redusert, økte forbruket av ampicillin, gentamicin og metronidazol som oppstartsantibiotika. Dette er naturlig da disse behandlingsregimene var likestilte for indikasjonene appendisitt, divertikulitt og kolangitt (5). Dette viser en positiv trend ved at piperacillin/tazobaktam ble brukt hos færre pasienter og at mindre resistensdrivende alternativ ble valgt som oppstartsbehandling i flere tilfeller enn før intervensjonsperioden.

Også forbruket av peroral behandling med sulfametoksazol/trimetoprim i kombinasjon med metronidazol som valg av oppstartsantibiotika, økte i løpet av studieperioden. Dette behandlingsalternativet var likestilt med piperacillin/tazobaktam for indikasjonen kolecystitt, og var også peroralt behandlingsalternativ for andre indiksjoner (5). En økning i bruken av dette kan forklares med redusert bruk av piperacillin/tazobaktam. Dette vil også avhenge av hvor mange pasienter som kan få peroral antibiotikabehandling ved oppstart. Den samme trenden er også funnet i andre studier. En studie hadde som mål å redusere forbruket av karbapenemer og echinokandiner ved bruk av undervisning og daglige gjennomganger og diskusjoner av forskrivninger i akuttmottaket. Studien fant omtrent 11% reduksjon i bruken av karbapenemer og 20% økning i forbruket av piperacillin/tazobaktam som i dette tilfellet var alternativt behandlingsregime (56). Resultatet var i likhet med denne studien, ikke signifikant. Andre studier har også vist at tiltak for å forbedre antibiotikabruken har effekt. I en systematisk gjennomgang av Davey et al. (6) ble det funnet at intervensjoner var effektive for å forbedre forskrivning av antibiotika i sykehus. Dette ser ut til å samsvare delvis med denne studien da intervensjonene hadde effekt en kort periode, men endringene ble ikke opprettholdt over tid. En annen studie viste at å innføre antibiotikastyringsprogram i akuttmottak bidro til å redusere forbruket av antibiotika totalt sett uten å påvirke mortalitet. Studien ga ingen effekt på gjennomsnittlig liggetid på sykehus, i likhet med vår studie. Intervensjonen innebar periodevis prospektiv gjennomgang tre ganger i uka for å evaluere antibiotikabehandlingen til pasientene og komme med anbefalinger for å optimalisere denne (57). Det kan virke som at intervensjoner som er mer omfattende, og som innebærer hyppigere påminnelser kan være nødvendig for å kunne opprettholde endringer over tid.

5.1.1 Terapivalg for ulike indikasjoner

Felles for alle indikasjoner i studien, var at piperacillin/tazobaktam var likestilt med et annet behandlingsalternativ i veilederen (5). De fleste pasientene i studien hadde indikasjonene appendisitt eller divertikulitt, og det var få pasienter som hadde kolecystitt og kolangitt som indikasjon. Resultatene for valg av oppstartsantibiotika for pasienter med kolecystitt og kolangitt blir derfor ikke diskutert som enkelt diagnoser.

Appendisitt trenger i mange tilfeller kun preoperativ antibiotika. Ved komplisert appendisitt kan også postoperativ antibiotikabehandling med ampicillin, gentamicin og metronidazol eller piperacillin/tazobaktam være nødvendig. Enkelte pasienter behandles også konservativt med sulfametoksazol/trimetoprim og metronidazol (5). I periode 1 fikk

79% av pasientene piperacillin/tazobaktam som oppstartsantibiotika. Dette ble redusert, men endringen var ikke signifikant. Samtidig økte forbruket av både trippelregime og sulfametoksazol/trimetoprim og metronidazol. Utviklingen i forbruket av piperacillin/tazobaktam i løpet av perioden viser en tydelig nedgang fra periode 7 til og med periode 12, før det i periode 13 og 14 er tilbake til utgangsnivå. Bauerle et al. publiserte i 2022 en studie hvor de så på pasienter med appendisitt som både ble behandlet kirurgisk og fikk antibiotikabehandling. Resultatene viste en økning på 19,1% i riktig antibiotika etter intervensjon. Intervensjonen i denne studien gikk ut på å gradere pasienter som høyrisiko eller lavrisiko basert på gitte kriterier. Pasienter med høy risiko ble vurdert som riktig behandlet dersom de fikk piperacillin/tazobaktam, mens lav risiko pasienter skulle få ceftriaxon og metronidazol (58). Studien ble ikke gjennomført i Norge og behandlingsregime avviker derfor fra norske retningslinjer. Studien viste at korrekt valg av antibiotika økte i en periode, men ble redusert mot slutten av studien. Utviklingen var relativt lik som i vår studie, med stor forbedring i starten og redusert effekt mot slutten av intervensjonsperioden. I deres studie var likevel effekten over mediannivå ved studiens slutt (58), mens det i vår studie gikk tilbake til utgangsnivå.

Divertikulitt er en betennelse av en utposning på tarmveggen (30). Ved behov for antibiotikabehandling er ampicillin, gentamicin og metronidazol likestilt med piperacillin/tazobaktam i antibiotikaveilederen. Dersom det foreligger abscess er behandlingsalternativet piperacillin/tazobaktam anbefalt. Veilederen angir ingen peroral antibiotikabehandling for pasienter innlagt på sykehus (5). Totalt sett følger også utviklingen av oppstartsantibiotika ved divertikulitt samme tendens som appendisitt. Bruken av piperacillin/tazobaktam reduseres etter intervensjoner, og i første periode etter hver hovedintervensjon er det ingen pasienter som får piperacillin/tazobaktam som oppstartsantibiotika. Forbruket øker likevel mot slutten av studieperioden. Det er også verdt å merke seg at det brukes en del peroral antibiotikabehandling ved oppstart for denne diagnosen selv om dette ikke er angitt i veilederen. En mulig årsak til dette kan være at pasientene ikke har en veldig alvorlig infeksjon, men at legen velger å forskrive antibiotika for å forebygge en potensielt alvorlig infeksjon. I utgangspunktet skal pasienter med ukomplisert divertikulitt observeres uten antibiotika (5). En annen årsak kan være at det blir vurdert at pasienten trenger antibiotikabehandling, og at peroral behandling er et tilstrekkelig alternativ i stedet for å gi intravenøs behandling som krever mer ressurser. Det kan også vurderes at pasienten ikke trenger å være innlagt på sykehuset og at peroral behandling i slike tilfeller kan være et godt alternativ.

For pasienter med ICD-10 koder som indikerte divertikulitt med abscess ble bruken av piperacillin/tazobaktam redusert. Samtidig økte bruken av trippelregime. Bruk av annen oppstartsantibiotika ble også redusert. Dette kan tyde på at legene ikke nødvendigvis er klar over hva som står i de nasjonale retningslinjene ved abscess. Et annet poeng kan være at abscesser blir oppdaget på et senere tidspunkt eller at abscessen er tilstrekkelig drenert (33). Dette vil dermed ikke nødvendigvis påvirke valg av oppstartsantibiotika, men kan være aktuelt for å bytte antibiotikabehandling senere. For pasienter som hadde ICD-10 koder som indikerte divertikulitt uten abscess ble også bruken av piperacillin/tazobaktam redusert, men her ble også trippelregime redusert. Forbruket av sulfametoksazol/trimetoprim og metronidazol, ciprofloksacin og metronidazol og annen antibiotikabehandling økte. Dette indikerer at etterlevelsen av antibiotikaveilederen ble redusert i perioden for denne pasientgruppen, men valgene var ikke nødvendigvis mer resistensdrivende dersom pasientene fikk peroral behandling.

5.2 Endring av antibiotikabehandling

Pasienter kan i løpet av innleggelsen få endret antibiotikabehandlingen. Endringen kan innebære at behandlingen smalnes inn og at for eksempel intravenøs behandling endres til peroral behandling, eller at det velges en bredere antibiotikatype på grunn av manglende respons på oppstartsbehandlingen. I vår studie var dette vanlig; 72% av pasientene i periode 1 og 64% av pasientene i periode 2 fikk endret antibiotikabehandlingen under innleggelse. Det mest vanlige var å få endret behandlingen til peroral behandling med sulfametoksazol/trimetoprim og metronidazol. En årsak til dette kan være at pasientens tilstand har blitt bedre og at pasienten kan skrives ut fra sykehuset med videre peroral antibiotikabehandling. En fordel med peroral behandling er at administreringen er enklere og at behandlingen kan brukes hjemme av pasienten. I tillegg vil videre behandling hjemme være kostnads- og ressursbesparende ved at antall liggedøgn på sykehus reduseres. En ulempe med å sende pasienter hjem med videre antibiotikabehandling kan være pasientens etterlevelse. Dårlig etterlevelse av antibiotikabehandling kan føre til at infeksjonen forverres og at pasienten må legges inn på nytt.

En stor andel av pasientene i denne studien fikk piperacillin/tazobaktam som oppstartsantibiotika. Et argument for å velge dette ved oppstart kan være at behandling med antibiotika må startes før sikker diagnose foreligger. I slike tilfeller kan det være ønskelig å bruke en bredspektrert antibiotikatype for å kunne ha effekt mot flere mistenkte infeksjonsfokus. Når diagnose foreligger bør behandlingen revurderes og smalnes inn. Ingen av pasientene i denne studien fikk endret behandlingen fra piperacillin/tazobaktam til trippelregime, som er smalere og mindre resistensdrivende. Dette viser at piperacillin/tazobaktam ikke bare ble brukt som oppstartsantibiotika for pasienter med usikker diagnose, men at det var vanlig å bruke dette legemidlet frem til pasienten kunne gå over til peroral antibiotikabehandling. Det ble ikke samlet inn data på hvor lenge pasientene brukte de ulike antibiotikaregimene eller når diagnose forelå. Å sammenligne valg av antibiotika med når diagnose foreligger kunne vært interessant for å undersøke om antibiotikabehandlingen var optimal.

I periode 1 var det mange av pasientene med trippelregimet som oppstartsantibiotika, som fikk endret behandlingen til piperacillin/tazobaktam. Årsaken til dette kan være at pasientene ikke hadde god nok respons på trippelregimet. En annen årsak kan være at legen ikke var trygg nok på bruken av dette og derfor ønsket å gå over til et behandlingsregime som var mer kjent. Ved behov for intravenøs behandling kreves det mer ressurser og pasienten må som regel enten være innlagt på sykehus lengre eller bli overført til distrikts medisinsk senter for videre behandling. Intravenøs behandling øker også infeksjonsfaren da behandlingen gis direkte i blodet. I periode 2 var overgangen fra trippelregime til piperacillin/tazobaktam redusert. For denne pasientgruppen ble samtidig peroral behandling med sulfametoksazol/trimetoprim og metronidazol økt. Dette indikerer at flere av pasientene gikk direkte over fra trippelregimet til peroral behandling med sulfametoksazol/trimetoprim og metronidazol. Dette er å foretrekke med tanke på resistensutvikling og etterlevelse av nasjonal faglig veileder. I tillegg er overgang til peroral behandling fordelaktig med tanke på infeksjonsfare, kostnader og ressursbesparelser.

5.3 Etterlevelse av nasjonal faglig retningslinje og dokumentering av avvik

Antibiotikaveilederen skal bidra til at pasienter får optimal behandling for ulike indikasjoner og bidra til å bremse utviklingen av resistens (25). En studie så på tiltak som kunne være effektive for å forbedre antibiotikaforskrivning i sykehus og fant at etterlevelse av retningslinjer bør være et mål ved antibiotikastyringsprogram (59). Som tidligere nevnt hadde de inkluderte indikasjonene flere likestilte behandlingsalternativer. Selv om de var likestilte, bør det minst resistensdrivende alternativet velges. I Norge anerkjennes ampicillin, gentamicin og metronidazol eller sulfametoksazol/trimetoprim og metronidazol å være mindre resistensdrivende enn piperacillin/tazobaktam. Dette vil kunne diskuteres, men på avdelingen og i antibiotikateamet var det en generell enighet om at trippelregime var et mer hensiktsmessig valg enn piperacillin/tazobaktam. I tillegg ble det vurdert av farmasøyt i antibiotikateamet og masterstudent at dersom peroral behandling med sulfametoksazol/trimetoprim og metronidazol ble valgt, skulle dette vurderes som fordelaktig sammenlignet med valg av intravenøs behandling for alle inkluderte indikasjoner. Det ble ansett som viktig i forhold til intervensjonene som ble igangsatt at en var overens med hvilket alternativ som innebar den mest gunstige resistensdrivende profilen.

I denne studien var antibiotikavalg i henhold til veileder i 74% i periode 1 og 69% i periode 2 for alle inkluderte pasienter. Etterlevelse av veilederen ble altså redusert fra periode 1 til periode 2. Årsaken til dette er ikke kjent, men endringen var ikke signifikant. En mulig faktor som kan ha påvirket dette var at retningslinjene var under revisjon i studieperioden, og at den aktuelle veilederen ikke inneholdt faglig oppdatert informasjon. Det var derfor forventet at en oppdatert versjon av retningslinjene skulle publiseres innen kort tid. I en studie gjennomført i Norge ble etterlevelse av retningslinjer vurdert. Resultatene i denne studien viste at 60% av pasientene før intervensjon og 66% etter intervensjon hadde behandling i henhold til retningslinjene (60). Disse tallene er relativt like de som er presentert over, men endringen har vært i negativ retning for vår studie. Det må også tas i betraktning at disse tallene kun gjelder selve valget av oppstartsantibiotika, mens det i andre tilfeller vil være mer naturlig å vurdere valg av antibiotika, dose, doseringsintervall og behandlingstid totalt sett for å avgjøre om veilederen er fulgt eller ikke.

Selv om etterlevelsen av antibiotikavalg var relativt høy, var det kun 40% i periode 1 som fikk det minst resistensdrivende behandlingsalternativet. I periode 2 hadde dette økt til 55%. Selv om det har vært en økning, er det likevel ønskelig at minst resistensdrivende alternativ velges i flere tilfeller. Davey et al. fant i sin systematiske litteraturstudie at intervensjoner økte etterlevelse av veileder med 15%, fra 43% før intervensjon til 58% etter intervensjon (6). Disse tallene samsvarer med resultatene for valg av minst resistensdrivende alternativ i vår studie. Likevel var den generelle etterlevelsen av veilederen høyere. Det kan diskuteres om veilederen er fulgt hos pasienter som kunne fått et mindre resistensdrivende alternativ selv om flere behandlingsalternativer var likestilte. For appendisitt var det for eksempel skrevet i veilederen at: «Det bør tilstrebes å gi minst resistensdrivende behandling», samtidig var det også skrevet at trippelregime og piperacillin/tazobaktam var «Likestilte behandlingsregimer» (5). Når retningslinjene ikke er tydelige formulert, kan dette bidra til at behandlingsalternativet som er enklest å administrere velges, selv om dette ikke er mest hensiktsmessig ut i fra et resistensperspektiv.

Det er ulike årsaker som kan bidra til at minst resistensdrivende alternativ ikke velges. For det første er det enklere å administrere piperacillin/tazobaktam enn ampicillin, gentamicin og metronidazol. Piperacillin/tazobaktam doseres 3-4 ganger daglig, mens trippelregime har ampicillin 4 ganger daglig, gentamicin 1 gang daglig og metronidazol 1 gang daglig. For det andre har gentamicin et smalt terapeutisk virkeområde og er toksisk i for høye doser. Dette krever at det tas serumspeil for å kontrollere at konsentrasjonen av legemiddel i blodet er riktig (44). Denne behandlingen krever dermed hovedsakelig mer tid av sykepleiere, men også leger kan oppleve dette som mer arbeid. For det tredje skal gentamicin doseres etter pasientens vekt. Pasientens vekt må derfor måles eller estimeres før dosen bestemmes, mens piperacillin/tazobaktam har en mer standardisert dosering. For det fjerde kan individuelle forhold som redusert nyrefunksjon, komorbiditet og allergi påvirke hvilket antibiotikavalg som tas. Dette kan likevel ikke forklare hvorfor såpass mange pasienter ikke fikk minst resistensdrivende alternativ da ingen pasienter hadde en eGFR < 30 ml/min/1,73m², som var den angitte grensen i antibiotikaveilederen for når gentamicin ikke burde brukes (5). Frykt for at pasientens nyrefunksjon skal reduseres, kan bidra til at et gentamicin velges bort. For det femte kan manglende kunnskap om at det ene behandlingsalternativet er mindre resistensdrivende enn det andre påvirke hvilket behandlingsregime som velges. Både piperacillin og ampicillin er penicilliner og det kan derfor være vanskelig å forstå at det ene alternativet skal være mer hensiktsmessig med tanke på resistensutvikling. Trippelregime krever altså at det rekvireres blodprøver av serumkonsentrasjon, tilpasser dosen etter pasientens vekt, undersøker individuelle forhold som nyrefunksjon og har kunnskap om minst resistensdrivende alternativ. Valg av piperacillin/tazobaktam krever mindre oppfølging og kan i de aller fleste tilfeller doseres etter standard dose og doseringsintervall.

Av pasientene som fikk piperacillin/tazobaktam som oppstartsantibiotika var dette det minst resistensdrivende alternativet i 22% og 21% i periode 1 og 2. Det skjedde altså ingen endring for denne pasientgruppen. I flere av disse tilfellene kan det tyde på at annen antibiotikabehandling kunne blitt valgt da kun et fåtall pasienter hadde dokumentert årsak til hvorfor minst resistensdrivende antibiotika ikke ble valgt. På den ene siden kan dette komme av at pasientene ikke hadde noen årsak til at minst resistensdrivende ikke ble valgt og at det dermed ikke var noe å dokumentere. På den andre siden kan det være ufullstendig dokumentasjon på grunn av for eksempel tidspress eller at det har blitt avglemt. Det var 74% i periode 1 og 75% i periode 2 som ikke hadde noen dokumentert årsak til hvorfor piperacillin/tazobaktam ble valgt som oppstartsantibiotika i stedet for et mindre resistensdrivende alternativ. Dette tyder på at det er et stort forbedringspotensial når det kommer til valg av minst resistensdrivende alternativ og dokumentering av årsak til avvik fra dette. Ved å sammenligne valg av minst resistensdrivende antibiotika for alle pasienter totalt med pasientene som fikk piperacillin/tazobaktam som oppstartsantibiotika, tyder det på at sist nevnte pasientgruppe hadde et mindre hensiktsmessig antibiotikavalg med tanke på resistensutvikling.

Hvilket valg av oppstartsantibiotika som tas kan være avhengig av forskrivende lege. Enkelte leger er mer opptatt av å følge veilederen og å holde seg oppdatert på hva som er det mest hensiktsmessige valget. I en travel hverdag med begrenset tid, kan det være enkelt å velge behandlingsregimet som er enklest å bruke og krever minst ressurser. Hvor opplyst leger er om antibiotikaveilederen og kunnskap om antibiotikaresistens vil også kunne påvirke hvilket valg som tas. En annen faktor som kan påvirke er holdninger og kulturen på avdelingen. I 2015 ble det gjennomført en studie som viste at forskrivning av antibiotika og antibiotikavalg kan påvirkes av kulturen på avdelingen og innflytelse av

kolleger (61). Det er derfor viktig å få med seg hele avdelingen for å kunne gjøre endringer i forskrivningspraksis ved en avdeling. I studien ble det poengtert at å undervise og gi opplæring til andre grupper helsepersonell, som sykepleiere og farmasøyter, kunne være nyttig (61).

Et område det er gjort lite forskning er hvordan ansatte ved avdelinger opplever implementering av endringer. De fleste studier ser på pasientene og hvilke konsekvenser endringer har for deres behandling og resistensutvikling (6). Kvalitative studier kan for eksempel kartlegge hva legene og annet helsepersonell tenker og hva som oppleves problematisk når det kommer til å implementere endringer i forskrivning av antibiotika. På denne måten kan det bli enklere å finne intervensjoner som forsøker å løse mer konkrete utfordringer både for legene, men også for avdelingen samlet. I 2022 ble det publisert en kvalitativ studie som så på hvilke faktorer som påvirket forskrivningen av antibiotika for leger på norske sykehus. Studien fant at høyt arbeidspress, manglende ressurser og usikkerhet rundt kliniske beslutninger var hovedfaktorene som påvirket forskrivningen. I tillegg ble pasientenes forventninger til behandling, ikke optimal mikrobiologisk testing og begrenset tid for infeksjonsspesialister til å tilby rådgivning, nevnt som faktorer som påvirker antibiotikavalg (62). Det er viktig at disse funnene tas med i betraktning når nye tiltak skal iverksettes for å forsøke å optimalisere forskrivningen av antibiotika. Tiltak som forsøker å gjøre det lettere for leger å ta et optimalt antibiotikavalg og har fokus på behandlingstid kan bidra til å optimalisere behandlingen.

5.4 Oppdatert versjon av nasjonal faglige retningslinjer

Etter at studiens datainnsamling var avsluttet, ble det publisert en oppdatert versjon av antibiotikaveilederen for infeksjoner i abdomen (63). Ved oppdatering av de nasjonale retningslinjene vil forskningsbasert kunnskap, klinisk erfaring og brukererfaring være vurdert. I tillegg vil forekomsten av resistens og hvor resistensdrivende ulike antibiotika er, være tatt i betraktning. Denne kunnskapen vil også være diskutert i fagmiljøet før en oppdatering blir publisert (25). Dette innebærer at den oppdaterte versjonen av antibiotikaveilederen vil være basert på ny forskning og ta hensyn til dagens resistenssituasjon i Norge. I den oppdaterte versjonen av antibiotikaveilederen, har alle diagnosene i vår studie fått samme standardbehandling. I oppdatert veileder er følgende **intravenøse behandling førstevalg**:

Ampicillin iv. 2 g x 4
+ Gentamicin iv. 6 mg/kg x 1
+ Metronidazol iv. 1,5 g x 1 i første dose, deretter 1g x 1

Alternativ ved kolecystitt og kolangitt:

Ceftriakson iv. 2 g x 1
+ Metronidazol iv. 1,5 g x 1 i første dose, deretter 1g x 1

Ved kontraindikasjon mot gentamicin, alvorlige infeksjoner eller sykehuservert infeksjon:

Piperacillin/tazobaktam iv. 4 g x 3

I den oppdaterte veilederen har altså alle indikasjonene fått trippelregime som førstevalgs behandling ved behov for intravenøs antibiotika. Piperacillin/tazobaktam skal kun benyttes dersom det foreligger kontraindikasjon mot gentamicin eller ved alvorlig

eller sykehuservervet infeksjon. Dette gjør at det blir enklere å forstå retningslinjene og hvilket behandlingsalternativ som er mest hensiktsmessig. Den tidligere versjonen likestilte disse behandlingsalternativene. Noe av årsaken til dette kan være at det var lite tilgjengelig forskning når den forrige versjonen ble publisert i 2013. I antibiotikaveilederen er det angitt et sammendrag som beskriver hvilken forskning som ligger til grunn for anbefalingen. I den tidligere versjonen var det for diagnosene appendisitt, divertikulitt, kolecystitt og kolangitt angitt at det forelå få gode studier for valg av antibiotika. I tillegg fantes kun et par studier som sammenlignet trippelregime med andre behandlingsalternativer. I disse studiene ble det funnet at trippelregimet ikke kom noe dårligere ut enn alternativt behandlingsregime. I tillegg ble det poengtert at dette var «lite resistensdrivende» (5). Det lille forskningsgrunnlaget på bruken av trippelregimet kan være noe av grunnen til at piperacillin/tazobaktam ble inkludert som et likestilt behandlingsregime i veilederen. I den oppdaterte versjonen av antibiotikaveilederen er bakgrunnen for anbefaling mye bedre beskrevet og forskningsgrunnlaget større. I tillegg har trippelregimet blitt brukt i Norge i flere år med god effekt og lite resistensutvikling (63). Det at den tidligere versjonen av veilederen likestilte alternative behandlingsregimer kan ha bidratt til usikkerhet rundt hva som var det riktige antibiotikavalget. En annen ting som er endret i den oppdaterte versjonen, er anbefalt dose gentamicin. Tidligere var anbefalt dosering 5 mg/kg for de fleste indikasjoner i studien, mens den nå er økt til 6 mg/kg. Doseringen er fremdeles basert på pasientens vekt som må måles eller estimeres før oppstart.

I den oppdaterte versjonen av veilederen har alle inkluderte diagnoser også fått et **peroralt behandlingsalternativ:**

Sulfametoksazol/trimetoprim po. 800 mg/160 mg x 2

Tidligere var det anbefalt å kombinere dette med metronidazol, men i de nye retningslinjene anslås det at sulfametoksazol/trimetoprim skal være tilstrekkelig for å dekke de aktuelle bakteriene. Det er ikke skrevet noe om begrunnelsen for valg av peroralt behandlingsregime i veilederen.

Den oppdaterte veilederen er mye tydeligere i anbefalingene, noe som kan bidra til at antibiotikabehandlingen blir mer optimal. En studie gjennomført i Norge undersøkte blant annet om etterlevelse av retningslinjer hadde noe effekt på mortalitet innen 30 dager. Resultatene viste at gruppen som hadde behandling i henhold til retningslinjene hadde lavere mortalitet sammenlignet med pasienter som ikke hadde behandling i henhold til retningslinjene (64). De oppdaterte retningslinjene inneholder anbefalinger som er basert på dagens situasjon og det er viktig å kunne stole på disse rådene. Samtidig kan det virke som at det er lett å gå tilbake til gamle vaner. Det er derfor viktig at det settes fokus på de endringene som er gjort i antibiotikaveilederen slik at disse implementeres i praksis.

5.5 Dose, doseringsintervall og behandlingstid

Antibiotikaveilederen angir hvilken dose, hvilket doseringsintervall og hvilken behandlingstid som bør benyttes ved behandling av ulike infeksjoner (5). I vår studie var etterlevelsen av dose og doseringsintervall høy i begge perioder. Alle pasienter som fikk piperacillin/tazobaktam som oppstartsantibiotika, hadde både optimal dose og doseringsintervall. Dette understreker at piperacillin/tazobaktam er et godt kjent behandlingsregime. For pasienter med trippelregime var doseringsintervallet optimalt for

alle pasienter, men dosen hadde noen avvik. I tillegg var det noen pasienter hvor det ikke var mulig å vurdere om dosen var optimal. Grunnen til dette kan være at pasientenes vekt ikke var dokumentert i journal. Gentamicin doseres etter pasientens vekt, og informasjon om pasientens vekt vil derfor være nødvendig for å kunne vurdere om dosen av gentamicin var optimal. Dersom dette ikke foreligger, vil det derfor ikke være mulig å vurdere om dosen til trippelregimet var optimal eller ikke, selv om ampicillin og metronidazol hadde optimal dose. Sulfametoksazol/trimetoprim og metronidazol hadde også optimal dose og doseringsintervall i de aller fleste tilfeller, men det var enkelte pasienter det ikke var mulig å vurdere på grunn av ufullstendig dokumentasjon. Disse funnene understreker viktigheten av god dokumentasjon for å kunne vurdere forskrivninger i ettertid. De fleste pasienter optimal dose og doseringsintervall, men etterlevelsen av anbefalt behandlingstid hadde flere avvik.

Et av målene i «Nasjonal strategi mot antibiotikaresistens 2015-2020» var å redusere det totale forbruket av antibiotika med 30% målt i DDD/1000 innbygger/døgn (3). En måte å gjøre dette på er å undersøke om behandlingstiden er optimal. For lang behandlingstid vil øke forbruket av antibiotika og antibiotikaveilederen anslår hvor lang behandlingstid de ulike indikasjonene trenger (5, 63). Riktig behandlingstid er viktig for at antibiotikabehandlingen skal ha tilstrekkelig effekt, men samtidig påvirke normalfloraen og resistensutviklingen minst mulig (10). I vår studie var gjennomsnittlig behandlingstid relativt lik i begge perioder. Etterlevelse av behandlingstid som var angitt i antibiotikaveilederen hadde en ikke-signifikant økning fra 28% i periode 1 til 34% i periode 2. Mange av pasientene i vår studie hadde altså en behandlingstid som ikke samsvarte med retningslinjene, og de fleste ble behandlet lengre enn anbefalt. Det kan være ulike årsaker som fører til avvik fra anbefalingene om behandlingstid. For det første er pasientens tilstand viktig for å vurdere om behandlingen kan avsluttes eller bør kontinueres. I tilfeller hvor pasientene for eksempel ikke får drenert abscesser tilstrekkelig, kan det være behov for lengre behandlingstid enn anbefalt. For det andre kan legemidler som nedsetter immunforsvaret påvirke antibiotikabehandlingen. For å ta hensyn til dette, ble det registrert hvor mange pasienter som hadde risikofaktorer som kunne bidra til redusert immunforsvar. Det ble ikke funnet noen signifikant forskjell mellom pasientene i periode 1 og 2, men det var færre pasienter med risikofaktorer i periode 2 sammenlignet med periode 1. Risikofaktorer som nedsetter immunforsvaret kan gjøre det nødvendig med mer bredspektret antibiotika og lengre behandlingstid. For det tredje kan pasientens indikasjon påvirke hvor lang behandlingstid med antibiotika som er anbefalt. Dette vil likevel ikke påvirke om behandlingen samsvarte med veileder eller ikke, da hver diagnose har en egen anbefaling i antibiotikaveilederen.

Totalt sett var behandlingstiden for mange pasienter i vår studie lengre enn det antibiotikaveilederen anbefalte. Tidligere studier har vist at intervensjoner kan være effektive for å redusere behandlingstiden. Davey et al. (2017) fant i sin studie at gjennomsnittlig behandlingstid ble redusert fra 11.0 til 9.1 dager, altså en reduksjon på 1.95 dager (95% KI 2.22 til 1.67) (6). I vår studie var det liten endring i gjennomsnittlig behandlingstid. Endringen i behandlingstid samsvarer dermed ikke med tidligere funn, men i vår studie var ikke behandlingstid hovedfokus. Utviklingen i andel pasienter med behandlingstid i henhold til veileder økte i tidsperioden hvor intervensjonene ble gjennomført, men gikk tilbake mot slutten av studieperioden. Dette viser at intervensjoner kan være effektive for å påvirke behandlingstiden, men at det i likhet med andre funn i vår studie kreves mer oppfølging for å opprettholde endringen over tid.

5.5.1 Behandlingstid for ulike indikasjoner og oppdatering av retningslinjer

Pasienter med appendisitt har ulike anbefalt behandlingstid avhengig av om de blir operert eller ikke. Pasienter som får konservativ antibiotikabehandling har anbefalt behandlingstid på 5-10 dager. For pasienter som trenger postoperativ antibiotikabehandling, er anbefalt behandlingstid på 4-7 dager (5). For konservativt behandlede pasienter økte gjennomsnittlig behandlingstid i løpet av studieperioden, og i periode 2 var denne høyere enn anbefalt behandlingstid. Dette viser en negativ utvikling. Likevel var datagrunnlaget relativt lite, noe som gjør at et enkelt resultat kan gi store utslag på resultatet. Spredningen i resultatene indikerer at pasientene i periode 2 fikk antibiotikabehandling i øvre del av anbefalt behandlingstid eller over. Blant pasientene som fikk postoperativ antibiotika, ble behandlingstiden redusert. Noe av årsaken til dette kan være at spredningen var større i periode 1 enn i periode 2. Likevel virker det å være en positiv utvikling mot en behandlingstid som samsvarer med det som veilederen anbefaler. Etter at de nasjonale retningslinjene ble oppdatert, har også behandlingstiden med postoperativ antibiotika blitt redusert til 3-5 dagers behandling (63). Dette indikerer at behandlingstiden fremover bør reduseres ytterligere for å etterleve retningslinjenes anbefaling.

Pasienter som hadde divertikulitt og trengte antibiotikabehandling, hadde en anbefalt behandlingstid på 5-7 dager (5). Disse pasientene fikk redusert gjennomsnittlig behandlingstid, noe som samsvarer med tidligere publisert litteratur (6). Funnet i vår studie var ikke signifikant, men indikerer at behandlingstiden ble redusert. Totalt sett ligger gjennomsnittlig behandlingstid over det som er anbefalt behandlingstid i begge perioder. Selv om gjennomsnittlig behandlingstiden ble redusert fra periode 1 til periode 2, må det fortsatt gjøres tiltak for å kunne etterleve behandlingstiden som angis i retningslinjen. Også divertikulitt har fått oppdatert anbefalt behandlingstid etter datainnsamlingen. I den nye retningslinjen er anbefalt behandlingstid på 4 dager, altså en reduksjon på 1-3 dager fra tidligere anbefalinger (63). Divertikulitt er en tilstand som kan ha abscesser som må dreneres. Dersom disse ikke dreneres eller oppdages kan pasienten fortsatt oppleve å ha infeksjonsparameter og redusert allmenntilstand selv med antibiotikabehandling. Det er derfor viktig at slike tilfeller oppdages tidlig for å kunne redusere behandlingstiden med antibiotika.

I den oppdaterte versjonen av antibiotikaveilederen har anbefalt behandlingstid blitt redusert for pasienter med appendisitt og divertikulitt. Indikasjonen kolecystitt har fått endret anbefalt behandlingstid fra 5-7 dager til 4 dager dersom kilden er kontrollert. Dersom kilden ikke er under kontroll, anbefales 5-7 dager og i mer alvorlige tilfeller behandling i over 7 dager (63). For pasienter med kolangitt er anbefalingen endret fra 3-7 dager til 4-7 dagers behandling (63). Å etterleve antibiotikaveilederens anbefaling av behandlingstid kan bli en utfordring også fremover, da pasientene i vår studien ofte ble behandlet lengre enn anbefalt. Dette kan komme av at pasientene bruker lengre tid på å bli friske, abscesser som ikke er oppdaget eller tilstrekkelig drenert eller at legene vil være på «den sikre siden» før de seponerer behandlingen. For kort behandlingstid kan gjøre at infeksjonen blusser opp på nytt og det er derfor viktig at behandlingstiden er tilstrekkelig. Likevel har antibiotikaveilederen en anbefalt behandlingstid basert på tidligere forskning, og skal være veiledende for hvor lenge pasientene trenger å behandles med antibiotika ved ulike indikasjoner. De oppdaterte retningslinjene og pasientens tilstand må tas i betraktning når behandlingstiden vurderes. Det bør undersøkes hvor lang behandlingstid de nasjonale retningslinjene anbefaler samt å

revurdere behandlingen og behandlingstiden etter oppstart. Dette kan bidra til at behandlingstiden optimaliseres.

5.6 Revurdering

Revurdering er et tiltak som kan bidra til at antibiotikabehandlingen endres og smalnes inn etter å ha vurdert pasientens indikasjon, respons og resistenssvar. Revurdering kan også bidra til at behandlingstiden optimaliseres. Dette er viktig for å redusere det totale forbruket av antibiotika og bruken av bredspektrert antibiotika. Alle pasienter som har vært innlagt med antibiotikabehandling i over 2 døgn, skal få behandlingen revurdert innen 2-3 døgn etter oppstart (2, 21). Andel pasienter som ble revurdert ble redusert i løpet av studieperioden. Endringen var ikke signifikant, men viser at intervensjonene ikke hadde noen positiv effekt på dokumentert revurdering i journal. Det må likevel tas i betraktning at pasienter kan være revurdert under innleggelsen selv om dette ikke ble dokumentert. Et annet poeng er at pasienter kan bli revurdert før det hadde gått 2 døgn eller over 3 døgn. I slike tilfeller vil pasientene være registrert som ikke revurdert i denne studien. Det er ikke undersøkt hvor mange dette eventuelt gjelder. Det er utarbeidet et skjema som kan brukes for å revurdere pasienter (21). Ved å bruke dette kan det være enklere å huske alle punkter som bør revurderes. Det har også vist seg å være effektivt å bruke skjema i en annen studie (65). I denne studien fant de at det ble gjort tiltak i 48,9% av kontrollgruppen og 54,5% i skjemagruppen. De hadde også en tredje gruppe med både skjema og råd fra infeksjonsspesialist. I denne gruppen ble behandlingen endret i 66,2% av tilfellene (65). Denne studien viser at revurdering av behandlingen kan være effektiv for å optimalisere antibiotikabruken. I vår studie ble det ikke samlet inn data som undersøkte om revurderingen førte til endringer i antibiotikabehandlingen. Alle pasienter som hadde fått revurdert en eller flere av punktene indikasjon, respons, overgang fra intravenøs til peroral behandling og total behandlingstid ble angitt som revurdert.

I tillegg til revurdering av de overnevnte punktene bør også mikrobiologiske svar på dyrkningsprøver vurderes fortløpende. Blant pasientene som fikk positivt svar på dyrkningsprøven var det i periode 1 50% som hadde dokumentert revurdering av denne i journal. I periode 2 var dette redusert til 15%. Årsaken til dette er ikke kjent, men det ble ikke registrert når mikrobiologisk svar forelå. Det kan derfor ikke sies med sikkerhet om pasientene fortsatt var innlagt på sykehuset når de fikk svar på prøven. På grunn av dette ble det kun valgt å inkludere pasienter som hadde vært innlagt i over 48 timer i resultatene. Fordelingen mellom antall pasienter som hadde vært innlagt i over 48 timer var relativt lik i begge perioder, og kan ikke forklare nedgangen. Dette er altså et område med stort forbedringspotensial som både kan bidra til å redusere behandlingstiden og bruken av bredspektrert antibiotika. Mikrobiologiske prøvesvar er også noe farmasøyter kan inkludere i en antibiotikagjennomgang.

5.7 Farmasøyter

Farmasøyter innehar bred kunnskap om legemidler, og farmasi er inkludert i kompetansen som et antibiotikateam bør inneha (2, 20). En studie som ble gjennomført i franske sykehus viste at farmasøyter bidro til lavere antibiotikabruk ved å fungere som rådgivere og vurdere forskrivninger til inneliggende pasienter (66). I løpet av vår

studieperiode økte andelen pasienter som fikk antibiotikagjennomgang av farmasøyt. Endringen var signifikant. Årsaken til endringen kan være at farmasøyter var til stede på avdelingen flere timer per uke i periode 2, noe som kan bidra til at flere pasienter fikk vurdert sin antibiotikabehandling av farmasøyt. Antibiotikagjennomgang kan bidra til mer optimal bruk av antibiotika ved å vurdere antibiotikavalg, behandlingstid, respons på behandling, interaksjoner og resistenssvar. Gjennomgangen foregår etter at behandlingen er startet og vil dermed ikke påvirke valg av oppstartsantibiotika, men kan bidra til at behandlingen smales inn raskere og at retningslinjer følges. På denne måten kan farmasøyter bidra til at behandlingen revurderes og gjøre leger mer bevisst på hva retningslinjene sier om behandling og behandlingstid for den aktuelle pasienten. Dette kan videre føre til endring i senere forskrivning som denne legen gjør hos andre pasienter som behandles med antibiotikabehandling. En litteraturstudie fant at kliniske farmasøyter kan bidra til å identifisere, løse og forebygge legemiddelrelaterte problemer. Studien viste også at kliniske farmasøyter kan bidra til kortere liggetid på sykehus og mindre reinnleggelser (67). I vår studie ble ikke liggetiden endret, men færre pasienter ble reinnlagt etter intervensjon.

5.8 Reinnleggelse

Reinnleggelse innen 14 dager ble registrert for å undersøke om det var noen sammenheng mellom antall reinnlagte, årsak til reinnleggelse og valg av oppstartsbehandling. 15% av pasientene ble reinnlagt i periode 1, i periode 2 var dette redusert til 7%, uten at resultatet var signifikant. Disse tallene er noe lavere enn hva som ble observert i Wathne et al. sin studie som ble gjennomført på Vestlandet (60). Dette kan forklares ved at det i deres studie ble sett på reinnleggelse innen 30 dager etter utskrivelse. I vår studie ble det ikke funnet noen sammenheng mellom valg av oppstartsantibiotika og reinnleggelse. Wathne et al. har også publisert en annen artikkel hvor de så på sammenhengen mellom etterlevelse av nasjonal faglig retningslinje og reinnleggelse innen 30 dager. Her ble det heller ikke funnet noen sammenheng (64). I periode 2 fikk 2 av de reinnlagte pasientene sulfametoksazol/trimetoprim og metronidazol som oppstartsantibiotika. Dette er et peroralt behandlingsregime, noe som kan være medvirkende årsak til at akkurat disse pasientene ble reinnlagt. Peroral antibiotikabehandling kan i mange tilfeller være tilstrekkelig og hensiktsmessig, men ved alvorlige infeksjoner kan det være nødvendig med intravenøs behandling. I tilfeller hvor peroral behandling ikke virker godt nok, kan det føre til at det må velges bredere antibiotika senere, lengre behandlingstid, reinnleggelse og flere liggedøgn på sykehus.

5.9 Koronapandemien og påvirkning av data

I løpet av studieperioden har det vært innført enkelte tiltak i samfunnet for å begrense spredning av koronaviruset, sars-CoV-2. Dette viruset forårsaker sykdommen COVID-19, og er et smittomt virus som hovedsakelig rammer luftveiene. Faren for at pasienter med COVID-19 skulle kreve store ressurser ved sykehusene, gjorde at behandlinger ved sykehusene ble utsatt (15). Dette kan naturligvis ha påvirket resultatene i denne studien, men diagnosene som er inkludert er tilstander som hovedsakelig oppstår akutt, og all data er hentet fra perioden etter pandemien startet. Likevel har det vært varierende tiltak som har vært gjeldene i samfunnet også i studieperioden. I enkelte land har det blitt observert endringer i forbruket av antibiotika i løpet av pandemien. I Frankrike ble

det gjennomført en studie som så på forskrivning av antibiotika til pasienter med COVID-19 i en tidlig fase av pandemien. Studien fant at antibiotika ble hyppig forskrevet, uten noen assosiasjon mellom antibiotikabruk og hvilket utfall pasientene fikk av sykdommen (68). I starten av en pandemi kan det være vanskelig å vite hvilken behandling som er den riktige, og dette kan bidra til økt antibiotikabruk. En periode mente man at azitromycin muligens hadde en effekt på mild-moderat COVID-19. Dette er senere funnet å ikke stemme (69). I følge en artikkel var det i 2021 to land i Europa som hadde en signifikant økning i bruken av azitromycin under pandemien (70). Selv om det vil være stor usikkerhet knyttet til behandling av nye sykdommer, bør likevel forskrivningen av antibiotika være rasjonell med tanke på fremtidig resistensutvikling.

I en upublisert studie fra USA er det funnet at det var flere forskrivninger av antibiotika ved innleggelse og lengre behandlingstid under pandemien. Det ble også observert en høyere andel resistente patogener under pandemien, sammenlignet med før pandemien (71). I Norge har det totale forbruket av antibiotika blitt redusert under pandemien. Dette gjorde at målet i «Nasjonalt handlingsplan mot antibiotikaresistens 2015-2020» om å oppnå 30% reduksjon i totalt antibiotikaforbruk ble nådd i 2020 (72). Den samme trenden viste seg ikke for bredspektret antibiotika i sykehus, hvor målet om 30% reduksjon av bredspektret antibiotika fortsatt ikke er nådd (11).

I Storbritannia har det blitt publisert flere studier som ser på pasienter med appendisitt og behandlingen av disse under koronapandemien (73, 74). En studie viste at færre pasienter ble behandlet for appendisitt under koronapandemien sammenlignet med før pandemien (74). Årsaken til dette kan være at det tok lengre tid før lege ble kontaktet og at mindre alvorlige tilstander gikk over av seg selv. Behandlingsregime ble også endret under koronapandemien. Flere pasienter ble konservativt behandlet med antibiotika under pandemien, mens en større andel ble kirurgisk behandlet før pandemien (73, 74). En årsak til at behandlingen endret seg kan være at Storbritannia endret anbefalt behandling ved appendisitt. Den nye anbefaling innebar mer bruk av konservativ antibiotikabehandling for å redusere ressursbruken. En slik endring i behandlingsanbefalingene ble ikke gjort i Norge. Vår studie inkluderte kun data fra etter pandemiens start, og det er derfor ikke sammenlignet hvordan våre funn samsvarer med situasjonen før pandemien.

5.10 Metodekritikk

Denne studien har noen begrensninger. Studien ble gjennomført ved en kirurgisk avdeling og inkluderer kun enkelte diagnoser i abdomen. Dette gjør at funnene ikke nødvendigvis er overførbare til andre diagnoser med likestilte behandlingsalternativer i antibiotikaveilederen eller andre avdelinger. Bruken av piperacillin/tazobaktam har også vært høyere ved sykehuset Levanger sammenlignet med resten av landet. Dette kan gjøre at andre sykehus har en mer optimal forskrivning av dette legemidlet i utgangspunktet. Likevel kan det være mulig å optimalisere forskrivningen av antibiotika generelt.

Datainnsamlingen foregikk retrospektivt i pasientjournal. Dette betyr at kun dokumentert informasjon er registrert. Det kan være gjort betraktninger som ikke blir inkludert i studien som følge av mangelfull dokumentasjon i journalsystemet. Retrospektiv datainnsamling vil på den ene siden sikre at pasientene behandles likt og kan følge utviklingen i en daglig setting uten for mye påvirkning av studien. På en annen side vil

muligheten for å kunne påvirke det som skjer med pasientene under innleggelsen være mindre.

Det aller meste av datainnsamlingen ble kun gjennomført av en person. Dette kan ha ført til at enkelte data har blitt oversett eller feilvurdert. For å forhindre dette ble veileder kontakten i flere tilfeller hvor masterstudenten var i tvil om hva som var riktig å registrere. Etter hvert som datainnsamlingen foregikk ble også masterstudenten mer erfaren og datainnsamlingen for de aller første deltakerne og de siste kan avvike noe. Den første deltakeren som ble samlet inn er ikke nødvendigvis den pasienten som ble innlagt først. Første datauttrekk besto av pasienter innlagt mellom desember 2020 og september 2021. Disse var ikke sortert etter dato. Slike feil vil derfor avvike mindre enn de ville gjort dersom pasientene var sortert kronologisk etter innleggesdato. Eventuelle feil kan altså inkludere pasienter både i periode 1 og 2, men sannsynligheten for feil i periode 1 er likevel noe større da alle pasienter i periode 1 ble inkludert i den første runden med datainnsamling. Det ble brukt samme skjema for datainnsamling gjennom hele perioden for å forsøke å gjøre innsamlingen av data så lik som mulig.

Data ble samlet inn skriftlig ved hjelp av innsamlingsskjema. Dataen ble transkribert og registrert i SPSS manuelt. Også i denne overføringsprosessen kan det ha skjedd enkelte feil. For å forhindre dette ble skjemaene gjennomgått flere ganger for å forsøke å oppdage eventuelle overføringsfeil.

Pasientenes diagnose under innleggelse var angitt i tilsendt skjema for datauttrekk. Det ble ikke undersøkt eksakt når pasientene fikk diagnosen da dette ble hentet fra skjema og epikrise. Dette kan på den ene siden ha gjort at pasientene fikk oppstartsantibiotika for en annen diagnose i starten. Samtidig ble det forsøkt å ta hensyn til dette ved at pasienter som ikke ble direkte innlagt ved kirurgisk avdeling, men på en annen avdeling først, ikke fikk vurdert sin oppstartsbehandling før de eventuelt ble overført til kirurgisk avdeling 1 eller fikk en diagnose som var inkludert i studien og leger ved kirurgisk avdeling var konsultert før oppstart av antibiotikabehandling.

Det er ikke kartlagt hva som skjedde før intervensjonen fant sted i juni 2021. Det kan også i denne perioden ha blitt gjort tiltak for å forsøke å forbedre forskrivning av antibiotika, men det er ikke gjort tiltak av antibiotikateam eller farmasøyt. Antibiotikafarmasøyten har jobbet ved avdelingen i flere år og har ikke fanget opp noen tiltak som er gjort i denne perioden.

Den første intervensjonen ble gjennomført tidligere enn planlagt, noe som førte til at denne intervensjonen ikke ble kartlagt så godt som ønsket. Det er forsøkt å stille spørsmål rundt hva som ble gjort, men da dette ble etterspurt i ettertid var det vanskelig å kartlegge eksakt hva som ble gjort. Det at intervensjonen skjedde tidligere enn planlagt førte også til at periode 1 ble noe kortere enn periode 2. Dette er noe som kunne blitt justert ved å samle inn mer data før intervensjonen. I utgangspunktet var det også tenkt å gjennomføre en intervensjon til, for å minne legene på prosjektet. Den tenkte intervensjonen skulle inneholde studiens foreløpige resultater for å sikre at fokuset ble holdt gjennom hele studieperioden. Grunnet lite tid ble ikke dette gjennomført. Dette ville krevd at innsamlingsperioden hadde blitt lengre da resultater fra datainnsamlingen ikke forelå tidlig nok til at dette var mulig.

5.11 Videre forskning

I de oppdaterte retningslinjene er ampicillin, gentamicin og metronidazol anbefalt som intravenøs førstevalgs behandling ved appendisitt, divertikulitt, kolecystitt og kolangitt (63). Det ville derfor vært interessant å undersøke om dette fører til endringer i forskrivningspraksis ved kirurgisk avdeling 1 ved Levanger sykehus fremover. Dette kan gjøres ved å sammenligne innkjøpsstatistikk eller ved å gjenta deler av metoden i denne studien. I tillegg ville det vært nyttig med en kvalitativ studie for å kartlegge hvilke barrierer som oppleves ved implementering av nye tiltak for å optimalisere forskrivning av antibiotika i sykehus og hvilke holdninger legene har til antibiotikaveilederen og endringene som er gjort. Det ville også vært interessant å gjennomføre en studie som inkluderte intervensjoner med mer oppfølging og tilbakemeldinger for å se om dette kunne bidratt til at endringer ble opprettholdt over tid.

6 Konklusjon

Denne studien har vist at intervensjoner kan bidra til å optimalisere forskrivningen av antibiotika hos pasienter med appendisitt, divertikulitt, kolecystitt og kolangitt, men at tiltakene som iverksettes må innebære hyppige påminnelser for at endringen skal opprettholdes over tid. Forbruket av piperacillin/tazobaktam ble redusert i perioder hvor forbruket av ampicillin, gentamicin og metronidazol og sulfametoksazol/trimetoprim og metronidazol samtidig økte. Dette viser at intervensjoner kan bidra til at mindre resistensdrivende alternativer velges og at forskrivningen av piperacillin/tazobaktam blir mer optimal. Likevel er det en vei å gå for å få dette til å bli en varig endring, da forbruket av piperacillin/tazobaktam økte mot slutten av studieperioden. Oppdatering av nasjonale retningslinjer hvor behandlingsalternativer ikke lengre er likestilte, vil gjøre det enklere å ta et optimalt antibiotikavalg. Samtidig er det viktig å ha fokus på hvilke endringer som har blitt gjort i antibiotikaveilederen slik at disse blir implementert i forskrivningsprosessen.

I vår studie ble mange pasienter behandlet med antibiotika lengre enn det som veilederen anbefalte. Tiltak for å redusere behandlingstiden vil være viktige for å bidra til at forbruket av antibiotika reduseres. Revurdering av antibiotikabehandlingen er et viktig tiltak for å vurdere om pasientene får riktig antibiotikabehandling i riktig dose, administrasjonsform og riktig behandlingstid, og kan være nyttig for å optimalisere forskrivningen. Det ble ikke funnet noen sammenheng mellom hvilken oppstartsantibiotika pasientene fikk og hvilke pasienter som ble reinnlagt i denne studien. Dette bør likevel undersøkes nærmere da datagrunnlaget var lite. Nye studier som omhandler hvilken effekt oppdatering av nasjonal faglig retningslinje og andre intervensjoner har på forskrivningspraksisen av piperacillin/tazobaktam kan være nyttige. Det kan også være nyttig å undersøke hvilke fordeler og utfordringer som oppleves ved implementering av intervensjoner for å optimalisere forskrivningen av antibiotika.

7 Referanser

1. World Health Organization. Antibiotic resistance [Internett]. Geneve: World Health Organization; 2020 [oppdatert 31. juli 2020; hentet 02. februar 2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance>.
2. I-1171 B. Handlingsplan mot antibiotikaresistens i helsetjenesten [Handlingsplan]. Oslo: Helse- og omsorgsdepartementet; 2015 [hentet 07. februar 2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.regjeringen.no/contentassets/915655269bc04a47928f917e4b25f5/handlingsplan-antibiotikaresistens.pdf>.
3. I-1164 B. Nasjonal strategi mot Antibiotikaresistens 2015-2020 [Strategi]. Oslo: Helse- og omsorgsdepartementet; 2015 [hentet 07. februar 2022]. Tilgjengelig fra: https://www.regjeringen.no/contentassets/5eaf66ac392143b3b2054aed90b85210/strategi_antibiotikaresistens_230615.pdf.
4. Statens legemiddelverk. Preparatomtale (SPC) Piperacillin/Tazobactam [Internett]. Oslo: Statens Legemiddelverk; 2013 [oppdatert 22. desember 2021; hentet 07. mars 2022]. Tilgjengelig fra: https://www.legemiddelsok.no/_layouts/15/Preparatomtaler/Spc/06-4649.pdf.
5. Helsedirektoratet. Antibiotika i sykehus - Abdomen [Internett]. Oslo: Helsedirektoratet; 2013 [oppdatert 27. mai 2021; hentet 02. september 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/antibiotika-i-sykehus/abdomen>.
6. Davey P, Marwick CA, Scott CL, Charani E, McNeil K, Brown E, et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. Cochrane Database Syst Rev. 2017;2017(2):CD003543-CD.
7. Folkehelseinstituttet. Antibiotikaresistens [Internett]. Oslo: Folkehelseinstituttet; 2014 [oppdatert 26. november 2021; hentet 01. mai 2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/nettpub/hin/smitte/resistens/>.
8. Tønjum T. Normalflora [Internett]. Oslo: Store norske leksikon; 2021 [oppdatert 30. august 2021; hentet 23. mars 2022]. Tilgjengelig fra: <https://sml.sn.no/normalflora>.
9. Astrup E, Kacelnik O, Blix HS, Eriksen-Volle H-M, Litleskare I, Elstrøm P. Antibiotikaresistens i Norge [Internett]. Oslo: Folkehelseinstituttet; 2014 [oppdatert 26. november 2021; hentet 08. mars 2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/nettpub/hin/smitte/resistens/>.
10. Justesen US, Frimodt-Møller N. Midler mod bakterielle infeksjonssygdomme. I: Brøsen K, Dalhoff K, Simonsen U, red. Basal og klinisk farmakologi. 6 utg. Roskilde: FADL's forlag; 2019. s. 821-45.
11. NORM/NORM-VET 2020. Usage of Antimicrobial Agents and Occurrence of Antimicrobial Resistance in Norway. Tromsø / Oslo: Folkehelseinstituttet og veterinærinstituttet; 2021. Rapport nr.: 1890-9965.
12. Clatworthy AE, Pierson E, Hung DT. Targeting virulence: a new paradigm for antimicrobial therapy. Nat Chem Biol. 2007;3(9):541-8.
13. Antibiotika.no. Hva er antibiotikaresistens? [Internett]. Oslo: Antibiotika.no; 2019 [oppdatert 14. oktober 2019; hentet 17. februar 2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.antibiotika.no/hva-er-antibiotikaresistens/>.
14. Nasjonal kompetansetjeneste for antibiotikabruk i spesialisthelsetjenesten. Antibiotikaforbruksrapporter for norske sykehus [Internett]. Bergen: Nasjonal kompetansetjeneste for antibiotikabruk i spesialisthelsetjenesten; 2021 [oppdatert 23. mars 2022; hentet 09. mai 2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.antibiotika.no/antibiotikaforbruksrapporter-for-norske-sykehus/>.

15. Tjernshaugen A, Hiis H, Bernt JFB, Braut GS, Bahun VB. Koronapandemien [Internett]. Oslo: Store medisinske leksikon; 2020 [oppdatert 12. april 2022; hentet 05. mai 2022]. Tilgjengelig fra: <https://sml.snl.no/koronapandemien>.
16. Neteland M. Forbruk av antibiotika 2012-2021 Norske sykehus samlet [Rapport]. Bergen: Nasjonal kompetansetjeneste for antibiotikabruk i spesialisthelsetjenesten; 2022 [oppdatert u.d.; hentet 2022 03. mai]. Tilgjengelig fra: <https://www.antibiotika.no/wp-content/uploads/2022/03/2021-Norske-sykehus-samlet.pdf>.
17. Nasjonal kompetansetjeneste for antibiotikabruk i spesialisthelsetjenesten. Akutt mangel på piperacillin/tazobactam [Internett]. Bergen: Nasjonal kompetansetjeneste for antibiotikabruk i spesialisthelsetjenesten; 2017 [oppdatert 26. april 2017; hentet 02. februar 2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.antibiotika.no/2017/04/26/akutt-mangel-pa-piperacillintazobactam/>.
18. Statens legemiddelverk. Mangel på Piperacillin/Tazobactam fra Strangen og Fresenius Kabi [Internett]. Oslo: Statens legemiddelverk; 2017 [oppdatert 06. september 2019; hentet 07. februar 2022]. Tilgjengelig fra: <https://legemiddelverket.no/nyheter/mangel-pa-piperacillintazobactam-fra-stragen>.
19. Neteland M. Forbruk av antibiotika 2012 - 2021 Helse Nord-Trøndelag [Rapport]. Bergen: Nasjonal kompetansetjeneste for antibiotikabruk i spesialisthelsetjenesten; 2022 [oppdatert u.d.; hentet 2022 03. mai]. Tilgjengelig fra: <https://www.antibiotika.no/wp-content/uploads/2022/03/2021-Helse-Nord-Trondelag-HF-antibiotikaforbruk.pdf>.
20. Nasjonal kompetansetjeneste for antibiotikabruk i spesialisthelsetjenesten. Mandat for antibiotikastyring [Internett]. Bergen: Nasjonal kompetansetjeneste for antibiotikabruk i spesialisthelsetjenesten; u.d. [oppdatert u.d.; hentet 08. mars 2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.antibiotika.no/antibiotikastyring-i-sykehus/mandat-for-antibiotikastyring/>.
21. Nasjonal kompetansetjeneste for antibiotikabruk i spesialisthelsetjenesten. Revurdere [Internett]. Bergen: Nasjonal kompetansetjeneste for antibiotikabruk i spesialisthelsetjenesten; 2019 [oppdatert 4. november 2019; hentet 07. april 2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.antibiotika.no/revurdere/>.
22. Trapnes E. Legemiddelsamstemming (LMS). I: Viktil KK, Blix HS, red. Kliniske farmasi: en lærebok. Bergen: Fagbokforl.; 2017. s. 125-51.
23. Viktil KK. Legemiddelgjennomgang (LMG). I: Viktil KK, Blix HS, red. Klinisk farmasi: en lærebok. Bergen: Fagbokforl.; 2017. s. 153-64.
24. Helsedirektoratet. Antibiotika i sykehus [Internett]. Oslo: Helsedirektoratet; 2013 [oppdatert 05. april 2022; hentet 11. mai 2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/antibiotika-i-sykehus>.
25. Helsedirektoratet. Antibiotika i sykehus - Metode og prosess [Internett]. Oslo: Helsedirektoratet; 2013 [oppdatert 21. november 2021; hentet 11. mai 2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/antibiotika-i-sykehus/metode-og-prosess>.
26. Helse Nord-Trøndelag. Kirurgiske sengeposter, Sykehuset Levanger [Internett]. Levanger: Helse Nord-Trøndelag; u.d. [oppdatert u.d.; hentet 07. april 2022]. Tilgjengelig fra: <https://hnt.no/avdelinger/klinikk-for-kirurgi-sykehuset-levanger/kirurgiske-sengeposter-sykehuset-levanger#innholdsoversikt>.
27. Schlichting E, Aabakken L. Blindtarmbetennelse [Internett]. Oslo: Store Medisinske Leksikon; 2009 [oppdatert 29. april 2022; hentet 01. mai 2022]. Tilgjengelig fra: <https://sml.snl.no/blindtarmbetennelse>.
28. BMJ Best Practice. Acute appendicitis [Internett]. London: BMJ Best Practice; 2021 [oppdatert 18. november 2021; hentet 02. februar 2022]. Tilgjengelig fra: <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000094/pdf/3000094/Acute%20appendicitis.pdf>.
29. Norsk helseinformatikk. Akutt betennelse i blindtarm [Internett]. Tiller: Norsk helseinformatikk; 2021 [oppdatert 22. desember 2021; hentet 02. februar 2022]. Tilgjengelig fra: <https://nhi.no/sykdommer/barn/magetarm/blindtarmbetennelse/?page=all>.

30. Aabakken L. Divertikulitt [Internett]. Oslo: Store Medisinske Leksikon; 2009 [oppdatert 11. januar 2021; hentet 02. september 2021]. Tilgjengelig fra: <https://sml.snl.no/divertikulitt>.
31. BMJ Best practice. Diverticular disease [Internett]. London: BMJ Best practice; 2022 [oppdatert 11. mars 2022; hentet 01. mai 2022]. Tilgjengelig fra: <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000089/pdf/3000089/Diverticular%20disease.pdf>.
32. Norsk Helseinformatikk. Divertikkelsykdom [Internett]. Tiller: Norsk Helseinformatikk; 2021 [oppdatert 02. november 2021; hentet 02. februar 2022]. Tilgjengelig fra: <https://nhi.no/sykdommer/magetarm/tykktarm/divertikkelsykdom/>.
33. Norsk helseinformatikk. Pussansamling i bukhulen [Internett]. Tiller: Norsk helseinformatikk; 2020 [oppdatert 12. mars 2020; hentet 02. februar 2022]. Tilgjengelig fra: <https://nhi.no/sykdommer/kirurgi/magetarmsykdommer/pussansamling-i-bukhulen/?page=all>.
34. Myrvang B. Byll [Internett]. Oslo: Store medisinske leksikon; 2009 [oppdatert 27. februar 2019; hentet 31. januar 2022]. Tilgjengelig fra: <https://sml.snl.no/byll>.
35. BMJ best practice. Acute cholecystitis [Internett]. London: BMJ Best Practice; 2021 [oppdatert 08. februar 2022; hentet 01. mai 2022]. Tilgjengelig fra: <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000084/pdf/3000084/Acute%20cholecystitis.pdf>.
36. Aabakken L. Galleblærebetennelse [Internett]. Oslo: Store Medisinske Leksikon; 2009 [oppdatert 25. oktober 2020; hentet 02. september 2021]. Tilgjengelig fra: <https://sml.snl.no/gallebl%C3%A6rebetennelse>.
37. Norsk Helseinformatikk. Betennelse i galleblæren - kolecystitt [Internett]. Tiller: Norsk Helseinformatikk; 2021 [oppdatert 09. desember 2021; hentet 02. februar 2022]. Tilgjengelig fra: <https://nhi.no/sykdommer/magetarm/galleveier/betennelse-i-galleblæren/>.
38. Aabakken L. Kolangitt [Internett]. Oslo: Store Medisinske Leksikon; 2009 [oppdatert 8. november 2019; hentet 02. september 2021]. Tilgjengelig fra: <https://sml.snl.no/kolangitt>.
39. BMJ best practice. Acute cholangitis [Internett]. London: BMJ Best Practice; 2021 [oppdatert 7. desember 2021; hentet 02. februar 2022]. Tilgjengelig fra: <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000149/pdf/3000149/Acute%20cholangitis.pdf>.
40. Henderson G, Flower RJ, Ritter JM, Dale MM, Rang HP. Rang and Dale's pharmacology. 8th utg. Edinburgh: Elsevier Churchill Livingstone; 2016.
41. Norsk legemiddelhåndbok. L1.2.3.6 Piperacillin-tazobactam [Internett]. Oslo: Norsk legemiddelhåndbok; 2016 [oppdatert 02. desember 2016; hentet 14. mai 2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.legemiddelhandboka.no/L1.2.3.6/Piperacillin%E2%80%93tazobaktam>.
42. Statens legemiddelverk. Preparatomtale (SPC) Ampicillin [Internett]. Oslo: Statens legemiddelverk; 2021 [oppdatert 11. juni 2021; hentet 07. mars 2022]. Tilgjengelig fra: https://www.legemiddelsok.no/_layouts/15/Preparatomtaler/Spc/20-13792.pdf.
43. Norsk legemiddelhåndbok. L1.2.3.3 Ampicillin [Internett]. Oslo: Norsk legemiddelhåndbok; 2016 [oppdatert 08. august 2018; hentet 14. mai 2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.legemiddelhandboka.no/L1.2.3.3/Ampicillin>.
44. Statens legemiddelverk. Preparatomtale (SPC) Gentamicin [Internett]. Oslo: Statens Legemiddelverk; 2013 [oppdatert 27. januar 2021; hentet 2022 07. mars]. Tilgjengelig fra: https://www.legemiddelsok.no/_layouts/15/Preparatomtaler/Spc/06-4485.pdf.
45. Norsk legemiddelhåndbok. L.1.2.9.1 Gentamicin [Internett]. Oslo: Norsk legemiddelhåndbok; 2016 [oppdatert 04. mai 2022; hentet 14. mai 2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.legemiddelhandboka.no/L1.2.9.1/Gentamicin>.
46. Statens legemiddelverk. Preparatomtale (SPC) Flagyl [Internett]. Oslo: Statens legemiddelverk; 2009 [oppdatert 17. september 2021; hentet 07. mars 2022].

Tilgjengelig fra: https://www.legemiddelsok.no/_layouts/15/Preparatomtaler/Spc/0000-06439.pdf.

47. Norsk legemiddelhåndbok. L1.2.14.1 Metronidazol [Internett]. Oslo: Norsk legemiddelhåndbok; 2016 [oppdatert 16. november 2016; hentet 2022 07. mars]. Tilgjengelig fra: <https://www.legemiddelhandboka.no/L1.2.14.1/Metronidazol>.
48. Øye I, Brørs O. Metningsdose [Internett]. Oslo: Store Norske leksikon; 2020 [oppdatert 24. april 2020; hentet 20. april 2022]. Tilgjengelig fra: <https://sml.snl.no/metningsdose>.
49. Statens legemiddelverk. Preparatomtale (SPC) Bactrim [Internett]. Oslo: Statens Legemiddelverk; 2010 [oppdatert 07. mars 2022; hentet 2022 02. mai]. Tilgjengelig fra: https://www.legemiddelsok.no/_layouts/15/Preparatomtaler/Spc/0000-05669.pdf.
50. Tønjum T. Baktericid [Internett]. Oslo: Store Norske leksikon; 2020 [oppdatert 07. februar 2020; hentet 20. april 2022]. Tilgjengelig fra: <https://sml.snl.no/baktericid>.
51. Statens legemiddelverk. Preparatomtale (SPC) Ciprofloxacin [Internett]. Oslo: Statens legemiddelverk; 2010 [oppdatert 01. februar 2021; hentet 07. mars 2022]. Tilgjengelig fra: https://www.legemiddelsok.no/_layouts/15/Preparatomtaler/Spc/05-3181.pdf.
52. Frivoll Å. Topoisomerase [Internett]. Oslo: Store norske leksikon; 2020 [oppdatert 6. mars 2020; hentet 08. mars 2022]. Tilgjengelig fra: <https://snl.no/topoisomerase>.
53. Fjeld H, Kjeldstadli K, Steinbakk M. Antibiotikadosering – teori og praksis. Tidsskrift for den Norske Lægeforening. 2020;140(13).
54. Høgli JU, Garcia BH, Skjold F, Skogen V, Småbrekke L. An audit and feedback intervention study increased adherence to antibiotic prescribing guidelines at a Norwegian hospital. BMC Infect Dis. 2016;16(91):96-.
55. Skodvin B, Høgli JU, Gravningen K, Neteland MI, Harthug S, Akselsen PE. Nationwide audit and feedback on implementation of antibiotic stewardship programmes in Norwegian hospitals. JAC-antimicrobial resistance. 2021;3(2):dlab063-dlab.
56. Cappanera S, Tiri B, Priante G, Sensi E, Scarcella M, Bolli L, et al. Educational ICU antimicrobial stewardship model: The daily activities of the AMS team over a 10-month period. Infez Med. 2019;27(3):251-7.
57. Onorato L, Macera M, Calò F, Monari C, Russo F, Iovene MR, et al. The effect of an antimicrobial stewardship programme in two intensive care units of a teaching hospital: an interrupted time series analysis. Clin Microbiol Infect. 2020;26(6):782.e1-.e6.
58. Bauerle W, O'Laughlin M, Evans H. Improving Antibiotic Stewardship in Acute Appendicitis through Risk-Based Empiric Treatment Selection. Surg Infect (Larchmt). 2022;23(1):61-5.
59. Wathne JS, Skodvin B, Charani E, Harthug S, Blix HS, Nilsen RM, et al. Identifying targets for antibiotic stewardship interventions through analysis of the antibiotic prescribing process in hospitals - a multicentre observational cohort study. Antimicrob Resist Infect Control. 2020;9(1):114-.
60. Wathne JS, Kleppe LKS, Harthug S, Blix HS, Nilsen RM, Charani E, et al. The effect of antibiotic stewardship interventions with stakeholder involvement in hospital settings: A multicentre, cluster randomized controlled intervention study. Antimicrob Resist Infect Control. 2018;7(1):109-.
61. Charani E, Castro-Sánchez E, Bradley S, Nathwani D, Holmes AH, Davey P. Implementation of antibiotic stewardship in different settings - results of an international survey. Antimicrob Resist Infect Control. 2019;8(1):34-.
62. Christensen I, Haug JB, Berild D, Bjørnholt JV, Skodvin B, Jelsness-Jørgensen L-P. Factors Affecting Antibiotic Prescription among Hospital Physicians in a Low-Antimicrobial-Resistance Country: A Qualitative Study. Antibiotics (Basel). 2022;11(1):98.
63. Helsedirektoratet. Nasjonal faglig retningslinje - Infeksjoner i abdomen [Internett]. Oslo: Helsedirektoratet; 2013 [oppdatert 02. mars 2022; hentet 16. april 2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/antibiotika-i-sykehus/infeksjoner-i-abdomen>.
64. Wathne JS, Harthug S, Kleppe LKS, Blix HS, Nilsen RM, Charani E, et al. The association between adherence to national antibiotic guidelines and mortality,

- readmission and length of stay in hospital inpatients: Results from a Norwegian multicentre, observational cohort study. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2019;8(1):63-65.
65. Lesprit P, Landelle C, Girou E, Brun-Buisson C. Reassessment of intravenous antibiotic therapy using a reminder or direct counselling. *J Antimicrob Chemother*. 2010;65(4):789-95.
66. Ourghanlian C, Lapidus N, Antignac M, Fernandez C, Dumartin C, Hindlet P. Pharmacists' role in antimicrobial stewardship and relationship with antibiotic consumption in hospitals: An observational multicentre study. *J Glob Antimicrob Resist*. 2020;20:131-4.
67. Viktil KK, Blix HS. The Impact of Clinical Pharmacists on Drug-Related Problems and Clinical Outcomes. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2008;102(3):275-80.
68. Moretto F, Sixt T, Devilliers H, Abdallahoui M, Eberl I, Rogier T, et al. Is there a need to widely prescribe antibiotics in patients hospitalized with COVID-19? *Int J Infect Dis*. 2021;105:256-60.
69. Hinks TSC, Cureton L, Knight R, Wang A, Cane JL, Barber VS, et al. Azithromycin versus standard care in patients with mild-to-moderate COVID-19 (ATOMIC2): an open-label, randomised trial *The Lancet Respiratory Medicine*. 2021;9(10):1130-40.
70. Högberg LD, Vlahović-Palčevski V, Pereira C, Weist K, Monnet DL. Decrease in community antibiotic consumption during the COVID-19 pandemic, EU/EEA, 2020. *Euro surveillance : bulletin européen sur les maladies transmissibles*. 2021;26(46):1.
71. McCall B. Inappropriate Antibiotic Use in US Hospitals Increased During Pandemic [Internett]. New York: Medscape; 2022 [oppdatert 27. april 2022; hentet 05. mai 2022]. Tilgjengelig fra: https://www.medscape.com/viewarticle/972834?spon=17&uac=75460AN&impID=4199003&sso=true&faf=1&src=WNL_mdpls_220429_mscpedit_wir.
72. Blix HS, Høye S. Bruk av antibiotika under covid-19-pandemien: Den norske legeforening; 2021. Tilgjengelig fra: <https://tidsskriftet.no/2021/02/kort-rapport/bruk-av-antibiotika-under-covid-19-pandemien>.
73. Antakia R, Xanthis A, Georgiades F, Hudson V, Ashcroft J, Rooney S, et al. Acute appendicitis management during the COVID-19 pandemic: A prospective cohort study from a large UK centre. *Int J Surg*. 2021;86:32-7.
74. Mowbray NG, Hurt L, Powell-Chandler A, Reeves N, Chandler S, Walters E, et al. Where have all the appendicectomies gone? *Ann R Coll Surg Engl*. 2021;103(4):250-4.

8 Vedlegg

8.1 Vedlegg 1 – Datainnsamlings skjema

Pasient: _____ Kjønn: _____ Alder: _____ innleggelsesdato: _____
 Reinleggelse: _____ Årsak reinleggelse: _____
 Risikofaktorer: _____
 Allergi/CAVE: _____
 Infeksjon/indikasjon: _____
 Liggedøgn: _____ Operert: _____

Dato:									
Vekt									
Temperatur									
eGFR									
CRP									
Leukocytter									
NEWS									
Gentaspeil									

Antibiotika	Optimal dose	
	Optimalt doseringsintervall	
	Varighet av iv. AB-behandling	
	Varighet av po. AB-behandling	
	Total varighet av AB-behandling	
	Optimal varighet av AB-behandling	
	Tatt dyrkning?	
	Mikrobiologisvar, resistenssvar i henhold til valgt AB? Hvis nei, revurdert?	
Nasjonal veileder	AB-behandling i henhold til retningslinjer	
	Valg av minst resistensdrivende alternativ	
	Avvik dokumentert	
Vurdering av AB-behandling	Revurdering av behandling innen 48-72 timer	
	AB-gjennomgang av farmasøyt	
Reinleggelse	Innen 14 dager?	
	AB-divirkning? Reinfeksjon?	

8.2 Vedlegg 2 – Svar på søknad DAC



Guri Høyem
Sykehusapoteket Levanger

7600 Levanger

Vår ref.:
2021/3131 -
25003/2021

Deres ref.:

Saksbehandler:
Bente Rømo Sørøng

Dato:
20.08.2021

Svar på søknad om godkjenning av forskningsprosjekt

Prosjekt:

Kan forskrivning av piperacillin/tazobactam optimaliseres ved hjelp av intervensjoner på post?

Prosjektleder:

Guri Høyem, Reseptfarmasøyt Sykehuset Levanger, Sykehusapotekene i Midt-Norge

Dataansvarlig:

Sykehusapotekene i Midt-Norge

Prosjektets formål og bakgrunn:

Antibiotikaresistens er en trussel mot folkehelsen og det er viktig å forhindre utviklingen av resistens. Det er utviklet veiledere for valg av antibiotika i sykehus, men disse likestiller flere alternative antibiotikabehandlinger for enkelte indikasjoner. Noen av disse alternativene er mer resistensdrivende enn andre, og det er ønskelig at det minst resistensdrivende alternativet velges. Prosjektet har til formål å se om intervensjoner på post kan bidra til at det minst resistensdrivende antibiotikumet velges selv om flere alternativ er likestilt i antibiotikaveilederen. Intervensjonen består av to deler. Den første delen er undervisning av leger på kirurgisk avdeling. Dette vil bli gjennomført av antibiotikateamet som er tilknyttet denne avdelingen. Teamet vil bidra til å forankre studien på avdelingen og lege i antibiotikateamet vil undervise legene på kirurgisk avdeling. Den andre delen av intervensjonen innebærer å undervise sykepleierne på avdelingen. Dette vil utføres av farmasøyt i antibiotikateamet.

Postadresse:
Helse Nord-Trøndelag HF
Postboks 333
N-7601 Levanger

Elektronisk adresse:
postmottak@hnt.no
www.hnt.no

Besøksadresser:
Levanger: Kirkegata 2
Namsos: Havikvegen 8

Generell informasjon:
Sentralbord Levanger: 74 09 80 00
Sentralbord Namsos: 74 21 54 00
Org nr. 983 974 791

Hovedfokuset vil være på antibiotikatyper piperacillin/tazobactam, og håpet er at økt fokus på dette skal bidra til at bruken av denne reduseres. Dette vil være hensiktsmessig både for samfunnet og pasienten.

Datamateriale og datahåndtering:

Studien vil inkludere pasienter som har vært eller blir innlagt på Sykehuset Levanger ved kirurgisk avdeling 1 i aktuell periode. Det skal inkluderes 40-50 pasienter i hver innsamlingsperiode (før og etter intervensjon), totalt 80-100 pasienter.

Denne studien vil bli gjennomført som en intervensjonsstudie hvor data samles inn i to ulike perioder på omtrent 6 måneder, før og etter intervensjon. I den første perioden hentes data fra journaler til pasienter som var innlagt i tidsperioden desember 2020 til mai 2021.

Intervensjonen vil gjennomføres i august 2021 av medlemmer på antibiotikateamet.

Tidsperiode to vil starte å samle inn data etter intervensjonen i august 2021 og frem til februar 2022. I periode 2 vil studenten samle inn data på samme måte som i periode 1

En oversikt over aktuelle pasienter vil hentes fra pasientadministrativt system (PAS). Det vil gjøres journalsøk på disse pasientene for å avdekke hvilken type antibiotika de har vært behandlet med. Øvrige opplysninger som skal registreres fra journal er beskrevet i protokollen. Hver pasient får tildelt et nummer fortløpende etter hvert som de inkluderes i studien. I søknadsskjema til DAC er det oppført at opplysninger skal lagres på SYA/Levanger Fellesområde. Kobling mellom nummer og pasientnavn vil bli oppbevart innelåst på sykehusapoteket og makuleres når studien er ferdig.

Etikk og personvern:

Samtykke fra pasient innhentes ikke, da dette er en retrospektiv studie og pasienter vil bli behandlet på vanlig måte. Det er behandlende lege som har ansvar for antibiotikaforskrivningen. I så måte er det ingen utprøvende behandling og pasienten får ikke ekstra belastende undersøkelser. Pasientopplysninger fra journal aggregeres og brukes for å vurdere sykehusets behandlingsprofil.

Behandling av personopplysninger i prosjektet har behandlingsgrunnlag i personvernforordningen artikkel 6 nr. 1, bokstav c) og unntak fra forbudet mot behandling av særlige kategorier personopplysninger i artikkel 9 nr. 2, bokstav h). Behandlingen har supplerende rettsgrunnlag etter pasientjournalloven § 6, jmfør helsepersonelloven § 26. Behandlingsgrunnlaget er forankret hos forskningssjef ved Sykehusapotekene Midt-Norge.

Dersom formålet med behandlingen av personopplysninger ikke kan realiseres uten individualiserende kjennetegn, skal det vurderes om den enkelte pasient kunne tenkes å motsette seg en slik bruk. En slik vurdering skal basere seg på kjennskap til pasienten og opplysningenes karakter. Om den enkelte pasient vurderes å kunne ha et ønske om å reservere seg fra behandlingen av helseopplysninger, skal pasienten gis mulighet til å reservere seg.

Prosjektperiode:

23.08.2021-15.05.2022

Publikasjoner:

Prosjektet skal være grunnlag for en masteroppgave, som vil være offentlig tilgjengelig via NTNUs elektroniske bibliotek. Prosjektgruppen vil også vurdere å publisere eventuelle funn i et internasjonalt, fagfelleurdert tidsskrift i etterkant av at masteroppgaven er levert.

Vurdering:

Forskningsansvarlig instans i Helse Nord-Trøndelag (DAC) har vurdert søknaden i henhold til personvernforordningen og relevant særlovgivning

Prosjektet omhandler et viktig og svært aktuelt tema, som det vil være positivt å gjennomføre i Helse Nord-Trøndelag. Prosjektet er forankret hos Christian Grunewaldt, avdelingsleder, kirurgisk avdeling. Det vil være viktig å påse at de målingene som gjøres gir et godt nok grunnlag for å kunne vurdere om intervensjonen har hatt en effekt på antibiotikaforskrivningen.

Prosjektet anses som kvalitetssikring av behandling for å optimalisere antibiotikabehandlingen som blir gitt. Prosjektet gjennomføres av reseptfarmasøyt ansatt ved Sykehuset Levanger som en del av masterstudiet i farmasi.

Vilkår

- DAC forutsetter at prosjektet gjennomføres i tråd med den dokumentasjon som ligger til grunn for godkjenningen og med de vilkår som er gitt. Innsamlet data skal kun brukes slik det er beskrevet i formålet til det omsøkte prosjektet.
- DAC forutsetter at opplysninger i prosjektet behandles i henhold til gjeldende lovverk.
- Opplysningene som innhentes skal være adekvate, relevante og begrenset til det som er nødvendig for formålene de behandles for. Dette innebærer at kun opplysninger som er nødvendige for å svare på problemstillingen skal registreres.
- Opplysninger i prosjektet skal lagres på adgangsbegrenset område
- DAC forutsetter at ingen personidentifiserbare opplysninger fremkommer i publikasjoner

Vedtak:

Prosjektet godkjennes med de vilkår som er gitt

Alle henvendelser knyttet til prosjektet sendes postmottak@hnt.no med kopi til forskningsavdelingen@hnt.no. E-posten skal merkes med saksnummer 2021/3131

Kreditering av Helse Nord-Trøndelag HF ved publisering:

Forskningsansvarlig viser til vedlagte retningslinjer for kreditering og acknowledgements ved publisering av artikler som utgår fra eller benytter data innsamlet i HNT. Den korrekte engelske benevnelsen på HNT er Nord-Trøndelag Hospital Trust

Behandlet i DAC, 21.06.2021

Med vennlig hilsen

Hege Selnes Haugdahl
Konstituert forskningssjef i Helse Nord-Trøndelag

Dokumentet er elektronisk godkjent og har derfor ikke håndskrevet signatur

Kopi til:
Ingrid Gustavsen

8.3 Vedlegg 3 – Pasientkarakteristikk 4 ukers perioder

PERIODE	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
ANTALL	13	6	3	8	8	5	9	7	7	9	6	9	6	9
KJØNN														
MANN	7	3	0	3	3	3	4	4	4	5	2	3	1	5
KVINNE	6	3	3	5	5	2	5	3	3	4	4	6	5	4
ALDER, SNITT	58,4	73,3	65,7	59,6	64,9	67,4	55,0	64,7	64,1	64,0	56,0	58,7	66,2	67,8
INDIKASJON														
APPENDISITT	6	2	0	2	5	2	3	3	3	3	2	2	3	4
DIVERTIKKEL														
Uten abs	2	1	0	1	0	1	3	0	2	1	1	2	1	3
Med abs	3	0	3	3	1	1	3	2	1	3	2	2	0	2
KOLECYSTITT	1	2	0	1	1	1	0	2	1	1	0	3	1	0
KOLANGITT	1	1	0	1	1	0	0	0	0	1	1	0	1	0
ALLERGI														
JA	3	0	2	3	0	1	2	0	0	0	1	2	0	2
NEI	10	6	1	5	8	4	7	7	7	9	5	7	6	7
RISIKOFAKTOR														
JA	2	0	0	3	2	1	0	0	1	0	0	0	2	2
NEI	11	6	3	5	6	4	9	7	6	9	6	9	4	7
NYREFUNKSJON														
EGFR < 60	3	1	0	2	3	3	0	1	1	1	0	2	1	2
LIGGEDØGN, SNITT	3,8	3,0	2,0	5,3	4,6	2,8	3,1	2,0	4,4	4,0	2,8	3,2	6,7	3,2
OPERERT														
JA	5	2	0	4	6	3	2	1	4	5	1	1	2	5
NEI	8	4	3	4	2	2	7	6	3	4	5	8	4	4
IHHT. VEILEDER														
JA	10	5	3	4	6	4	5	5	5	5	3	6	5	9
NEI	3	1	0	4	2	1	4	2	2	4	3	3	1	0
MINST RES. DRIVENDE														
JA	9	2	3	2	2	1	4	6	6	6	4	3	1	2
NEI	4	4	0	6	6	4	5	1	1	3	2	6	5	7

