



Norges miljø- og  
biovitenskapelige  
universitet

**Masteroppgave 2023 30 stp**  
Fakultet for landskap og samfunn

# **Antibiotikaforskrivning i akuttmottaket: Samsvarer forskrivningene med den nasjonale retningslinjen for antibiotika i sykehus?**

Marita Skogstad  
Master i folkehelsevitenskap

## **Førord**

Etter å ha jobbet over 20 år på sykehus, hvorav de siste 13 årene innen smittevern følte jeg tiden var inne for å utfordre meg selv og søke ny kunnskap om et tema som var relevant for min arbeidshverdag. Valget falt til slutt på antibiotikaforskrivning i sykehus. Dette er et tema som er litt på siden av det jeg jobber med til daglig, men allikevel relevant. Valget føles både riktig og engasjerende og det har vært gøy å fordype seg i noe jeg ikke kunne så mye om fra før. Det føles også som et lite, men viktig bidrag til kvalitetsforbedring på sykehuset.

Dette har vært en lærerik, intens, morsom, til tider frustrerende, men engasjerende prosess og jeg føler at jeg sitter igjen med mye ny kunnskap og erfaringer jeg ikke ville vært foruten.

Jeg vil takke mine både hyggelige og kloke veiledere som har veiledet meg gjennom prosessen. Dere har vært støttende og veldig tilgjengelige og gitt gode råd med faglig tyngde. En stor takk til hovedveileder Marte Kjøllesdal fra NMBU som har gitt gode, grundige tilbakemeldinger, peilet meg inn på riktig spor og fått bena mine plantet på jorden når jeg har vært litt rådvill og svevende. Også en stor takk til biveileder Silje Jørgensen som har hjulpet meg med kloke råd, innspill og diskusjoner rundt innholdet i oppgaven. Stor takk også til biveileder Heidi Espvik som har hjulpet meg med kloke innspill til alle mulige kompliserte problemstillinger og kvalitetssikret mine vurderinger.

Jeg vil også takke min kjære samboer Endre som har støttet meg gjennom mange timer foran pc'n og aldri klaget når alle mine bøker, artikler og pc-skjermer har okkupert fellesområdene i huset. Takk til mine barn Vilja og Aurora for at dere alltid heier på meg! Og takk til valpen Bentley som kom i innspurten og «tvang» meg til å ta pauser med jevne mellomrom. Takk også til resten av familien for oppmuntrende ord på veien.

Takk til min leder Mireille Wulf for mange gode litteraturtips og tilrettelegging for å kunne gjennomføre denne oppgaven. Takk også til Truls Leegaard for å ha gitt meg tilgang til å jobbe med et etablert prosjekt og til alle mine andre gode, forståelsesfulle kollegaer som har støttet meg på veien.

Fetsund 2023

## **Abstract**

**Background:** The use of antibiotics is a cornerstone in today's medicine, but antibiotic resistance is an increasing threat to this advancement in modern medicine globally. Antibiotic resistance is associated with the over- and misuse of antibiotics. The Norwegian Directorate of Health's national guideline for antibiotics in hospitals (Helsedirektoratet, 2013) aims to facilitate prudent use of antibiotics.

**Objective:** To investigate how antibiotic prescriptions in the Emergency care department in a large Norwegian hospital comply with the national guideline for antibiotics in hospitals

**Methods:** This quantitative, retrospective cross-sectional study included 100 antibiotic prescriptions from April-May of 2022 from the Emergency care department of a large Norwegian hospital. Antibiotic prescriptions and patients were identified through data extraction from electronic prescription records by use of a local "Antibiotic app" and categorized according to compliance with the national guideline using medical records, particularly diagnosis on admission as reference. Descriptive statistics, including crosstabulation, were used for patient characteristics, diagnoses associated with receiving antibiotics not compliant with the guideline and antibiotic types associated with the non-compliant prescription groups. Using SPSS, a Chi-square test was performed to investigate the association between guideline compliance and age-adjusted Charlson score and age.

**Results:** Out of 100 antibiotic prescriptions, 61% were compliant with the guideline and 36% were non-compliant due to unfounded use of broad-spectrum antibiotics or other unfounded reasons. The remaining 3% of prescriptions were not possible to assess. There was no significant association between guideline compliance and age-adjusted Charlson score or age alone. Sepsis including intravascular infections, lower respiratory tract infections and upper urinary tract infections were the diagnoses most commonly prescribed broad-spectrum antibiotics non-compliant with the guideline. The most commonly prescribed antibiotic type which also was most commonly non-compliant with the guideline was cefotaxim.

**Conclusion:** A substantial share of antibiotic prescriptions did not comply with the guideline in this study, which is similar to other studies in Norway. There seems to be room for improvement. This study's findings should serve as a foundation for more in-depth investigations of targets for antibiotic stewardship efforts in the hospital.

## Sammendrag

**Bakgrunn:** Antibiotika er en veldig viktig del av den moderne medisinen, men antibiotikaresistens er et økende problem globalt. Antibiotikaresistens er assosiert med overforbruk og feilbruk av antibiotika. Helsedirektoratets nasjonale retningslinje for antibiotika i sykehus (Helsedirektoratet, 2013) skal bidra til optimal antibiotikabruk.

**Formål:** Undersøke i hvilken grad antibiotikaforskrivningen i akuttmottaket i et av Norges største akuttsykehus samsvarer med retningslinjen for antibiotika i sykehus.

**Metode:** Denne kvantitative retrospektive tverrsnittstudien inkluderte 100 antibiotikaforskrivninger fra akuttmottaket på et stort norsk sykehus i perioden april-mai 2022. Forskrivningene og pasientene ble identifisert gjennom datauttrekk fra elektronisk forskrivning ved hjelp av en lokal «Antibiotika app» og kategorisert etter grad av samsvar med den nasjonale retningslinjen med utgangspunkt i journalopplysninger og innleggelsesdiagnosen. Deskriptiv statistikk inkludert krysstabeller ble brukt for pasientkarakteristikker, diagnosegrupper som fikk antibiotika som ikke samsvarte med retningslinjen og antibiotikatyper hyppigst gitt i gruppene som ikke samsvarte med retningslinjen. SPSS ble brukt til å utføre kji-kvadrat-test for å undersøke sammenhengen mellom samsvar med retningslinjen og aldersjustert Charlson score og alder alene.

**Resultat:** Av 100 antibiotikaforskrivninger samsvarte 61 % med retningslinjen, mens 36 % ikke samsvarte grunnet unødvendig bredspektrert behandling eller andre feil. De resterende 3 % av forskrivningene var ikke mulig å vurdere. Det var ingen signifikant assosiasjon mellom samsvar med retningslinjen og aldersjustert Charlson score eller alder alene. Diagnosegruppene «sepsis, inkludert intravaskulære infeksjoner», «nedre luftveisinfeksjon» og «øvre urinveisinfeksjon» fikk oftest foreskrevet antibiotika ikke i samsvar med retningslinjen. Cefotaxim var antibiotikatypen som hyppigst ble forskrevet og hyppigst ikke var i samsvar med retningslinjen.

**Konklusjon:** En vesentlig andel av antibiotikaforskrivningene i denne studien samsvarte ikke med retningslinjen og ligner funn fra andre studier i Norge. Det ser ut til at det finnes rom for forbedring. Denne studiens funn bør danne grunnlag for videre studier for å finne målgrupper antibiotikastyringsarbeidet i sykehuset bør rette seg mot.

## Innholdsfortegnelse

Forord .....	I
Abstract .....	II
Sammendrag .....	III
1 Innledning .....	1
1.1 Formål og forskningsspørsmål .....	1
1.2 Oppbygning av oppgaven .....	2
2 Definisjoner og utdyping av viktige begreper .....	2
2.1 Antibiotika .....	2
2.1.1 Smalspektrede og bredspektrede antibiotika .....	3
2.1.2 Foretrukne, bredspektrede/resistensdrivende, og svært bredspektrede/resistensdrivende antibiotika .....	4
2.2 Antibiotikaresistens .....	5
2.2.1 Hva driver antibiotikaresistens? .....	5
2.2.2 Hvordan spres antibiotikaresistens? .....	5
2.2.3 Forekomst av antibiotikaresistens globalt .....	6
2.2.4 Forekomst av antibiotikaresistens i Norge .....	6
2.2.5 Antibiotikaresistens som folkehelseproblem .....	8
2.3 Arbeidet med å forebygge antibiotikaresistens .....	9
2.3.1 WHO Global action plan .....	9
2.3.2 Handlingsplaner og strategidokumenter i Norge .....	10
2.3.3 Overvåking av antibiotikaforbruk og forekomst av antibiotikaresistente bakterier i Norge .....	12
2.3.4 Antibiotikastyringsprogram .....	12
2.3.5 Nasjonal faglig retningslinje for antibiotika i sykehus .....	14
2.3.5.1 Oppbygning og innhold i retningslinjen .....	15
2.3.5.2 Skåringsverktøy i vurdering av alvorlighetsgrad og behandlingsnivå .....	17
2.3.6 Antibiotikaforskrivning i akuttmottaket .....	18
3 Metode og materiale .....	18
3.1 Etikk .....	18
3.2 Metode .....	19
3.2.1 Utvalg .....	19
3.2.2 Inklusjon og eksklusjon .....	20
3.2.3 Uthenting av behandlingsdata via applikasjon .....	20
3.2.4 Skjema i Accessdatabase .....	20

3.2.4.1	Utdyping og definisjon av variablene i Access-skjema .....	21
3.3	Analyse .....	25
4	Resultater .....	26
4.1	Pasientkarakteristikker og samsvar med retningslinje for antibiotika i sykehus .....	26
4.2	For hvilke pasientgrupper avviker antibiotikaforskrivningen hyppigst fra retningslinjen? .....	28
4.3	Hvilken type antibiotika forskrives hyppigst når retningslinjen ikke etterleves? .....	29
5	Diskusjon .....	30
5.1	Kort oppsummering av funn .....	31
5.2	Lignende studier og funn .....	31
5.3	Hva kan forklare mine funn? .....	32
5.4	Betraktninger rundt metodevalg; svakheter, begrensninger og styrker .....	42
5.5	Implikasjoner .....	48
6	Konklusjon .....	49
7	Referanser .....	50

## Figurer

Figur 1. Forenklet utdrag fra kapittelet «Luftveisinfeksjoner, nedre» fra nasjonal retningslinje for antibiotika i sykehus. ....	16
Figur 2. Kategorier for vurdering av samsvar med retningslinjen. ....	24

## Tabeller

Tabell 1. Presentasjon av karakteristikker ved studiepopulasjonen og vurdering av antibiotikaforskrivningenes samsvar med retningslinje for antibiotika i sykehus. ....	27
Tabell 2. Diagnosegruppe og aldersjustert Charlson score fordelt på etterlevelse av retningslinje for antibiotika i sykehus. ....	28
Tabell 3. Forskrevne antibiotikatyper/kombinasjoner fordelt på vurdering av samsvar med retningslinje for antibiotika i sykehus. ....	30

# 1 Innledning

Antibiotikaresistens er et stort helseproblem. Ifølge WHO er antibiotikaresistens en av de største truslene mot folkehelsen globalt (World Health Organization, 2015).

Forekomsten av antibiotikaresistente bakterier øker over hele verden og utviklingen av nye antibiotika har nærmest stoppet opp. WHO beskriver problemet som så alvorlig at dersom tiltak ikke iverksettes er vi på vei inn i en «post-antibiotisk æra» hvor «vanlige» infeksjoner kan komme til å ta mange liv igjen (World Health Organization, 2015). I deler av verden er forekomsten av antibiotikaresistente bakterier allerede så høy at behandling av vanlige infeksjoner som lungebetennelse er vanskelig, og noen ganger ikke mulig (World Health Organization, 2020).

For å bevare virksomme antibiotika for fremtiden må vi bremse utviklingen og spredningen av antibiotikaresistente bakterier. Strategier mot antibiotika overforbruk må rettes mot dyrehold, landbruk og helsesektoren. Det innebærer blant annet at vi må begrense bruken av antibiotika og bruke den på en fornuftig måte. I Norge har Helsedirektoratet publisert en retningslinje for antibiotikabruk i sykehus, heretter referert til som «retningslinjen», for å bidra til rasjonell bruk av antibiotika.

En nyere studie fra Norge viste at omtrent 25 % av antibiotikaforskrivningene til pasienter med blodbaneinfeksjoner i sykehus ikke samsvarte med retningslinjen (Grøv et al., 2022). En annen fant i overkant av 38 % manglende etterlevelse av retningslinjen hos pasienter med infeksjoner innlagt på lunge- gastro- og infeksjonsmedisinsk avdeling (Wathne et al., 2019). Denne oppgaven handler om etterlevelsen av retningslinjen for antibiotikaforskrivninger i akuttmottaket i et stort norsk sykehus. For å kunne iverksette målrettede tiltak er det viktig å kartlegge etterlevelsen av retningslinjen.

«I global sammenheng har vi et moralsk ansvar for å sikre flest mulig tilgang til antibiotika når det er et reelt behov». Sitat hentet fra Nasjonal strategi mot antibiotikaresistens (Helse- og omsorgsdepartementet, 2015b).

## 1.1 Formål og forskningsspørsmål

Formål med studien: Undersøke i hvilken grad forskrivningen av antibiotika i akuttmottaket i et av Norges største akuttsykehus samsvarer med retningslinjen for antibiotika i sykehus for å

vurdere om det er behov for forbedring og for å kunne målrette informasjon/opplæring/restriksjoner dit hvor det gjøres mest feil.

Forsknings spørsmål:

1. Hvor stor andel av antibiotikaforskrivningene er i samsvar med retningslinjen?
2. For hvilke pasientgrupper avviker forskrivningen hyppigst fra retningslinjen?
  - a. Er det en assosiasjon mellom avvik fra retningslinjen og Charlson score/alder?
  - b. For hvilke typer infeksjoner forskrives det mest feil?
3. Hvilken type antibiotika forskrives hyppigst når retningslinjen ikke etterleves?

## 1.2 Oppbygning av oppgaven

Bakgrunnsdelen, som utgjør kapittel 1 og 2, starter med å definere og utdype begreper som allerede er nevnt i innledningen og som brukes gjennom hele oppgaven. Videre presenteres antibiotikaresistens i globalt og nasjonalt perspektiv og relevansen for folkehelse utdypes. Jeg beskriver videre hvordan arbeidet med å forebygge ytterligere økning i antibiotikaresistens er organisert i Norge med forankring i handlingsplaner og overvåkingsprogrammer.

Bakgrunnsdelen gir så innblikk i hva et antibiotikastyringsprogram er før retningslinjer for antibiotika i sykehus presenteres. Metodekapittelet beskriver først etiske aspekter før jeg presenterer utvalg og datainnsamling. Her utdypes også variablene mine. I analysedelen beskrives analysene jeg har gjort før resultatene mine presenteres i eget kapittel. I diskusjonsdelen diskuterer jeg mine funn i lys av lignende og relevante studier i tillegg til styrker og svakheter ved mitt metodevalg. Til slutt peker på hvilke implikasjoner mine funn har for videre studier før jeg avslutter med en konklusjon.

## 2 Definisjoner og utdyping av viktige begreper

### 2.1 Antibiotika

Antibiotika brukes i både humanmedisin og veterinærmedisin i tillegg til i matproduksjon og landbruk (Afset et al., 2023). Innen humanmedisin er antibiotika et fellesnavn på legemidler som benyttes i behandling og forebygging av infeksjoner forårsaket av bakterier



(Antibiotika.no, 2020) og regnes som en essensiell del av den moderne medisinen. Antibiotika virker ved at de enten hemmer veksten av eller dreper bakterier.

Antibiotika er reseptbelagt og kan kun forskrives av leger, tannleger (Helsepersonelloven, 1999a) og veterinærer (Forskrift om rekvirering og utlevering av legemidler m.m., 2022). Det er Statens legemiddelverk som fastslår hvilke legemidler som er reseptbelagte (Vennerød & Granås, 2023) og godkjenner antibiotika til bruk i Norge. Slik reguleres det også hvilke antibiotikatyper som kan brukes og dette bidrar til en mer restriktiv linje når det gjelder antibiotikabruk. Mange andre land har ikke en slik regulering, og antibiotika både til dyr og mennesker omsettes helt fritt og uten involvering av fagfolk.

Forskrivning av antibiotika er komplekst og mange vurderinger og hensyn må tas. Bakterielle infeksjoner som krever antibiotikabehandling kan være vanskelig å skille fra infeksjoner forårsaket av for eksempel virus, som antibiotika ikke virker på. Legen bør sørge for adekvate prøver som for eksempel urinprøve og/eller blodprøve for å bekrefte/avkrefte en slik tilstand. Imidlertid må behandling noen ganger iverksettes på empirisk grunnlag. Det innebærer at man behandler uten at man vet nøyaktig hvilken bakterie man behandler, men bygger behandlingsvalget på kunnskap om hvilke bakterier som er mest vanlige årsak til den aktuelle infeksjonstypen. Behandlingen rettes mot den/de bakterien(e) som infeksjonen vanligvis er forårsaket av. Fordi man ofte ikke vet hvilke(n) bakterie(r) som har forårsaket tilstanden nå, baserer behandlingen seg på hva som er mest sannsynlig. Eksempelvis forårsakes urinveisinfeksjon ofte av et lite knippe bakterier. Legen bør da behandle med antibiotika som er effektiv mot disse. Men i tillegg må legen gjøre en del andre vurderinger som spiller inn på valg av type antibiotika; sykdommens alvorlighetsgrad, eventuell antibiotikaallergi, nyrefunksjon, eventuell graviditet og risiko for komplisert forløp, for å nevne noen. I tillegg kommer hensyn til hvilke typer antibiotika som er å foretrekke med tanke på utvikling av antibiotikaresistens. Et utsagn jeg flere ganger hørte fra legene i min tid som infeksjonssykepleier angående antibiotikavalg var «Så bredt som nødvendig, men så smalt som mulig». Dette kan høres enkelt ut, men antibiotikaforskrivning er veldig komplekst.

### 2.1.1 Smalspektrede og bredspektrede antibiotika

I Legemiddelhåndboka er antibiotika delt inn i klasser basert på kjemisk struktur. Innenfor hver klasse kan det være variasjon i hvordan hver type antibiotika påvirker kroppen og hvilke bakterier den er effektiv mot (Simonsen, 2016). Når en bakteriepopulasjon utsettes for

antibiotika vil bakteriene som er følsomme dø mens de antibiotikaresistente bakteriene vil få gode vekstvilkår og vokse og formere seg. Dette kalles seleksjon (Folkehelseinstituttet, 2015b). Smalspektrede antibiotika virker mot et begrenset utvalg av forskjellige bakteriearter (Rollag et al., 2019). Disse antibiotikaene påvirker normalfloraen i mindre grad enn bredspektrede antibiotika. Dermed er også risikoen for seleksjon av antibiotikaresistente bakterier mindre enn ved bruk av bredspektrede antibiotika, som virker på et større spekter av bakteriearter og påvirker normalfloraen i større grad. Bredspektrede antibiotika er dermed ofte mer resistensdrivende gjennom seleksjon av antibiotikaresistente bakterier. Begrepene smal- og bredspektret er ikke absolutte, og i noen tilfeller betegnes antibiotika som smalspektret selv om de har bredt virkeområde fordi de anses som mindre resistensdrivende, for eksempel fordi de utskilles gjennom nyrene/urinen og ikke gjennom lever/galle og tarmen der det er en svært rik bakteriell normalflora.

#### 2.1.2 Foretrukne, bredspektrede/resistensdrivende, og svært bredspektrede/resistensdrivende antibiotika

Når forskriveren står ovenfor valg av antibiotikatype er det nyttig å dele inn antibiotika i «kategorier» basert på hvor resistensdrivende de er og om de foretrekkes brukt eller kun bør brukes når det er nødvendig. En slik inndeling finner man også i WHO's «The WHO AWaRe (Access, Watch, Reserve) antibiotic book» (World Health Organization, 2022). Den deler de forskjellige antibiotikatyper inn i kategoriene «Access», «Watch» og «Reserve» etter en «trafikklysmode» med fargekodene grønn, gul og rød, etter hvilke antibiotikatyper som foretrekkes brukt og hvilke man kun bør bruke dersom det er helt nødvendig.

I Norge er lignende inndeling illustrert i kortversjonen til Nasjonal retningslinje for antibiotika i sykehus (Nasjonalt senter for antibiotikabruk i sykehus (NSAS), 2023). Antibiotika som penicillin, ampicillin og gentamicin tilhører kategorien antibiotika som er foretrukket brukt. Disse er selvfølgelig ikke virksomme mot alle typer bakterier, men foretrekkes fremfor andre antibiotikatyper når det er mulig. Neste kategori kan kalles «bredspektret/resistensdrivende» og inneholder antibiotikatyper som er mer resistensdrivende og bør forskrives med forsiktighet. Eksempler i denne kategorien er cefotaxim, ciprofloxacin og piperacillin/tazobactam. Den siste kategorien som benevnes «svært bredspektrede/resistensdrivende» antibiotika inneholder antibiotikatyper som betegnelsen tilsier, er svært resistensdrivende og kun bør brukes på klar indikasjon. Eksempler på antibiotikatyper i denne gruppen er meropenem og vancomycin.

## 2.2 Antibiotikaresistens

Antibiotikaresistens refererer til når bakterier ikke lar seg hemme eller drepes av antibiotika. Dermed kan bakteriene leve videre og formere seg ytterligere. De kan da potensielt også spres videre mellom mennesker, dyr og miljø. Mikrober bruker antibiotika mot hverandre i kampen om plass og næring, som Alexander Flemming illustrerte ved oppdagelsen av penicillinproduserende muggsopp (Valle, 2007). Det har alltid eksistert bakterier som er resistente mot antibiotika og noen bakterier er naturlige resistente mot flere typer antibiotika på grunn av deres iboende egenskaper. Antibiotikaresistens er en del av bakterienes naturlige forsvar som svar på miljøfaktorer og regnes som en naturlig evolusjonær respons på eksponering for antibiotika (Holmes et al., 2016). Ervervet resistens er når arvestoffet i bakterien endres, for eksempel som et ledd i bakteriens forsvar mot antibiotika den utsettes for. Dette endrede arvestoffet kan også utveksles mellom forskjellige bakteriearter i verten (Holmes et al., 2016).

### 2.2.1 Hva driver antibiotikaresistens?

Selv om antibiotikaresistens forekommer naturlig, drives denne utviklingen ytterligere av mange faktorer som eksponering for antibiotika i helsetjenesten, miljøet og i matproduksjon. Både overforbruk og feilbruk av antibiotika bidrar til utviklingen av antibiotikaresistens og er sterke drivere. Spesielt er det utstrakt bruk av bredspektret antibiotika; altså antibiotika som virker på flere typer bakterier samtidig, som bidrar til antibiotikaresistens (Holmes et al., 2016).

### 2.2.2 Hvordan spres antibiotikaresistens?

Antibiotikaresistens spres på flere måter. Bakteriene kan dele resistensmekanismer seg imellom i mennesker, dyr og miljøet. De kan også spres mellom mennesker, miljø og dyr, for eksempel via mat eller reisevirksomhet. I helseinstitusjon kan de spres fra person til person. Spredningen avhenger av mange forhold; eventuelle smitteverntiltak, hygienisk standard som tilgang på rent vann og gode sanitærforhold, diagnostikk, migrasjon og reisevirksomhet (Holmes et al., 2016).

Antibiotikaresistente bakterier vil ofte etablere seg som en del av den normale bakteriefloraen hos mennesker og dyr. Ett eksempel på dette er at de etablerer seg i tarmen (Astrup et al.,

2021) eller andre slimhinner. Bæreren blir ikke nødvendigvis syk, men tarmen fungerer da som et reservoar med potensiale for å spre antibiotikaresistente bakterier videre til andre mennesker, dyr og miljø.

### 2.2.3 Forekomst av antibiotikaresistens globalt

Forekomsten av antibiotikaresistens varierer globalt. I deler av verden der antibiotikaforbruket til mennesker og dyr er høyt, tilgangen til rent vann og sanitærforhold er dårlig og vaksinasjonsgraden er lav er forekomsten av antibiotikaresistens høy.

Et eksempel på en antibiotikaresistent bakterie som bidrar til økt bekymring og økt sykdomsbyrde er Ekstendert Spektrum Beta-Laktamase (ESBL)-produserende *Escherichia coli* (*E. coli*). *E. coli* er en vanlig tarmbakterie som kan forårsake infeksjoner, for eksempel i urinveiene. ESBL-produksjon betyr at bakterien produserer enzymer som hemmer effekten av vanlige typer antibiotika. Forekomsten av ESBL-produserende tarmbakterier har økt over hele verden siden de ble oppdaget på 80-tallet; noen steder i alarmerende hastighet (Woerther et al., 2013). En kartoversikt på ResistanceMap; en interaktiv web-basert tjeneste som oppsummerer resistensdata i kart (OneHealthTrust, 2023), viser *E. coli* resistent mot 3. generasjons cefalosporiner; altså vanlig brukte, bredspektrede antibiotika som for eksempel cefotaxim. Kartet viser blant annet at i land i Sør-Øst-Asia, er resistensforekomsten opp mot 90 %. I India er andelen 80 %. Laboratoriekapasiteten og overvåkingen er mangelfull i mange av disse landene og få isolater er rapportert. Man må derfor tolke tallene med forsiktighet.

Ifølge European Centre for Disease Prevention and Control, ECDCs rapport «Antimicrobial resistance surveillance in Europe» med tall fra 2020 er forekomsten av antibiotikaresistente bakterier i Europa høy. Sørlege og østlige områder har høyere forekomst, mens forekomsten er lavere i vest og nord (European Centre for Disease Prevention and Control & World Health Organization Regional Office for Europe, 2022).

### 2.2.4 Forekomst av antibiotikaresistens i Norge

I Norge har vi høy levestandard. Vi har gode sanitærforhold, generelt god oppslutning til vaksinasjonsprogrammene og god tilgang til effektive vaksiner. Vi har også etablerte rutiner for matsikkerhet, gode smitteverntiltak i helseinstitusjoner og tilgang til effektiv diagnostikk og verneutstyr som for eksempel hansker. Dette er eksempler på tiltak som sammen med

reseptkrav og lavt antibiotikaforbruk bidrar til å bevare den gunstige situasjonen med tanke på antibiotikaresistens.

I Norge i 2022 var 6 % av blodkulturisolater, altså dyrkningsprøver fra blodbanen, med tarmbakterien *E. coli*, ESBL-produserende (Afset et al., 2023). Det var en liten regional forskjell med prevalens på 6,8 % i sør-øst og 4,6 % i nord. Dette er kliniske prøver, altså fra pasienter som var syke. Prevalensen har vært stabil de siste to årene. Forskjellen representerer muligens forskjeller i sammensetningen i befolkningen mellom sør-øst og nord. I den syvende delen av Tromsøstudien fant de at prevalensen av tarmbærerskap med ESBL-produserende *E. coli* var 3,3 % blant voksne i en generell, urban befolkning i 2015-2016 (Raffelsberger et al., 2023).

Men vi ser også effektene av økt globalisering. Ett eksempel er reisevirksomhet. Reise til områder med høy forekomst av antibiotikaresistente bakterier kan utgjøre en risiko for å bli bærer, spesielt dersom man reiser til land med høy forekomst, får «reisediaré» (Jørgensen et al., 2014), antibiotikakur eller innlegges på sykehus (Woerther et al., 2013). Bærerskap kan også utgjøre en risiko for husstandsmedlemmene til den reisende da de risikerer å også bli bærere (Woerther et al., 2017). Slik kan antibiotikaresistente bakterier importeres og potensielt spres i samfunnet eller i helseinstitusjoner. I 2022 var det en skarp økning i forekomsten av antibiotikaresistente bakterier med utvidet resistens, såkalte karbapenemaseproduserende bakterier, i stor grad som følge av import fra ukrainske krigsofre innlagt i Norske sykehus (Afset et al., 2023). Dette stiller krav til gode smitteverntiltak i sykehus da disse potensielt kan spres til andre pasienter.

Så hvorfor skal vi fokusere på antibiotikaforbruk i sykehus når vi allikevel også importerer antibiotikaresistens og det forekommer i samfunnet og miljøet for øvrig?

Pasienter på sykehus kan allerede være friske bærere av antibiotikaresistente bakterier ved innleggelse eller utvikle dem som følge av antibiotikabehandling (Mulvey & Simor, 2009). Selv om Norge har retningslinjer for screening av risikogrupper, som for eksempel pasienter som har vært innlagt i helseinstitusjon utenfor Norden siste året (Folkehelseinstituttet, 2015a; Nasjonalt Folkehelseinstitutt og Helsedirektoratet, 2009), ved innleggelse i sykehus, favner ikke disse alle pasienter i risiko for bærerskap (Espenhain et al., 2018).

Pasientene ligger til dels tett, ofte på flersengsstuer, og deler både helsepersonell, miljø og flergangsutstyr. Antibiotikaresistente bakterier kan dermed spres mellom pasienter, utstyr eller miljø via eksempelvis helsepersonells (urene) hender eller (utilstrekkelig rengjort) utstyr eller miljø. Selv om sykehus er pålagt å ha infeksjonskontrollprogram som verner mot

smittespredning (Forskrift om smittevern i helsetjenesten, 2005), finnes det mange eksempler på utbrudd med antibiotikaresistente bakterier i sykehus (Jørgensen et al., 2016; Lyngstad et al., 2023) og trolig er det en underrapportering av disse.

I sykehus mottar mange pasienter antibiotikabehandling som påvirker normalfloraen deres som kan gjøre dem mer mottagelig for å bli bærere. Å senke antibiotikapresset i sykehus, herunder å begrense bruken av bredspektrede antibiotika til kun når det er nødvendig, er ett av mange bidrag i kampen mot å forebygge økning i forekomsten av antibiotikaresistente bakterier.

### 2.2.5 Antibiotikaresistens som folkehelseproblem

Før oppdagelsen av antibiotika døde mennesker av infeksjoner forårsaket av bakterier som nå i stor grad anses som mulig å behandle og forebygge, som lungebetennelse eller infeksjoner i forbindelse med kirurgiske inngrep (European Centre for Disease Prevention and Control, 2022b). Uten virksomme antibiotika vil ikke behandling av bakterieinfeksjoner være mulig og kirurgi vil innebære en høyere risiko for sykdom, komplikasjoner og død enn i dag. (European Centre for Disease Prevention and Control, 2022a). En slik utvikling vil følgelig få store konsekvenser for liv og helse (Helse- og omsorgsdepartementet, 2019).

Antibiotikaresistente bakterier er normalt ikke mer sykdomsfremkallende enn andre bakterier, men infeksjoner forårsaket av disse blir vanskeligere å behandle fordi man har færre virksomme antibiotika å behandle med. Det kan ta lengre tid før man får virksom behandling; som ofte blir dyrere og mer langvarig. I noen tilfeller finnes det ikke antibiotika som virker mot bakterien (såkalt pan-resistens). Dette kan medføre både ubehag, økt sykdom og dødelighet, forlenget liggetid i helseinstitusjon og øke risikoen for komplikasjoner (Folkehelseinstituttet, 2015b).

Det er forsøkt å estimere den globale byrden forårsaket av antibiotikaresistente bakterier. Murray og medarbeidere estimerte at så mange som 1,27 millioner dødsfall var forårsaket av antibiotikaresistens globalt i 2019, mens 4,95 millioner dødsfall var assosiert med antibiotikaresistens (Murray et al., 2022). Denne byrden er ikke likt fordelt. Vestre Sub-Sahara i Afrika hadde høyest forekomst av død forårsaket av antibiotikaresistens (27,3 dødsfall per 100000) mens Australasia hadde den laveste (6,5 dødsfall per 100000) i 2019 (Cassini et al., 2019). Et grovt estimat av Jim O'Neill fra the Review on Antimicrobial Resistance (AMR) anslo at innen 2050 kan så mange som 3,9 millioner dødsfall i Europa

tilskrives resistente mikrober, altså resistens mot antimikrobielle midler også hos andre mikrober enn bakterier. På verdensbasis anslås tilsvarende 10 millioner dødsfall dersom utviklingen og spredningen fortsetter i samme tempo (O'Neill, 2014). O'Neill viser også i sin rapport at grovt anslått kan antimikrobiell resistens koste verdenssamfunnet 100 billioner dollar innen 2050, gitt at resistensutviklingen fortsetter å øke slik den gjør nå. Rapporten peker også på at det er økonomisk lønnsomt å forebygge antibiotikaresistens.

I Europa er anslagsvis over 670000 infeksjoner årlig forårsaket av antibiotikaresistente bakterier og 33000 dødsfall kan knyttes direkte til antibiotikaresistens (European Centre for Disease Prevention and Control & World Health Organization Regional Office for Europe, 2022). Det er anslått at cirka 100 dødsfall skyldtes antibiotikaresistens i Norge i 2020 (Merk et al., 2022).

## 2.3 Arbeidet med å forebygge antibiotikaresistens

### 2.3.1 WHO Global action plan

I 2015 ga Verdens helseorganisasjon ut «Global action plan on antimicrobial resistance» (World Health Organization, 2015). Denne understreker behovet for en «en-helse» tilnærming til utfordringen med antibiotikaresistens globalt og angir fem overordnede innsatsområder for å motvirke spredningen og utviklingen av antibiotikaresistente bakterier. Det overordnede målet er å sikre så lenge som mulig at infeksjoner fortsatt kan behandles med effektive antibiotika som er trygge, brukt på ansvarlig vis og tilgjengelig for de som trenger dem.

Overordnet omfatter den fem innsatsområder:

- Å øke bevisstheten rundt og forståelsen av antibiotikaresistens gjennom effektiv utdanning og kommunikasjon
- Å styrke evidens og kunnskap gjennom forskning og overvåkning
- Å redusere insidensen av infeksjoner ved effektive tiltak som gode sanitærforhold, smitteverntiltak og hygiene
- Å optimalisere bruken av antibiotika til både mennesker og dyr
- Økonomi: Å sikre investeringer i nye medisiner, sikre tilgang til diagnostiske verktøy, vaksiner og andre intervensjoner

Innsatsområdene krever altså involvering av aktører på tvers av sektorer og landegrensener og skisserer tiltak som omfatter både menneske- og veterinærmedisin, landbruk, økonomisektoren og miljøsektoren i tillegg til befolkningen. Den danner et rammeverk for nasjonale handlingsplaner tilpasset lokale forhold.

### 2.3.2 Handlingsplaner og strategidokumenter i Norge

Regjeringens første tiltaksplan for å motvirke antibiotikaresistens ble utarbeidet av myndighetene i Norge i 2000 og hadde som overordnet mål å bevare antibiotika som gode og virksomme legemidler mot infeksjonssykdommer i det 21. århundre (Hareide et al., 1998).

Den inneholdt ikke konkrete mål om antibiotikaforbruk, men vektla viktigheten av å overvåke forekomsten av antibiotikaresistens og antibiotikaforbruk. Tiltaksplanen ble etterfulgt av Nasjonal strategi for forebygging av infeksjoner i helsetjenesten og antibiotikaresistens i 2008. I 2015 la regjeringen frem Nasjonal strategi mot antibiotikaresistens (Helse- og omsorgsdepartementet, 2015b). Strategien vektla de sterke sammenhengene mellom human-, landdyr- og fiskehelse samt miljø og at tiltak må iverksettes på tvers av fagområder i arbeidet mot antibiotikaresistens. Ett av strategiens hovedmål var å redusere den totale bruken av antibiotika og opprettholde ansvarlig antibiotikabruk i alle sektorer og satte konkrete mål for arbeidet mot antibiotikaresistens innen helse: Antibiotikabruken i befolkningen skulle innen 2020 reduseres med 30 % sammenlignet med 2012. For sykehus var målet 30 % reduksjon i bruk av bredspektrede antibiotika. Målet ble forlenget ut 2022 på grunn av pandemien.

Handlingsplan mot antibiotikaresistens i helsetjenesten (Helse- og omsorgsdepartementet, 2015a) konkretiserte tiltakene rettet mot helsetjenesten fra Nasjonal strategi mot antibiotikaresistens. Den anga 6 viktige tiltaksområder:

1. Organisering av arbeidet nasjonalt
2. Tiltak rettet mot den generelle befolkningen
3. Tiltak rettet mot fastleger og legevaktsleger
4. Tiltak rettet mot spesialisthelsetjenesten
5. Tiltak rettet mot kommunale helseinstitusjoner
6. Tiltak rettet mot tannhelsetjenesten

Nasjonalt handlet tiltakene blant annet om å styrke Antibiotikasenteret for primærmedisin (ASP). Fordi 85 prosent av all antibiotikaforskrivning til human bruk skjer i allmennpraksis



(Afset et al., 2023) er tiltak i denne sektoren viktig. I allmennpraksis er høyt volum av antibiotika den største utfordringen (Helse- og omsorgsdepartementet, 2015a), og egne nasjonale faglige retningslinjer for antibiotikabruk i primærhelsetjenesten er ett av de konkrete tiltakene for å sikre riktigere og lavere antibiotikabruk der.

Befolkningen ble også tatt med som et tiltaksområde med blant annet informasjonsarbeid knyttet til antibiotikabruk i befolkningen som et punkt. Hensikten var å senke etterspørselen etter antibiotika og øke kunnskapen om hva hver enkelt kan gjøre for å begrense bruken.

I kommunehelsetjenesten rettet tiltakene seg blant annet mot bruk av antibiotika i forebygging og behandling av urinveisinfeksjoner, samt bedre overvåking av antibiotikabruk.

I tannhelsetjenesten var tiltaket å opprette en faggruppe for antibiotikabruk for å styrke utvikling og implementering av faglige retningslinjer for antibiotikabruk i tannhelsetjenesten. (Helse- og omsorgsdepartementet, 2015a).

Spesialisthelsetjenesten står kun for 7,5 prosent av det totale antibiotikaforbruket til mennesker i Norge (Afset et al., 2023). Allikevel er spesialisthelsetjenesten et viktig tiltaksområde på grunn av det høye forbruket av bredspektrede antibiotika. Det er store forskjeller både i totalforbruk og forbruksprofil mellom sykehus. Andelen foretrukket antibiotika (som grovt tilsvarer kategorien «foretrukne antibiotika» og «standardbehandling» i retningslinjen) varierer mellom 80 % og 54 % i bruken på norske sykehus. Sykehuset jeg har undersøkt har en lavere andel bruk av «foretrukne antibiotika» enn det nasjonale gjennomsnittet i 2022 (Afset et al., 2023). Variasjonen kan ikke alene forklares ved aktivitet, resistensforhold og pasientpopulasjonen i sykehusene og skyldes trolig forskjeller i forskrivningspraksis. Sykehusene må derfor tilstrebe både å redusere det totale forbruket av antibiotika og sikre riktigere bruk. Ett av tiltakene for å få til dette er å ha et aktivt antibiotikastyringsprogram hvor implementering av den nasjonale faglige retningslinjen for bruk av antibiotika i sykehus er et viktig punkt. Dette utdypes mer i avsnittene «Antibiotikastyringsprogram» og «Retningslinjer for antibiotikabruk i sykehus». I Norge er det flere organer som overvåker bruk av antibiotika og forekomst av antibiotikaresistente bakterier for å ha oversikt over situasjonen.

### 2.3.3 Overvåking av antibiotikaforbruk og forekomst av antibiotikaresistente bakterier i Norge

Det totale antibiotikaforbruket i Norge overvåkes via totalomsetningen av legemidler fra legemiddelgrossistene til apotek og sykehus og er tilgjengelige via nettbaserte statistikkbanker (Folkehelseinstituttet, 2015b).

Meldingssystem for smittsomme sykdommer, MSIS, bidrar til å overvåke forekomsten av smittsomme sykdommer i Norge. Både bærertilstand og infeksjoner med utvalgte antibiotikaresistente bakterier er meldepliktige til MSIS (MSIS-forskriften, 2003).

Både antibiotikabruk og forekomsten av antibiotikaresistens overvåkes gjennom Norsk overvåkingssystem for antibiotikaresistens hos mikrober (NORM) og Norsk overvåkingssystem for antibiotikaresistens i mikrober fra fôr, dyr og næringsmidler (NORM-VET). NORM og NORM-VET utgir en årlig rapport sammen. Rapporten inneholder resistensdata og oversikt over antibiotikabruk både til mennesker og dyr. NORM drives i nært samarbeid med de mikrobiologiske laboratoriene i Norske sykehus og er også Norges representant i det europeiske overvåkingssystemet for antibiotikaresistens, EARSS (Folkehelseinstituttet, 2015b).

Antibiotikabruk i sykehus overvåkes også via lovpålagte prevalensundersøkelser i sykehus (Folkehelseinstituttet, 2015b). Disse gjennomføres to ganger årlig og er hjemlet i Forskrift om Norsk overvåkingssystem for antibiotikabruk og helsetjenesteassosierte infeksjoner (NOIS-registerforskriften, 2005) og resultatene publiseres av Folkehelseinstituttet. Sykehus overvåker også eget forbruk eksempelvis gjennom salgstill fra apoteket.

Nasjonalt Senter for Antibiotikabruk i Sykehus (tidligere KAS, nå NSAS) er en annen viktig aktør som ble opprettet i 2011. NSAS' viktigste oppgave er å sette sykehusene i stand til å forbedre bruken av antibiotika (Nasjonal kompetansetjeneste for antibiotikabruk i spesialisthelsetjenesten, 2023). De samarbeider med mange aktører, blant annet FHI, Helsedirektoratet, NORM og WHO for å forbedre antibiotikabruken i sykehus. De publiserer antibiotikaforbruksrapporter for sykehus og rapporterer til Helsedirektoratet.

### 2.3.4 Antibiotikastyringsprogram

Et antibiotikastyringsprogram er en organisasjonsstruktur i helseinstitusjonen som skal begrense seleksjonen av antibiotikaresistente bakterier via optimal antibiotikabehandling.

Mer detaljert innebærer et antibiotikastyringsprogram

- En tydelig ledelsesforankring og ansvarlighet
  - a) Tydelig policy og målsetninger for bruk av antibiotika
  - b) De ansatte kjenner til programmet
  - c) Hver enkelt forskriver ansvarliggjøres
- Overvåking og rapportering av antibiotikaresistens og antibiotikaforbruk
  - a) Forbruk rapporteres til ledelsen regelmessig
  - b) Vurdering av antibiotikabruken i foretaket i en komité/utvalg hvor sykehusledelsen er representert
  - c) Regelmessig rapportering av antibiotikaforbruket til de kliniske avdelingene
  - d) Lett tilgjengelig oversikter over lokale resistensforhold/utvikling som gjøres kjent for forskriverne
- Etablering av antibiotikateam (A-team) som driver forbedringsarbeid rettet mot antibiotikabruk. Teamet bør være tverrfaglig med kompetanse innen smittevern, infeksjonsmedisin, farmasi og mikrobiologi.
  - a) Gjennomgang av antibiotikaforskrivning med tilbakemelding
  - b) Undervisning og opplæring av forskrivere og andre involverte yrkesgrupper involvert i administrasjon av antibiotika samt implementering av den nasjonale retningslinjen for antibiotikabruk
  - c) Indikasjon for antibiotikabehandling og medikamentvalg revurderes etter 2-3 døgn
  - d) Vurdering av restriktive tiltak som eksempelvis automatisk stoppordre eller godkjenningskrav ved utvalgte medikamenter
- Kommunikasjon av resultatet fra mikrobiologiske undersøkelser samt logistikk for disse forbedres.

Det er godt dokumentert at innføring av antibiotikastyringsprogram er gunstig i optimalisering av antibiotikabruk i sykehus (Helse- og omsorgsdepartementet, 2015a).

På sykehuset jeg har gjort min studie ble antibiotikastyringsprogram innført i 2016, men det har vært et aktivt antibiotikautvalg siden 2012. I antibiotikautvalget er både infeksjonsmedisinere, barnelege, smittevernlege, mikrobiolog, farmasøyt, representant fra Legemiddelkomiteen og sykepleier representert. Disse har egne ansvarsområder i antibiotikastyringsprogrammet.

Ved bruk av salgstall fra apoteket har man kunnet hente ut forbrukstall for antibiotika fordelt på avdelinger. Sammenlignet med mange andre sykehus har sykehuset der jeg har gjort min studie samlet sett hatt en lavere reduksjon i forbruket av bredspektrede antibiotika og målet med 30 % reduksjon sammenlignet med 2012 er ikke nådd. Det er naturlig at det er variasjon i antibiotikabruken mellom avdelingene på sykehuset ettersom noen pasienter er mer utsatt for infeksjoner enn andre og på avdelingsnivå er det noen som har nådd målet om 30 % reduksjon.

Konkret har antibiotikautvalget siden 2021 hatt fokus på å bistå antibiotikaansvarlige overleger i å komme i gang med forbedringsarbeid i sine avdelinger. Et viktig verktøy i dette er implementering av retningslinjene for antibiotikabruk i sykehus. Antibiotikautvalget har også møter med/undervisning for leger i spesialisering og jobber med utvikling av et nytt rapporteringssystem som vil gi bedre informasjon om antibiotikaforbruk. Det er et ressurskrevende arbeid som skal gjøres i en stor organisasjon og det kreves kontinuerlig fokus på forbedring og etablering av systemer og rutiner som fasiliterer dette.

I akuttmottaket har tiltakene hovedsakelig vært undervisning rettet mot legene og sykepleierne i å bruke retningslinjen i tillegg til fokus på screeningkriterier og smitteverntiltak i forbindelse med antibiotikaresistente bakterier.

### 2.3.5 Nasjonal faglig retningslinje for antibiotika i sykehus

Nasjonal faglig retningslinje for antibiotika i sykehus anses å legge grunnlaget for og etablere en norm for hva som er faglig forsvarlig behandling. Retningslinjen er ikke rettslig bindende, men har likevel en stor rettslig betydning gjennom kravet helsepersonell har om å behandle i tråd med faglig forsvarlighet (Helsedirektoratet, 2021). Helsedirektoratet er ansvarlig for retningslinjene for antibiotika i sykehus og en utpekt redaksjon med fagpersoner er ansvarlig for innholdet. I tillegg er det tilknyttede fagnettverk med interesserte fagpersoner som kvalitetssikrer og gir innspill til anbefalingene og sikrer forankring i fagmiljøene. Retningslinjene bygger i hovedsak på kunnskapsbaserte retningslinjer eller anbefalinger fra relevante land eller organisasjoner i tillegg til forskningslitteratur, klinisk erfaring og brukererfaringer.

Retningslinjen ble først utgitt i 2013. Fordi kunnskap og resistenssituasjonen endres er det essensielt at den er oppdatert og relevant for dagens situasjon. Retningslinjen er derfor

revidert 2019-2023 (Helsedirektoratet, 2021) og målet er revisjon hvert tredje år. Retningslinjen er tilgjengelig via nettside og en applikasjon, Metodebok (Helsedirektoratet, 2023).

Målet med retningslinjen er å bidra til rasjonell antibiotikabruk ved å gi anbefalinger for behandling av vanlige infeksjonssykdommer som er kunnskapsbaserte. Den skal bidra til reduksjon i antibiotikabruk, spesielt bredspektrede antibiotika, uten at det skal gå på bekostning av pasientsikkerhet eller kvaliteten på behandlingen som gis. Den er derfor et viktig hjelpemiddel i antibiotikastyringsprogrammene på sykehus. Målgruppen er leger i spesialisering (LIS-leger) og andre sykehusleger, men annet helsepersonell benytter også retningslinjen. Sykepleiere trekkes frem som viktige bidragsytere i antibiotikastyringsarbeid (Hansen & Lunde, 2020) blant annet ved å påvirke legers antibiotikaforskrivning.

#### 2.3.5.1 Oppbygning og innhold i retningslinjen

Retningslinjen er organisert i kapitler etter diagnosegrupper og gir føringer for valg av antibiotika, dosering og behandlingsslengde ved aktuelle bakterielle infeksjonssykdommer, soppinfeksjoner og utvalgte livstruende parasittære sykdommer. Hver diagnosegruppe er delt opp i undergrupper som refererer til mistenkt agens, opphav og alvorlighetsgrad.

For hver undergruppe angir retningslinjen et «førstevalg» for antibiotikabehandling; «standardbehandling» i tillegg til «behandlingsalternativer» til bruk dersom det er kontraindikasjon eller andre hensyn som taler mot å gi standardbehandling.

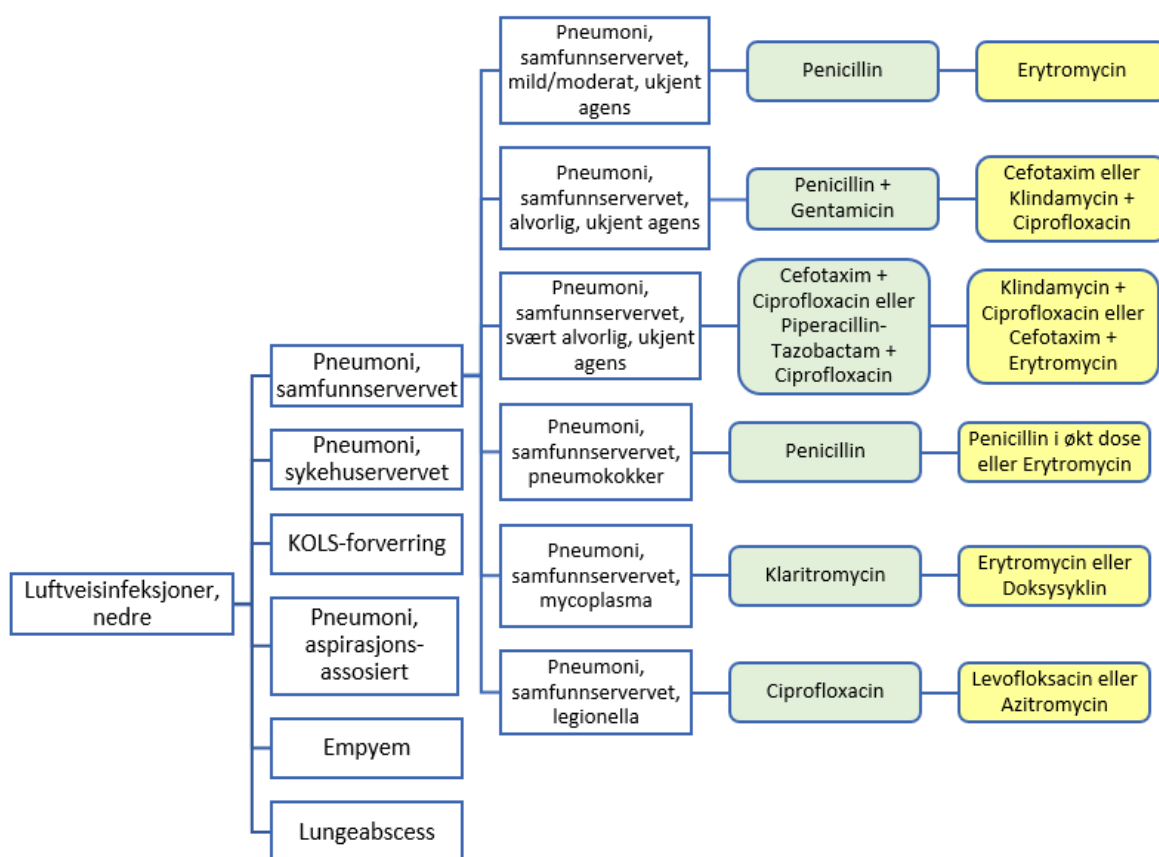
Kontraindikasjoner kan for eksempel være penicillinallergi, graviditet eller redusert nyrefunksjon. Dersom det er høy risiko for infeksjon med antibiotikaresistente bakterier er det også god grunn til å avstå fra «standardbehandling» og velge «behandlingsalternativ».

Retningslinjen gir også informasjon om hvordan alvorlighetsgrad kan vurderes, blant annet ved bruk av relevante skåringsverktøy som supplement til den kliniske evalueringen. I tillegg inneholder retningslinjen praktisk informasjon og begrunnelse for antibiotikavalg som beslutningsstøtte for legen.

Retningslinjen balanserer risikoen for resistensutvikling mot hensynet til hver pasient. «Standardbehandlingen» baserer seg på antibiotikatyper som i kunnskapsgrunnlaget anses som virksomme mot den aktuelle tilstanden og er i stor grad smalspektrede. Imidlertid avgjør alvorlighetsgraden også antibiotikatype som anbefales. Mer alvorlig sykdom rettferdiggjør

bruk av antibiotika tilhørende gruppen bredspektrede/resistensdrivende antibiotika som «standardbehandling».

Under vises et eksempel fra retningslinjen (figur 1), ved utdrag fra kapittelet «Luftveisinfeksjoner, nedre» med undergruppen «Pneumoni, samfunnservet» og alle dens undergrupper. Kun undergrupper for «Pneumoni, samfunnservet» er vist i eksemplet av plasshensyn. Den grønne kolonnen viser «standardbehandling» for respektive diagnose-undergruppe, mens den siste, gule kolonnen viser «behandlingsalternativer». Noen diagnosegrupper har flere «behandlingsalternativer» tilpasset hensynet som må tas, for eksempel antibiotikaresistente bakterier eller nyrefunksjon.



**Figur 1.** Forenklet utdrag fra kapittelet «Luftveisinfeksjoner, nedre» fra nasjonal retningslinje for antibiotika i sykehus (Helsedirektoratet, 2013). Merk at kun undergrupper for «Pneumoni, samfunnservet» er illustrert. Grønn og gul kolonne viser henholdsvis «standardbehandling» og «behandlingsalternativer» uten informasjon om dosering.

I praksis vurderer forskriver hvilken diagnose og diagnose-undergruppe pasienten tilhører ved klinisk undersøkelse, helhetlig vurdering av pasientens tilstand og sykdommens

alvorlighetsgrad. Dersom ingen hensyn taler imot å velge «standardbehandling», bør denne velges. Ved kontraindikasjon eller andre hensyn foreligger, velges et «behandlingsalternativ».

Det er helt essensielt at det skal være trygt å følge retningslinjene. En norsk studie viste at for pasienter som tilhørte lunge-, infeksjons- og gastromedisin var 30-dagers dødelighet og varighet av sykehusopphold lavere i gruppen pasienter som fikk antibiotikabehandling i samsvar med retningslinjen (Wathne et al., 2019). Handlingsplanens mål om reduksjon i antibiotikabruk, spesielt bredspektrede antibiotika, må ikke gå på bekostning av pasientsikkerheten og pasientene skal ikke «underbehandles» med for smalspektrede antibiotika for å nå målet. Det er derfor viktig å vite i hvilke tilfeller bredspektret behandling bør gis og ikke gis. En annen norsk studie gjort på pasienter med blodbaneinfeksjoner fant at det å motta antibiotikabehandling i samsvar med retningslinjene var assosiert med at behandlingen faktisk var effektiv mot bakterien(e) infeksjonen var forårsaket av i 85,8 % av tilfellene. Tilsvarende tall for gruppen som mottok behandling som ikke samsvarte med retningslinjene var 73,7 % (Grøv et al., 2022). Dette illustrerte lav grad av underbehandling av pasientgruppen.

#### 2.3.5.2 Skåringsverktøy i vurdering av alvorlighetsgrad og behandlingsnivå

Som støtte i vurdering av sykdommens alvorlighetsgrad finnes det skåringsverktøy som skårer objektive mål for organsystemer, som blodtrykk, respirasjonsfrekvens og bevissthetsgrad for å vurdere grad av påvirkning av livsviktige funksjoner. Det finnes mange varianter av disse verktøyene, som **Quick Sepsis Related Organ Failure Assessment (qSOFA)** (Seymour et al., 2016)/**Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)** (Norsk legemiddelhåndbok, 2023), **CRB65** som skårer bevissthet (**C**onfusion), respirasjonsfrekvens (**R**), blodtrykk (**B**) og alder over **65 år** (Bauer et al., 2006) og **National Early Warning Score (NEWS)** (Nordseth, 2023). I disse gis det poeng for hver av observasjonene som er under/over gitte grenseverdier som samlet gir en skår. I retningslinjen er forskjellige skåringsverktøy innlemmet i vurdering av alvorlighetsgrad for diagnosegruppene der er aktuelt. Disse inkluderer foreslåtte grenseverdier for når infeksjonen regnes som mild/moderat eller alvorlig/svært alvorlig. Skåringsverktøyene skal ikke benyttes alene, men supplerer den kliniske vurderingen av pasienten. De fleste retningslinjer for pneumonibehandling internasjonalt anbefaler bruk av validerte skåringsverktøy for å vurdere behandlingsnivå og alvorlighetsgrad, men de er ikke validert for bruk i valg av antibiotika og tenderer til å overestimere alvorlighetsgraden av

samfunnservivet pneumoni (Helsedirektoratet, 2021). CRB65 nevnes i retningslinjen i forbindelse med nedre luftveisinfeksjoner, og der er det gjort en pragmatisk inndeling tilpasset styring av antibiotikavalg.

### 2.3.6 Antibiotikaforskrivning i akuttmottaket

Jeg har valgt å undersøke antibiotikaforskrivningen i akuttmottaket da antibiotikabehandling ofte initieres her. En norsk studie viste at over 83 % av antibiotikabehandlingen i sykehus ble initiert i akuttmottaket (Wathne et al., 2020). En engelsk studie som undersøkte faktorer som påvirket beslutninger om antibiotikabehandling fant at leger viste tilbakeholdenhet i å endre antibiotikabehandlingen som ble iverksatt i akuttmottaket (Charani et al., 2019). Dette er også vist i Norge (Waagsbø et al., 2022) til tross for at organiseringen av sykehusene er annerledes oppbygget enn i England. Dette illustrerer viktigheten av riktig behandling allerede i akuttmottaket.

## 3 Metode og materiale

I dette kapittelet vil jeg først redegjøre for etiske aspekter ved oppgaven min. Så vil jeg beskrive min metode, utvalget og materialet mitt og utdype relevante variabler.

### 3.1 Etikk

Studiet er av definert som et internt kvalitetsforbedringsprosjekt for å kvalitetssikre at antibiotikabehandlingen i sykehuset er i tråd med nasjonale retningslinjer. Resultatet skal brukes i forbedringsarbeid. Personvernombudet for forskning og kvalitetssikring på sykehuset har gitt tilrådning til prosjektet. Videre har Personvernombudet vurdert at databehandlingen faller inn under Helsepersonellovens §26. Etter Helsepersonelloven §26 kan man bruke journalopplysninger uten samtykke dersom det er nødvendig. Nærmere bestemt sier §26 at «Den som yter helsehjelp, kan gi opplysninger til virksomhetens ledelse når dette er nødvendig for å kunne gi helsehjelp, eller for internkontroll og kvalitetssikring av tjenesten. Opplysningene så langt det er mulig skal være uten individualiserende kjennetegn» (Helsepersonelloven, 1999b).



Studiet er en del av et tidligere prosjekt på sykehuset og det er innvilget fornyet godkjenning av nytt delprosjekt 13. september 2022.

Mine data var ikke anonyme, da pasientene måtte identifiseres for å hente opplysninger fra journal. For å ivareta personvern ble alt arbeid med materialet gjort og lagret i en adgangsstyrt elektronisk mappe på adgangsstyrt prosjektområde på en forskningsserver på sikker sone. En koblingsnøkkel som kobler aidentifiserte data (indirekte identifiserbare helseopplysninger) med personopplysningene ble lagret i en separat tilgangsstyrt mappe på prosjektområde på forskningsserver på sikker sone etter krav fra Personvernombudet. Når datainnsamlingen og kvalitetssikring av dataene var ferdigstilt ble de aktuelle variablene eksportert til Excel uten Pasient ID slik at de kunne bearbeides anonymt. I godkjenningen er sletting/anonymisering av personopplysninger satt til 01.01.2028.

## 3.2 Metode

For å svare på problemstillingen og forskningsspørsmålene mine har jeg gjort en kvantitativ retrospektiv tvernsnittstudie. Jeg har innhentet data om antibiotikaforskrivninger fra journalsystemet på sykehuset og lagt de i et tilpasset Access-skjema.

### 3.2.1 Utvalg

Min studie ble gjort på et av Norges største akutt sykehus. I 2022 hadde sykehuset over 74000 innleggelser i somatiske avdelinger og 76,3 % av disse var akutte (Akershus universitetssykehus, 2022). Mine data ble samlet inn fra pasienter innlagt i sykehusets akutt mottak tirsdager i perioden 5. april 2022 til og med 24. mai 2022 inntil 100 var samlet. Tilsvarende datainnsamling er gjort to ganger tidligere, i 2015 og 2017, med til sammen 300 pasienter. Jeg har valgt samme antall pasienter per år, ukedag og sesong for mest mulig likhet med tidligere datainnsamlinger både av praktiske årsaker og oppgavens omfang i tillegg til eventuell sammenligning i fremtidige prosjekter.

### 3.2.2 Inklusjon og eksklusjon

Alle pasienter >18 år tilhørende en medisinsk spesialitet eller onkologi som var innlagt i akuttmottaket tirsdager i aktuelle periode og hvor antibiotikabehandling ble iverksatt eller planlagt iverksatt der ble inkludert.

Pasienter som initialt ble vurdert som medisinske eller onkologiske, men etter undersøkelse ble vurdert å tilhøre annet fagområde (eksempelvis kirurgi) ble ekskludert. Pasienter hvor antibiotikabehandling var iverksatt prehospitalt og forble uendret ved innleggelse ble også ekskludert. I noen tilfeller endres antibiotikabehandlingen allerede i akuttmottaket, men i denne datainnsamlingen er kun første vurdering/behandling inkludert.

### 3.2.3 Uthenting av behandlingsdata via applikasjon

Pasienter som fikk antibiotikabehandling i akuttmottaket ble identifisert via en lokal, tilgangsstyrt applikasjon utviklet av Analyseavdelingen på sykehuset; «Antibiotika app». Antibiotika app'en viser pasienter som har fått antibiotika per dato og medisinsk spesialitet via en avdelingskode. Den henter data fra sykehusets elektroniske legemiddelkurve, Metavision. Applikasjonen inneholder fødsels- og personnummer slik at pasientene kan søkes opp i pasientjournalssystemene DIPS og Metavision i etterkant for vurdering av inklusjon/eksklusjon og uthenting av informasjon om diagnose, alder, tidligere sykdommer, kjønn og antibiotikaforordning.

### 3.2.4 Skjema i Accessdatabase

I 2015 utviklet Smittevernseksjonen et elektronisk skjema i en Accessdatabase for å samle inn data om antibiotikaforskrivningspraksisen på sykehuset. Formålet var å få detaljerte data om forskrivningspraksisen og kunne benytte dataene i kvalitetsforbedringsarbeid.

Skjemaet er tidligere brukt i forbindelse med to datainnsamlinger på henholdsvis 100 og 200 pasienter fra 2015, 2016 og 2017 slik at databasen nå inneholder totalt 400 pasienter inkludert mine 100 pasienter fra 2022. Min oppgave omhandler kun egne innsamlede data.

Jeg fylte ut ett skjema per pasient i datainnsamlingen. Skjema ble fylt ut manuelt med variabler fra DIPS og Metavision og lagret i Accessdatabasen.

Under følger definisjoner og utdypning av variablene inkludert i min oppgave.

### 3.2.4.1 Utdyping og definisjon av variablene i Access-skjema

#### **Diagnose ved innleggelse – diagnosegruppe**

Diagnose ved innleggelse refererer til hvilken infeksjonsdiagnose legen har dokumentert i innkomstjournalen og lagt til grunn for valg av antibiotikabehandling. I Access-skjemaet er diagnosegruppene inndelt og navngitt likt som i den nasjonale retningslinjen for bruk av antibiotika i sykehus slik den var inndelt da skjemaet ble opprettet i 2015. Den gamle retningslinjen finnes dessverre ikke i elektronisk versjon og diagnosegruppene er revidert senere, men av hensyn til sammenlignbarhet med tidligere innsamlede data var det hensiktsmessig å bruke samme kategorier. De overordnede diagnosegruppene, som «nedre luftveisinfeksjon» og «øvre urinveisinfeksjon» er lik som i den gamle retningslinjen. I de tilfeller der flere diagnoser var nevnt i innkomstjournal, ble diagnosen som var nevnt tydeligst eller sannsynliggjort gjennom tekst i innkomstjournal valgt. Infeksjonsdiagnose kan i en del tilfeller være komplisert å tolke, så min tolkning ble diskutert og kvalitetssikret av en mikrobiolog som også er spesialist i indremedisin, før endelig beslutning.

Alvorlighetsgrad av infeksjon, altså hvor kritisk syk en pasient er, er en del av diagnoseundergruppene i retningslinjene, for eksempel «samfunnservivet pneumoni, **mild/moderat**, ukjent agens», som vist i figur 1, side 16. Alvorlighetsgraden (mild/moderat, alvorlig eller svært alvorlig) påvirker valg av antibiotika. En svært alvorlig syk pasient har høy sannsynlighet for død etter kort tid, og da løper man høy risiko dersom man behandler for smalt. Hos en mindre alvorlig syk pasient løper man mindre risiko ved å behandle smalspektret og dermed kanskje ikke dreper eventuelle resistente bakterier som forårsaker infeksjonen. Dette tar behandlingsretningslinjen høyde for, og dermed måtte skåringsparametre for alvorlighet også inngå i min vurdering av om behandlingsretningslinjene var fulgt. For eksempel ble derfor CRB65 og skår fra eventuelt andre skåringsverktøy inkludert i vurderingen av om korrekt antibiotika ble valgt. Skåringsverktøy er ikke alltid dokumentert i journal, men objektive mål som blodtrykk og respirasjonsfrekvens og beskrivelse av pasientens allmenntilstand gjorde tolkning av alvorlighetsgraden mulig.

Ved videre bearbeiding av data ble flere infeksjonsdiagnoser gruppert sammen i følgende diagnosegrupper: Sepsis, inkludert intravaskulær infeksjon, nedre luftveisinfeksjon inkludert

KOLS, urinveisinfeksjon øvre, hud/bløtdelsinfeksjon inkludert kroniske sår, infeksjon ukjent fokus samt øvrige.

### **Antibiotikatype**

Antibiotikatype refererer til hvilke(n) antibiotikatype(r) som ble gitt som første forordning ved pasientens innleggelse. Antibiotika ble registrert som antibiotikatype (med alle tilhørende antibiotikanavn) og ATC-kode i spørreskjema. ATC (Anatomical, Therapeutic Chemical) er et klassifikasjonssystem for legemidler som benyttes internasjonalt (Store medisinske leksikon, 2020). ATC-koden refererer til virkestoffet i antibiotikaen. Slik sikres det at selv om navnet på antibiotikaene varierer mellom forskjellige produsenter, registreres de som samme antibiotikatype når de har samme ATC-kode. I Access-skjemaet autogenereres riktig ATC-kode når antibiotikatype velges i rullegardinlisten. I videre behandling av data eksporterte jeg kun antibiotikatype (med alle tilhørende antibiotikanavn), kodet med tall.

Kombinasjonsbehandling med flere forskjellige antibiotikatyper er vanlig ved flere infeksjonsdiagnoser som krever sykehusinnleggelse. Det er også standardisert i retningslinjen. For å vurdere forskrivningen av kombinasjonsbehandling som én forskrivning, opprettet jeg egne koder for disse da dette ikke var en mulighet i eksisterende Access-skjema.

### **Vurdering av samsvar med retningslinje for antibiotika i sykehus**

Denne variabelen innebar en samlet vurdering og tolkning av informasjonen i innkomstjournalen. Den refererer til hvorvidt antibiotikabehandlingen som ble gitt samsvarte med anbefalingene i retningslinjen for antibiotika i sykehus sett i lys av diagnose og alvorlighetsgrad ved innleggelse.

Navnet på utfallsvariablene var etablert i Access-skjemaet fra tidligere og jeg valgte å bruke disse videre, selv om ikke alle betegnelsene samsvarte fullstendig med hva jeg har vurdert. Utfallsvariablene ble utarbeidet ved hjelp av kriterier fra internasjonale publikasjoner for å evaluere kvaliteten på antibiotikaforskrivning (Gyssens, 2001).

Mulige utfall var:

- Dekkende, korrekt dose og varighet

Denne ble valgt når valg av antibiotika samsvarte med førstevalget; «standardbehandling» i retningslinjen. Denne ble også valgt dersom antibiotikavalget er nevnt som alternativ i retningslinjen; «behandlingsalternativ» og det var indikasjon for å avstå fra førstevalget. Jeg tok kun stilling til dose; ikke varighet av behandlingen.

- Dekkende, for lav dose

Denne ble valgt når antibiotikavalget samsvarte med førstevalget i retningslinjen, men dosen var for lav.

- Dekkende, unødvendig bredspektret

Denne ble valgt når antibiotikavalget ikke var i samsvar med førstevalget i retningslinjen; «standardbehandling» men var nevnt som alternativ; «behandlingsalternativ» og var unødvendig bredspektret

- Ubegrunnet avvik

Denne ble valgt når antibiotikavalg omfattet andre feil enn beskrevet over

- Avvik begrunnet

Denne ble valgt når man avsto fra førstevalg; «standardbehandling» men begrunnet avviket.

- Ikke dekkende

Denne ble valgt når antibiotikavalget avvek fra både førstevalg; «standardbehandling» og alternativer, «behandlingsalternativer» i retningslinjen uten at indikasjon for avvik kom frem.

- Ikke mulig å vurdere

Denne ble valgt når det på bakgrunn av opplysninger i journal ikke var mulig å tolke antibiotikavalget.

Fordi disse vurderingene innebar tolkning og en samlet vurdering av opplysningene i pasientens journal ble også disse diskutert med og kvalitetssikret av en mikrobiolog som også er spesialist i indremedisin før endelig beslutning. I videre behandling av utfallsvariablene ble disse samlet i tre kategorier etter grad av samsvar med retningslinjen (figur 2). Fordi jeg primært ønsket å vurdere antibiotikatype, ble eventuelle forskrivninger som ble vurdert som «Dekkende, for lav dose» inkludert i kategorien for «I samsvar med retningslinje for antibiotika i sykehus».



**Figur 2.** Kategorier for vurdering av samsvar med retningslinjen. Farget kolonne til venstre er navn på ny kategori; med inkluderte underkategorier i høyre kolonne

I kjikvadrat-testene mine ble forskrivning dikotomisert i «i samsvar» og «ikke i samsvar», hvor variabelen «i samsvar» tilsvarte forskrivninger som var i samsvar med retningslinjen, tilsvarende grønn kategori i figur 2, mens «ikke i samsvar» inkluderte både forskrivninger ikke i samsvar grunnet unødvendig bredspektret og andre feil, tilsvarende gul og rød kategori i figur 2.

### Charlson score

I 1987 ble Charlson Comorbidity Index utviklet som en metode for å måle komorbiditet og estimere overlevelse basert på disse (Charlson et al., 1987). Den har senere blitt testet og validert for mange forskjellige pasientgrupper. Charlson Comorbidity Index venter forskjellige sykdommer/tilstander med poeng ut i fra alvorlighet: ett poeng for hjerteinfarkt, hjertesvikt, karsykdom, cerebrovaskulær sykdom, demens, KOLS, bindevessykdom, magesår, mild leversykdom og ukomplisert diabetes. Diabetes med komplikasjoner, tumorsykdom, hemiplegi, moderat til alvorlig nyresvikt, leukemi og lymfom gir to poeng. Moderat til alvorlig leversykdom gir tre poeng og tumorsykdom med spredning og AIDS gir seks poeng (Frenkel et al., 2014). Summen av disse utgjør Charlson score.

I min oppgave valgte jeg å bruke en modifisert versjon av Charlson score som i tillegg vektet alder; aldersjustert Charlson score. Den gir ett poeng for hvert tiår >50 år, hvor alder >70 år gir 3 poeng. Jeg valgte denne versjonen først og fremst fordi den ble brukt i ett av de tidligere prosjektene. I praksis brukte jeg en nettbasert kalkulator, MD+CALC, Charlson Comorbidity Index (Charlson, 2023).

Innkostjournaler på sykehuset skrives i stor grad etter en mal hvor ett av punktene er «tidligere sykdommer». Aldersjustert Charlson score ble beregnet ut i fra opplysninger om komorbiditet først og fremst i dette punktet men også dersom opplysninger om eksisterende komorbiditeter var dokumentert i epikrisen. Den endelige scoren ble så fylt ut i Access-skjemaet. I kjikvadrat-testen benyttet jeg dikotome variabler for aldersjustert Charlson score; 0-4 og 5-13.

## **Alder**

Pasientens alder ble beregnet ved hjelp av excel med formelen «dato for innleggelse» minus «fødselsdato». Variabelen alder i ble i kjikvadrat-testen dikotomisert i over og under 65 år, basert på hva offentlige helsemyndigheter ofte bruker som definisjon på når man er «eldre» (Strand et al., 2023).

## 3.3 Analyse

Filene med variabler ble eksportert til Microsoft Excel 2013 fra databasen før import i SPSS. I analysen av datamaterialet mitt ble IBM SPSS Statistics, versjon 29.0.0.0 (241) benyttet. Resultatene presenteres ved hjelp av deskriptive analyser, inkludert krysstabellanalyser. Kjikvadrat-test ble benyttet for å undersøke sammenhenger mellom aldersjustert Charlson score og alder alene mot samsvar med retningslinjen. Denne testen egner seg til å teste om sammenhengen mellom to kategoriske variabler er signifikant. Nullhypotesen sier at det ikke er noen sammenheng. Ved å beregne forventet verdi kan man beregne avstanden mellom det faktisk observerte og forventet verdi (Lydersen et al., 2019). Denne tilnærmingen bør bare benyttes dersom forventet verdi er over 5, hvilket var tilfellet i min analyse.

## 4 Resultater

I dette kapittelet vil jeg presentere resultatene fra mine analyser. Kapittelet er organisert slik at resultatene fra hvert forskningsspørsmål er presentert i eget underkapittel. I første underkapittel presenteres pasientkarakteristikker fra utvalget mitt i tillegg til svar på første forskningsspørsmål.

### 4.1 Pasientkarakteristikker og samsvar med retningslinje for antibiotika i sykehus

Av de 100 antibiotikaforskrivningene som ble undersøkt var det en noe høyere andel menn (60 %) enn kvinner (tabell 1). Alder strakk seg fra 24 til 96 år med en median på 72,5. Alder  $\geq 65$  år utgjorde 70 % av pasientene, mens 28 % av pasientene var  $\geq 80$  år. Pasientene hadde en aldersjustert Charlson score  $\geq 3$  i 80 % av tilfellene. Den største diagnosegruppen var nedre luftveisinfeksjoner, inkludert KOLS, med 48 % av innleggelsene. Denne gruppen inkluderte 41 tilfeller med samfunnservert pneumoni og 4 med KOLS-forverring. Sepsis inkludert intravaskulære infeksjoner utgjorde den nest største diagnosegruppen med 20 %, mens øvre urinveisinfeksjoner (12 %) var den tredje hyppigste diagnosegruppen. Cefotaxim var den hyppigste brukte antibiotikatypen med 35 % av forskrivningene; 40 % når kombinasjonsterapi inkluderes. Det nest hyppigste forskrevne antibiotikum var penicillin monoterapi med 20 %; og 35 % når kombinasjonsterapi inkluderes. Ingen av forskrivningene omfattet antibiotikatyper som regnes som «svært bredspektrede/resistensdrivende».

Av antibiotikaforskrivningene ble 61 % vurdert å være i samsvar med retningslinjen, mens 36 % ikke var i samsvar. Av alle forskrivningene var det 3 % som ikke kunne vurderes. Den vanligste årsaken til at forskrivningen ikke var i samsvar med retningslinjen var at den var unødvendig bredspektret (29 % av alle forskrivningene). Jeg fant at 7 % av forskrivningene ikke var i samsvar med retningslinjen grunnet andre feil enn for bredspektret behandling. Av disse var det ingen som ikke var i samsvar grunnet for smalspektret behandling.



**Tabell 1.** Presentasjon av karakteristikk ved studiepopulasjonen og vurdering av antibiotikaforskrivningenes samsvar med retningslinje for antibiotika i sykehus.

Pasientkarakteristikk	Studiepopulasjon (N= 100)
Alder, år	(range 24-96), median 72,5
<b>Kjønn</b>	<b>Antall</b>
Kvinner	40
Menn	60
<b>Charlson comorbidity index, aldersjustert</b>	<b>Antall</b>
0-2	20
3-5	51
>5	29
<b>Diagnose ved innleggelse</b>	<b>Antall</b>
Nedre luftveisinfeksjon, inkl KOLS	48
Sepsis inkl intravaskulære infeksjoner	20
Urinveisinfeksjon, øvre	12
Øvrige <sup>1</sup>	8
Hud/bløtdelsinfeksjon, inkl kroniske sår	6
Infeksjon ukjent fokus	6
<b>Antibiotikatyper/kombinasjoner</b>	<b>Antall</b>
Cefotaxim	35
Cefotaxim i kombinasjon <sup>2</sup>	5
Penicillin monoterapi	20
Penicillin i kombinasjon <sup>3</sup>	15
Piperazillin/Tazobactam	7
Gentamicin monoterapi	3
Gentamicin i kombinasjon med andre midler enn Penicillin <sup>4</sup>	7
Øvrige <sup>5</sup>	8
<b>Vurdering ifht samsvar med retningslinje for antibiotika i sykehus</b>	<b>Antall</b>
I samsvar med retningslinje	61
Ikke i samsvar (unødvendig bredspektret)	29
Ikke i samsvar (andre feil)	7
Ikke mulig å vurdere	3

<sup>1</sup> Inkluderer nedre urinveisinfeksjon, infeksjoner i abdomen og infeksjoner i sentralnervesystemet.

<sup>2</sup> Inkluderer kombinasjon med Ampicillin (2), Ciprofloxacin (1), Klindamycin (1), Metronidazol (1)

<sup>3</sup> Inkluderer Gentamicin i alle 15 tilfellene, hvorav Ciprofloxacin (1) og Metronidazol (1) er inkludert i tillegg.

<sup>4</sup> Inkluderer kombinasjon med Ampicillin (6), hvorav Metronidazol (2) er inkludert i tillegg, samt kombinasjon med Kloksacillin og Klindamycin (1)

<sup>5</sup> Klindamycin monoterapi (1), Kloksacillin monoterapi (4), Pivmecillinam (2), Amoksisillin + klavulansyre (1)

#### 4.2 For hvilke pasientgrupper avviker antibiotikaforskrivningen hyppigst fra retningslinjen?

Tabell 2 viser etterlevelse av retningslinjen for antibiotika i sykehus fordelt på alle diagnosegruppene og aldersjustert Charlson score. Forskrivning av antibiotika som ikke samsvarte med retningslinjen var hyppigst i diagnosegruppen «sepsis inkludert intravaskulære infeksjoner», med 35 % og 15 % henholdsvis for kategoriene «ikke i samsvar (unødvendig bredspektret)» og «ikke i samsvar (andre feil)». For diagnosegruppen «nedre luftveisinfeksjon inkl. KOLS» var andelen henholdsvis 30 % og 4 % for samme kategorier, mens tilsvarende tall for «urinveisinfeksjon, nedre» var 33 % og 0 %. «Infeksjon ukjent fokus» var en mindre diagnosegruppe, hvor 3 (50 %) av forskrivningene ikke var mulig å vurdere.

For aldersjustert Charlson score var det små forskjeller i lav/høy score og hvorvidt forskrivningen etterlevde eller avvek fra retningslinjene i form av unødvendig bredspektret behandling (tabell 2). En kjikvadrat-test indikerte ingen signifikant sammenheng mellom aldersjustert Charlson score eller alder alene mot samsvar/ikke samsvar med retningslinjen.

**Tabell 2.** Diagnosegruppe og aldersjustert Charlson score fordelt på etterlevelse av retningslinje for antibiotika i sykehus.

<b>Diagnosegruppe og aldersjustert Charlson score fordelt på vurdering i forhold til retningslinje for antibiotika i sykehus (N=100)</b>				
Diagnosegruppe (antall)	I samsvar med retningslinje	Ikke i samsvar (unødvendig bredspektret)	Ikke i samsvar (andre feil)	Ikke mulig å vurdere
	Antall, (prosent)	Antall, (prosent)	Antall, (prosent)	Antall, (prosent)
Sepsis inkl intravaskulære infeksjoner (20)	10 (50)	7 (35)	3 (15)	0
Nedre luftveisinfeksjon, inkl KOLS (48)	32 (67)	14 (30)	2 (4)	0
Urinveisinfeksjon, øvre (12)	8 (67)	4 (33)	0 (0)	0
Hud/bløtdelsinfeksjon, inkl kroniske sår (6)	4 (67)	1 (17)	1 (17)	0
Infeksjon ukjent fokus (6)	1 (17)	2 (33)	0 (0)	3 (50)
Øvrige (8)	6 (75)	1 (13)	1 (13)	0
Aldersjustert Charlson score (antall)				

0-2 (20)	13 (65)	6 (30)	0 (0)	1 (5)
3-5 (51)	31 (61)	14 (27)	5 (10)	1 (2)
>5 (29)	17 (59)	9 (31)	2 (7)	1 (3)

#### **4.3 Hvilken type antibiotika forskrives hyppigst når retningslinjen ikke etterleves?**

De tre største gruppene antibiotika som ble gitt var cefotaxim, penicillin og penicillin i kombinasjon med gentamicin (tabell 1).

Penicillin ble forskrevet som monoterapi i 20 tilfeller, hvorav alle var i samsvar med retningslinjen (100 %). I kombinasjon med andre midler var penicillin i samsvar med retningslinjen i 10 tilfeller (67 %). Penicillin i kombinasjon ble vurdert som «ikke i samsvar (unødvendig bredspektret)» i 3 tilfeller (tabell 3).

40 forskrivninger inkluderte middelet cefotaxim, hvorav 35 forskrivninger var monoterapi og 5 var i kombinasjon med andre midler. Cefotaxim i monoterapi og kombinasjonsterapi ble vurdert å være i samsvar med retningslinjen i 14 (35 %) av tilfellene. Middelet ble imidlertid vurdert som «ikke i samsvar (unødvendig bredspektret)» i 21 (53 %) av tilfellene og «ikke i samsvar (andre feil)» i 3 (8 %) tilfeller. Tabell 3 viser alle antibiotikatyper og kombinasjonene som ble forskrevet fordelt på vurdering av samsvar med retningslinje for antibiotika i sykehus.

**Tabell 3.** Forskrevne antibiotikatyper/kombinasjoner fordelt på vurdering av samsvar med retningslinje for antibiotika i sykehus.

<b>Antibiotikatype/kombinasjon fordelt på samsvar med retningslinje for antibiotika i sykehus</b>					
	Vurdering ifht retningslinjene				
Antibiotika	I samsvar med retningslinje	Ikke i samsvar med retningslinje (unødvendig bredspektret)	Ikke i samsvar med retningslinje (andre feil)	Ikke mulig å vurdere	Total
	Antall	Antall	Antall	Antall	Antall
Cefotaxim	11	19	3	2	35
Cefotaxim i kombinasjon <sup>1</sup>	3	2	0	0	5
Penicillin	20	0	0	0	20
Penicillin i kombinasjon <sup>2</sup>	10	3	1	1	15
Piperacillin/Tazobactam	2	4	1	0	7
Gentamicin	3	0	0	0	3
Gentamicin i kombinasjon med andre midler enn Penicillin <sup>3</sup>	6	0	1	0	7
Øvrige <sup>4</sup>	6	1	1	0	8
<b>Total</b>	<b>61</b>	<b>29</b>	<b>7</b>	<b>3</b>	<b>100</b>

<sup>1</sup> Inkluderer kombinasjon med Ampicillin (2), Ciprofloxacin (1), Klindamycin (1), Metronidazol (1)

<sup>2</sup> Inkluderer Gentamicin i alle 15 tilfellene, hvorav Ciprofloxacin (1) og Metronidazol (1) er inkludert i tillegg.

<sup>3</sup> Inkluderer kombinasjon med Ampicillin (6), hvorav Metronidazol (2) er inkludert i tillegg, samt kombinasjon med Kloksacillin og Klindamycin (1)

<sup>4</sup> Inkluderer Klindamycin monoterapi (1), Kloksacillin monoterapi (4), Pivmecillinam (2), Amoksicillin + klavulansyre (1)

## 5 Diskusjon

Dette kapittelet er delt opp i tre underkapitler. Første underkapittel inneholder en kort oppsummering av mine funn, før jeg presenterer lignende studier og drøfter hvordan mine

funn kan forklares i lys av annen forskning. Neste underkapittel omhandler betraktninger rundt min metode og analyse hvor jeg belyser styrker og svakheter. Siste underkapittel omhandler implikasjoner for videre undersøkelser og praksis.

## 5.1 Kort oppsummering av funn

Jeg fant at 61 % av antibiotikaforskrivningene var i samsvar med retningslinjen.

Forskrivninger som ikke var i samsvar med retningslinjen grunnet for bredt spektrum utgjorde 29 %, mens manglende samsvar grunnet andre feil utgjorde 7 %. Av alle forskrivningene var det 3 % som ikke kunne vurderes. Jeg fant ingen signifikant sammenheng mellom manglende samsvar med retningslinjen og alder eller aldersjustert Charlson score. Manglende samsvar med retningslinjen var hyppigst i diagnosegruppene sepsis inkludert intravaskulære infeksjoner, nedre luftveisinfeksjoner inkludert KOLS-forverring og øvre urinveisinfeksjoner. Cefotaxim var antibiotikatyphen som hyppigst ble forskrevet når det var manglende samsvar med retningslinjen. Ingen antibiotikatyper klassifisert som svært bredspektrede/resistensdrivende ble forskrevet i denne studien.

## 5.2 Lignende studier og funn

Den tidligere studien fra samme sykehus i perioden 2015-2017 viste at 20 % av antibiotikaforskrivningene i Akuttmottaket ikke var i samsvar med retningslinjen (Øverås, 2018). Nasjonalt er det publisert et begrenset antall studier, men en studie fra tre sykehus på Vestlandet inkluderte pasienter fra lungemedisin, infeksjonsmedisin og gastromedisin i 2014 og fant at 38 % av forskrivningene ikke var i samsvar med retningslinjen (Wathne et al., 2019). I Nord-Norge ble det gjort en audit og feedback intervensjonsstudie. De inkluderte forskrivninger til pasienter med KOLS-forverring og samfunnservvert lungebetennelse og så på samsvar med retningslinjen før og etter forskriverne fikk utdelt lommefoldere med retningslinjene og tilbakemelding om forskrivningene sine. I den studien var 38 % av forskrivningene ikke i samsvar med retningslinjen før intervensjonen (Høgli et al., 2016), dog inkluderte vurderingene også behandlingsvarighet. En annen norsk studie så på pasienter med blodbaneinfeksjoner og fant at 25 % av forskrivningene ikke var i samsvar med retningslinjen (Grøv et al., 2022). En norsk artikkel som baserte seg på resultater fra den nasjonale

prevalensundersøkelsen av helsetjenesteassosierte infeksjoner og antibiotikabruk i sykehus i mai 2016 viste at 40 % av nedre luftveisinfeksjoner ble behandlet med bredspektrede antibiotika og sto for 30 % av all bredspektret antibiotikabehandling. Artikkelen argumenterte for at den høye andelen bredspektret antibiotikabehandling til denne gruppen sannsynligvis ikke kunne rettferdiggjøres av alvorlighetsgraden av sykdom, men kunne skyldes tolkning av retningslinjen (Holen et al., 2017). Lignende resultater ble også funnet i tilsvarende prevalensundersøkelse i Sverige (Skoog et al., 2016).

En svensk studie fra 2012/2013 viste lignende utfordringer med høyt forbruk av bredspektrede antibiotika på sykehus, hvor tiltak gjennom et antibiotikastyringsprogram reduserte forbruket uten negative effekter for pasientene (Nilholm et al., 2015). På grunn av forskjeller i forekomst av antibiotikaresistente bakterier og forskrivningspraksis kan sammenligning av antibiotikabruk med land utenfor Skandinavia være vanskelig, men en internasjonal oversiktsartikkel beskrev at mellom 40-60 % av antibiotikaforskrivninger i akuttmottak ikke er i samsvar med retningslinjene og ligner resultater fra sengeposter (May et al., 2021).

### 5.3 Hva kan forklare mine funn?

#### **Alder og aldersjustert Charlson score**

Som svar på mitt andre forskningsspørsmål fant jeg ingen signifikant sammenheng mellom aldersjustert Charlson score og samsvar/ikke samsvar med retningslinjen. I min studie hadde 80 % av pasientene aldersjustert Charlson score på tre eller mer. En høy aldersjustert Charlson score gjenspeiler høy alder og/eller multiple og/eller alvorlige komorbiditeter. Pasientene i min studie var eldre, med median alder på 72,5, hvilket alene gir en aldersjustert Charlson score på 3. Jeg fant ingen signifikant assosiasjon mellom alder og samsvar/ikke samsvar med retningslinjen. Mitt resultat gjenspeiler muligens bare at utvalget mitt var eldre. Hadde utvalget bestått av også mange yngre pasienter hadde jeg kanskje funnet en sammenheng. Dersom Charlson score hadde vært benyttet uten alderskorreksjon hadde skåren gjenspeilet kun komorbiditeter og kunne potensielt gitt et annet utslag, men dette er ikke undersøkt.

## **Alder og CRB65**

Et annet aspekt ved alder det er viktig å adressere er at alder også er inkludert som et kriterium i CRB65, skåringsverktøyet som kan benyttes i vurdering av alvorlighetsgrad av nedre luftveisinfeksjoner, og nevnes i retningslinjen. Retningslinjen tar altså høyde for at høyere alder kan påvirke alvorlighetsgraden av en nedre luftveisinfeksjon og bredspektret behandling kan derfor i noen tilfeller rettferdiggjøres til eldre ved gitte forutsetninger. På den annen side inngår nok alder også i forskriverens totalvurdering av pasienten uten bruk av skåringsverktøy. Dette illustrerer kompleksiteten i retningslinjene og vurdering av etterlevelsen ut ifra innleggelsesdiagnose. At det ikke var en signifikant assosiasjon mellom alder og etterlevelse av retningslinjen kan være et uttrykk for at alder er med i forskriverens totalvurdering av pasienten og dermed påvirkes ikke samsvar med retningslinjen av denne variabelen.

## **Cefotaxim – «husets vin»?**

Mitt tredje forskningsspørsmål søkte svar på hvilke antibiotikatyper som oftest ble forskrevet når retningslinjen ikke ble fulgt. Cefotaxim var antibiotikatyper som hyppigst ble gitt til pasientene i min studie og som også hyppigst avvek fra retningslinjen i de 63 % av tilfellene det ble forskrevet som monoterapi. Forskrivning av cefotaxim sto også for to av de tre tilfellene hvor samsvar med retningslinjen ikke var mulig å vurdere.

Da cefotaxim kom på markedet, ble middelet etablert som et «trygt», enkelt og effektivt behandlingsalternativ for flere diagnoser, blant annet mer alvorlige nedre luftveisinfeksjoner. Imidlertid er cefotaxim i dag regnet som resistensdrivende og en antibiotikatype som bør «spares» til bruk når det er nødvendig. Middelet skilles ut via lever/galle og tarm med den risikoen for utvikling og spredning av antibiotikaresistente bakterier det medfører.

Høyere forbruk av cefotaxim enn ønskelig er ikke særegent for sykehuset jeg har undersøkt og det var en økning i bruk på nasjonalt nivå fram til 2022 (Afset et al., 2023). Faktorer som mindre fokus på antibiotikastyring under pandemien, tolkningsrom i retningslinjen og økt antall innleggelser med nedre luftveisinfeksjon etter pandemien pekes på som mulige medvirkende årsaker til økningen (Akselsen, 2023, 24. mai). I oppdragsdokumentet for 2023 til de regionale helseforetakene fra Helse- og omsorgsdepartementet er det presisert at forbruket av bredspektrede antibiotika skal holdes på samme nivå, eller lavere, enn året 2019 (Helse- og omsorgsdepartementet, 2023) og dette målet er ikke nådd nasjonalt. Det er forskjeller mellom sykehusene som ikke alene kan forklares av aktivitet og pasientgrunnlag,

og forskrivningskultur spiller nok en rolle. Det er imidlertid gledelig å se at for 2. tertial i 2023 var dette målet nådd for sykehuset i min studie (Nasjonalt senter for antibiotikabruk i sykehus, 2023). Antibiotikastyringsarbeid med fokus på overholdelse av retningslinjen med valg av mindre resistensdrivende midler enn cefotaxim vil kunne bidra til å nå opprettholde det oppnådde resultatet videre.

### **Penicillin var ofte riktig valg**

Det er verdt å trekke frem at penicillin i monoterapi var riktig valg i 100 % av tilfellene der det ble forskrevet. I kombinasjon (med gentamicin) var penicillin riktig i 67 % av tilfellene. Penicillin er riktig valg til blant annet mild/moderat samfunnservervet lungebetennelse og hud/bløtdelsinfeksjoner av mindre alvorlig art. Penicillin i kombinasjon er foretrukket valg når man trenger å behandle bredspektret, men med lite resistensdrivende midler, som for eksempel for samfunnservervet lungebetennelse av alvorlig grad, se figur 1. En mulig forklaring på at penicillin i monoterapi alltid samsvarer med retningslinjen kan være at når alvorlighetsgraden av infeksjonen er lav, er det kanskje et lettere valg og/eller mindre risikabelt for forskriveren å behandle smalspektret. Dette poenget trekkes frem i en oversiktsartikkel av Hulscher og Prins; lav alvorlighetsgrad av sykdom kan øke sannsynligheten for å motta antibiotikabehandling i samsvar med retningslinjen (Hulscher & Prins, 2017).

### **«Tungvint» forskrivning av alternativer til cefotaxim?**

I dagens retningslinje er førstevalget penicillin + gentamicin til samfunnservervet lungebetennelse, alvorlig grad. Forskrivning av gentamicin krever at doseringen tar hensyn til nyrefunksjon og baseres på pasientens vekt. Det må også gjøres konsentrasjonsmålinger ved blodprøve i et gitt tidsintervall ved bruk over flere dager. Gentamicin gis også ofte i kombinasjon med andre midler og både forordning og administrasjon blir mer omfattende og tungvint rent praktisk. Eksempelvis kan veiing av sengeliggende pasienter være en utfordring, spesielt i en travel avdeling. Sammen med risikoen for nyreskade og eventuelt andre bivirkninger kan noen leger kvie seg for å forskrive dette middelet. I en kvalitativ studie fra 2022 oppga deltakerne at blant annet tidspress og å kunne konferere med en kollega påvirket antibiotikaforskrivningen (Christensen et al., 2022). Dette kan tenkes å spille en rolle i antibiotikaforskrivningen i en hektisk arbeidshverdag. Cefotaxim kan oppfattes som både et



enkler og «tryggere» bredspektret alternativ å forskrive enn penicillin + gentamicin og dette kan kanskje forklare hvorfor cefotaxim ofte benyttes.

### **Revisjon av retningslinjen – hva er førstevalget av antibiotikum?**

Revisjon av enkeltkapitler i retningslinjen er gjort løpende, men i varierende grad siden publisering. En av de viktigste endringene som ble gjort før min studie i 2022 var en endring i struktur og tydeliggjøring av hva som er førstevalget av antibiotika. Dette var ikke like tydelig formulert i tidligere versjoner av retningslinjen. Mine funn representerer derfor ikke nødvendigvis en reell økning i antall forskrivninger som avviker fra retningslinjen sammenlignet med tidligere studie, men kan skyldes en forskjell i vurdering/tolkning av samsvar/manglende samsvar med retningslinjen.

### **Forskriverens erfaring kan påvirke antibiotikaforskrivningen**

Erfaring er også funnet å spille inn på antibiotikaforskrivning, som beskrevet i Skodvin og medarbeideres kvalitative studie av forskrivningspraksis blant sykehusleger (Skodvin et al., 2015). De fant at mindre erfarne leger brukte retningslinjen som førende i antibiotikaforskrivningen sin, mens erfarne leger og spesialister brukte den for å sjekke forskrivningen sin, men la mindre vekt på hvorvidt deres forskrivning var i tråd med den. Forskriverne i akuttmottaket i mitt studiesykehus utgjøres både av leger med mye erfaring og som er spesialister i akutt- og mottaksmedisin/indremedisin samt leger i spesialisering, med mindre erfaring.

### **Kjennskap til og skepsis til retningslinjen kan påvirke antibiotikaforskrivningen**

En studie fra USA intervjuet leger som jobbet på sengeposter om kjennskap og tillit til retningslinjer for bruk av antibiotika. Den avdekket at selv om legene kjente til at det fantes en retningslinje, ble den ikke alltid fulgt fordi legene manglet kjennskap til detaljer i den og noen var skeptiske til deler av innholdet (Livorsi et al., 2016). I Norge er retningslinjen kunnskapsbasert og utarbeidet i samarbeid med representanter fra fagmiljøene, men skepsis til innholdet kan være en mulig grunn til manglende etterlevelse av retningslinjen også her. Retningslinjen er tilgjengelig både på internett og via en app som kan lastes ned på mobiltelefonen, men i en hektisk hverdag kan tilgjengelighet allikevel være en potensiell barriere for bruk. Retningslinjen er så omfattende at å skulle kjenne til alle detaljer er

vanskelig og tilgjengelighet er derfor viktig i tillegg til at retningslinjen gjøres kjent for alle forskrivere.

### **Mindre fokus på antibiotikastyring under pandemien**

En Cochrane review fra 2017 (Davey et al., 2017) undersøkte hvilke tiltak i antibiotikastyring som er effektive alene eller i kombinasjon for å øke forskrivninger som er i samsvar med retningslinjene. Denne så på såkalte «enabling» intervensjoner (muliggjørende intervensjoner); intervensjoner som letter, reduserer barrierer og øker evnen til å forskrive riktig, for eksempel undervisning eller audit og feedback. Den så også på «restrictive» intervensjoner (restriktive intervensjoner); intervensjoner som bruker «regler» for å redusere muligheten for feilforskriving eller øke sannsynligheten for riktig forskrivning, som for eksempel at visse antibiotikatyper krever godkjenning av en spesialist eller selektiv rapportering av effektive antibiotika fra laboratoriet. Den konkluderte med at restriktive intervensjoner og muliggjørende intervensjoner er begge effektive alene, men at muliggjørende intervensjoner sannsynligvis øker effekten av de restriktive intervensjonene. Under pandemien måtte det meste av antibiotikastyringsarbeid som undervisning og møter med kliniske avdelinger vike for pandemirelaterte arbeidsoppgaver på sykehuset. Kun én restriktiv intervensjon var på plass; laboratoriet rapporterer resistensbestemmelsene selektivt, slik at uønskede behandlingsalternativer ikke rapporteres dersom andre foretrukne antibiotikatyper er virksomme. Lite oppmerksomhet på antibiotikastyring i perioden forut for min studie kan dermed ha vært en medvirkende årsak til den høye andelen antibiotikaforskrivninger som ikke var i samsvar med retningslinjen.

### **Luftveisinfeksjoner: En stor diagnosegruppe**

Samfunnservervet lungebetennelse trekkes frem i litteraturen som den største diagnosegruppen blant infeksjonssykdommer i sykehus (Waagsbø et al., 2022). «Nedre luftveisinfeksjoner inkludert KOLS-forverring» utgjorde den største diagnosegruppen i mitt materiale etterfulgt av «Sepsis inkludert intravaskulære infeksjoner» og «Urinveisinfeksjoner, øvre». Luftveisinfeksjoner er til dels sesongvarierte. Min studie ble gjort i «slutten» av covid-19 pandemien hvor luftveisinfeksjonene ikke fulgte mønsteret i forekomst som i tidligere sesonger. I følge Folkehelseinstituttet var det i 2022 en rask økning i virale luftveisinfeksjoner i perioden mitt materiale stammer fra (Bragstad et al., 2022). Virusinfeksjoner skal som kjent ikke behandles med antibiotika, men en del av disse pasientene legges inn på sykehus både

for støttebehandling og med mistanke om lungebetennelse og/eller co-infeksjon (infeksjon med både virus og bakterier samtidig).

I min studie var 48 % av innleggelsesdiagnosene nedre luftveisinfeksjoner inkludert KOLS-forverring, hvorav 34 % av forskrivningene ikke samsvarte med retningslinjen. På et sykehus i Nord-Norge inkluderte de pasienter fra lungemedisinsk avdeling med samfunnservervet lungebetennelse og KOLS-forverring og fant at i overkant av 38 % av forskrivningene ikke var i samsvar med retningslinjen i 2014 (Høgli et al., 2016). I mitt materiale utgjorde samfunnservervet lungebetennelse 41 av de 47 pasientene i gruppen nedre luftveisinfeksjon og KOLS-forverring kun fire. De tre øvrige i gruppen var andre typer nedre luftveisinfeksjoner enn de nevnte. De samfunnservervede lungebetennelsene samsvarte ikke med retningslinjen i 35 % av tilfellene. For KOLS-forverring fant jeg kun én som ikke samsvarte med retningslinjen. Samlet utgjør avvik fra retningslinjen 34 % for disse to subkategoriene, altså lignende avvik som studien fra Nord-Norge.

Forbrukstall fra NORM/NORM-VET indikerer at sykehuset i Nord-Norge hadde en høyere andel forbruk av foretrukne antibiotika både i 2014 (Andersen et al., 2015) og 2022 enn mitt studiesykehus (Afset et al., 2023), men tallene refererer til totalforbruket og måten tallene er beregnet på diskuteres i NORM/NORM-VET rapporten (Afset et al., 2023). Forbrukstallene presenteres som Definerte Døgn Doser (DDD) per 100 liggedøgn, men fordi eksempelvis sykehus dreier mye av aktiviteten over på dagbehandling og pasientsammensetningen varierer er kanskje ikke denne beregningen best egnet og variasjonen mellom sykehus kan være stor. Siden 2014 har antibiotikastyringsprogram trolig fått et bedre fotfeste i de fleste sykehus og nasjonalt er forbruket av bredspektrede antibiotikatyper lavere enn sammenligningsåret 2012 (Afset et al., 2023). Under pandemien var det trolig mindre aktivitet knyttet til antibiotikastyring over hele landet og forbruket økte etter 2019. Tall fra 1. og 2. tertial 2023 viser imidlertid en nedgang siden 2022, også på sykehuset i min studie.

### **Tolkning av retningslinjen og lokal forskrivningskultur/praksis kan påvirke antibiotikaforskrivningen**

Som forberedelse til datainnsamlingen kontaktet jeg en overlege på Lungemedisinsk avdeling for å undersøke hvilken praksis de har for behandling av KOLS forverringer. I retningslinjen var cefotaxim førstevalg ved alvorlig KOLS-forverring da denne studien ble gjort, mens for mild/moderat KOLS-forverring var anbefalingen et annet antibiotikum i tablettform. På Lungemedisinsk avdeling ble retningslinjen tolket slik at pasienter med KOLS-forverring som

ble lagt inn på sykehus alltid skulle regnes som alvorlig i kraft av sykehusinnleggelsen. Det kan diskuteres hvorvidt retningslinjen kan tolkes slik; sykehusinnleggelse kan også begrunnes med andre forhold enn alvorlighetsgrad av sykdom, som eksempelvis manglende tilsyn hjemme. I min studie utgjorde gruppen med KOLS-forverring kun 4 pasienter, hvorav 3 ble vurdert å ha fått behandling i samsvar med retningslinjen og kan derfor ikke forklare den høye andelen cefotaxim som ikke samsvarte med retningslinjen. Hvorvidt andre fagmiljøer gjør lignende lokale vurderinger og har en praksis som genererer mulig avvik fra retningslinjen er ikke undersøkt, men det kan være en mulighet.

Anbefalingen om cefotaxim som førstevalg ved alvorlig KOLS-forverring ble endret 8. november 2023. Medvirkende årsak var blant annet tilbakemeldinger fra sykehus om at formuleringen i retningslinjen medførte unødvendig bredspektret behandling istedenfor behandling med et likeverdig, men mindre resistensdrivende antibiotikum. Dette er en viktig endring som må implementeres og diskuteres med det lungemedisinske miljøet.

Samarbeid med fagmiljøene på sykehuset og diskusjoner om disse temaene er en viktig del av antibiotikastyring i sykehus da fagmiljøene også kan ha egne, lokale behandlingsretningslinjer. En viktig oppgave i fagnettverkene tilknyttet utforming/revisjon av den nasjonale retningslinjen er å sikre samsvar med andre retningslinjer.

### **Utfordringer med diagnostikk og det å stille en sikker diagnose i akuttmottaket**

Alvorlig grad av sykdom og dårlig tid

Diagnosegruppen «Sepsis inkludert intravaskulære infeksjoner» hadde prosentvis størst andel manglende samsvar med retningslinjen, med halvparten av pasientene «feilbehandlet».

Diagnosegruppen utgjorde 20 pasienter til sammen og presentasjonen av prosentvis grad av samsvar med retningslinjen må derfor tolkes med stor forsiktighet. Sepsispasienter er alvorlig syke og behandlingen bør iverksettes raskt. Ved høy mistanke om sepsis bør antibiotikabehandling gis innen en time ifølge retningslinjen. Dette gir forskriveren dårlig tid og hen har kanskje færre funn å basere behandlingen på. Min studie så ikke på variabler som eventuelt kunne beskrive denne gruppen bedre, men alvorlig sykdom og dårlig tid kan muligens øke risikoen for å motta behandling som ikke samsvarer med retningslinjen.

## Manglende funn og usikker diagnose

I retningslinjen gis beslutningsstøtte for hver diagnose hvor vurdering av alvorlighetsgrad ved kombinasjon av generell klinisk evaluering, skåringsverktøy og behandlingsnivå skal støtte forskriveren i å gjøre riktige og trygge valg av antibiotika. Retningslinjen gir også alternativer dersom nyresvikt, penicillinallergi eller andre hensyn taler mot å gi «førstevalget». Allikevel er det slik at det kan være utfordrende å stille en sikker diagnose i akuttmottaket og behandling må kanskje iverksettes før forskriveren har fått svar på alle undersøkelser.

En kvalitativ studie som tok for seg forskrivningspraksis på sykehus i Norge intervjuet 15 leger. Ett av funnene var at dersom det var vanskelig å stille en sikker diagnose på grunn av usikre eller manglende funn, var terskelen for å forskrive bredspektret antibiotika lavere (Skodvin et al., 2015). Antibiotikaforskrivning i akuttmottaket med manglende samsvar med retningslinjen kan til dels være et uttrykk for nettopp usikker diagnose, snarere enn manglende vilje til etterlevelse. Wathne og medarbeidere pekte også på dette som en mulig årsak til unødvendig bredspektret behandling i sin studie (Wathne et al., 2020). En utfordring med dette er at når bredspektret antibiotika er forskrevet initialt, kan behandlingen ofte bli kontinuert (Waagsbø et al., 2022). Dette var også et funn i en engelsk studie, hvor legene kviet seg for å endre antibiotikabehandlingen som var initiert i akuttmottaket (Charani et al., 2019). Mulige forklaringer kan være at pasienten viser bedring eller at «eierskapet» til antibiotikabehandlingen forsvinner når pasienten overflyttes fra akuttmottaket til en sengepost.

## Frykt for å underbehandle

Skodvin og medarbeideres studie avdekket at usikker diagnose eller manglende funn ga økt risiko for å forskrive bredspektret behandling (Skodvin et al., 2015). Dette gir mening fordi forskrivere vil unngå å «underbehandle» med de alvorlige konsekvensene det kan ha. Wathne og medarbeidere beskrev også at forskrivers frykt for å underbehandle kan være med på å forklare hvorfor unødvendig bredspektret behandling noen ganger velges (Wathne et al., 2020).

I min studie var det ingen av tilfellene med antibiotikaforskrivninger som ikke var i samsvar med retningslinjen på grunn av for smalspektret behandling. Dette er et viktig funn fordi underbehandling av en infeksjon kan ha store og alvorlige konsekvenser. Funnene i min studie kan heller peke mot at overbehandling var en større utfordring, men utfallet for pasientene eller hvilke mikrober som faktisk forårsaket hver enkelt infeksjon og deres

resistensmønster er ikke undersøkt, så dette er ikke mulig å konkludere sikkert med i min studie.

I min gjennomgang av journalene dokumenterte forskriveren relativt ofte at hen var usikker på antibiotikavalget og at revurdering burde gjøres av neste lege. Dette så ut til å være en relativt utbredt kultur blant legene, og det er positivt at det ble dokumentert som en «påminnelse». Selv om antibiotikavalget kanskje ikke var optimalt ved første forskrivning, blir kanskje risikoen for «følgefeil» mindre, selv om den ikke elimineres. I min studie ble kun første forskrivning inkludert i vurderingen av samsvar med retningslinjen og hvorvidt antibiotikabehandlingen ble revurdert er ikke undersøkt.

Mikrobiologiske prøver og mulig overvurdering av forekomsten av co-infeksjoner

Mikrobiologiske prøver spiller en viktig rolle i diagnostikk og antibiotikabehandling.

Forskriveren bør sørge for adekvate mikrobiologiske prøver av pasienten før eventuell oppstart av antibiotikabehandling. Hvor lang tid det tar å få svar og hva svaret er spiller en rolle i behandlingen. Det finnes et økende antall tilgjengelige «bed-side» prøver som kan tas; som supplement til mer tradisjonelle mikrobiologiske prøver og metoder, men som kan gi en pekepinn på hvorvidt antibiotikabehandling er indisert sammen med den generelle kliniske vurderingen av pasienten. I tillegg er tilgjengeligheten av mer avanserte analysemetoder på laboratoriet som gir raske svar viktig for forskriveren. Under pandemien var et viktig verktøy hurtiganalyse av SARS-CoV-2 på laboratoriet, hvor forskriver fikk svar på hvorvidt pasienten hadde covid-19 innen en time. En norsk studie undersøkte sykehuspasienter med luftveisinfeksjoner forårsaket av virus. Denne pasientgruppen får i en del tilfeller antibiotika på grunn av mistanke om bakteriell co-infeksjon. I studien fant de at det å gi antibiotikabehandling til denne gruppen sannsynligvis ikke reduserte 30-dagers mortalitet. Forfatteren uttalte også at tilbakeholdenhet med antibiotikabehandling til denne gruppen med fordel kan gjøres i større grad enn i dag og at forekomsten av co-infeksjoner sannsynligvis overvurderes (Hovind MJ et al., 2023, 15.-18. april). Denne studien peker altså i retning av at visse luftveisinfeksjoner «overbehandles». Mikrobiologiske prøver og raskt svar er altså ikke nok alene, og risikoen for over- og underbehandling må også vurderes.

## **Lavt nivå av antibiotikaresistente bakterier i Norge**

Et gledelig funn var at ingen av antibiotikatyperne som tilhører de som regnes som «svært bredspektret/resistensdrivende» ble gitt til pasienter i mitt utvalg. Dette kan tyde på at det ikke forskrives store mengder av disse antibiotikatyperne i akuttmottaket. Det gjenspeiler også den lave forekomsten av antibiotikaresistente bakterier i Norge (Afset et al., 2023). Funnet støttes også i sykehusets interne årsrapport for antibiotikaforbruk fra 2022, hvor de «svært bredspektrede/resistensdrivende» antibiotikatyperne utgjør en begrenset andel av de bredspektrede antibiotikatyperne for Medisinsk divisjon, som Akuttmottaket tilhører (Antibiotikautvalget, Forbruk av bredspektret antibiotika; intern årsrapport 2022). Sammenlignet med mange andre sykehus i Norge har sykehuset fra min studie en forbruksprofil med høyere andel «resistensdrivende antibiotika» i 2022 (Afset et al., 2023), men av disse er andelen «svært bredspektret/resistensdrivende» antibiotika lavere enn en del andre sykehus. Forskrivningspraksis spiller en rolle, men man må også være klar over andre faktorer som kan spille inn ved sammenligning med andre sykehus: Ulik pasientpopulasjon, ulikt behandlingstilbud, overgang til mer poliklinisk behandling og hjemmebehandling, feil i registreringspraksis, utbrudd av infeksjoner, manglende rapportering, omorganisering mellom sykehus, og innkjøp av legemidler på vegne av sykehjem eller for å sende med pasient hjem.

## **«Gyldige» grunner til å fravike standardbehandling i retningslinjen**

I min studie ble vurdering av nyrefunksjon, penicillinallergi, graviditet/amming og risiko for infeksjon forårsaket av resistente bakterier inkludert, dog ikke som selvstendige variabler. Der opplysninger om eksempelvis redusert nyrefunksjon eller penicillinallergi forelå ble et eventuelt avvik fra førstevalget i retningslinjen vurdert som «avvik begrunnet» og dermed «riktig» når adekvat alternativ for behandling ble valgt. Slik kunne jeg unngå at disse ble confoundere og de kunne altså ikke forklare manglende samsvar med retningslinjen.

## **Kan det noen ganger være grunn til å ikke følge retningslinjen?**

Et spørsmål som bør vurderes er hvorvidt 100 % etterlevelse av retningslinjen er mulig og hvorvidt det faktisk er ønskelig. Retningslinjene er detaljerte, men kan sannsynligvis ikke ta høyde for alle mulige situasjoner og forskriveren bør kanskje i noen tilfeller fravike fra retningslinjen til det beste for pasienten, men de må da dokumentere hvorfor.

## 5.4 Betraktninger rundt metodevalg; svakheter, begrensninger og styrker

### Utvalg

Jeg gjorde et tilfeldig utvalg ved at jeg valgte å inkludere pasienter som fikk antibiotika en bestemt ukedag. Tirsdager ble valgt for å representere «vanlig» bemanning, som eksempelvis kan være lavere eller av en annen sammensetning med tanke på tilgjengelig kompetanse i helgene. Dette kan muligens ha medført en seleksjonsbias ved at bemanningen kan være «bedre» på ukedager enn helg. Allikevel er det slik at sykehuset skal ha en tilstrekkelig og forsvarlig bemanning alle ukedager og ved å granske journaler over en tidsperiode på omtrent to måneder reduserte jeg risikoen for skjevheter i antallet/kompetansesammensetning av leger på vakt noe. Et utvalg fra alle ukedager ville kunne redusert en eventuell skjevhet mellom antall og kompetanse blant legene ukedag/helg, men fordi det er de samme legene som går vakt en uke av gangen, ville jeg da kunne få en skjevhet i utvalget av forskrivere med mindre jeg valgte ulike ukedager i ulike uker.

Utvalget i min studie inkluderte ikke pasienter som burde fått antibiotikabehandling, men ikke fikk. Pasienter som startet antibiotikabehandling på sengepost er heller ikke inkludert. Jeg kan derfor ikke si noe om disse eller hva omfanget av disse er.

Jeg ønsket å ha et utvalg med mest mulig likhet med tidligere studie gjort på samme sykehus. Datainnsamlingen min startet derfor også i april. Selv om noen infeksjonssykdommer som luftveisinfeksjoner er sesongvarierte skal ikke dette påvirke hvorvidt antibiotikaforskrivningen samsvarer med retningslinjen. Imidlertid kan det påvirke størrelsen på diagnosegruppene. Dersom en diagnosegruppe dominerer både i antall og antall feilforskrivninger, påvirker dette den totale andelen feilforskrivninger og sesongvariasjon er en mulig bias.

Infeksjoner i luftveiene, som lungebetennelse, er den største gruppen infeksjoner som innlegges i sykehus (Waagsbø et al., 2022). Nedre luftveisinfeksjoner inkludert KOLS-forverring var den største diagnosegruppen også i mitt materiale og utgjorde nærmere halvparten av alle pasientene. Feilforskrivninger til denne diagnosegruppen utgjorde 16 av de 36 feilforskrivningene i mitt materiale. Luftveissesongen var på topp i perioden jeg gjorde min studie (Bragstad et al., 2022). I de tidligere studiene på samme sykehus var denne toppen passert (Bragstad et al., 2018) og selv om gruppen nedre luftveisinfeksjoner inkludert KOLS



forverring dominerte, utgjorde diagnosegruppen 34 % av pasientene. Andelen pasienter i denne diagnosegruppen var større i mitt materiale, med 48 %.

Fordi datainnsamlingen og vurderingene i forbindelse med den var såpass omfattende og tidkrevende var det av oppgavens omfang rimelig å sette grense ved 100 forskrivninger i min studie. Da disse ble kategorisert i grupper, eksempelvis ut ifra diagnose, ble gruppene så små at det vanskeliggjorde statistiske analyser av undergrupper i materialet mitt. De foregående studiene på samme sykehus med til sammen 300 pasienter kunne vært brukt for å få større antall pasienter, men på grunn av usikkerhet om samsvar mellom mine og deres vurderinger valgte jeg å utelate deres data i oppgaven. Hadde disse blitt inkludert, hadde jeg hatt større materiale å jobbe med. Imidlertid ville en samling av alle 400 vurderingene fjernet muligheten til å si noe om situasjonen akkurat nå og en eventuell sammenligning med tidligere år ville likevel forutsatt en oppdeling. Jeg har derfor valgt å kun omtale disse kort der jeg anser det som relevant.

En ulempe med å slå sammen diagnosegruppene er at detaljer blir borte. Et eksempel er gruppen «nedre luftveisinfeksjon, inkludert KOLS» hvor det optimale ville være å bryte disse ned i mindre undergrupper som «samfunnservvert pneumoni», «helsetjenesteassosiert pneumoni» og «KOLS-forverring» i tillegg til undergrupper med alvorlighetsgrad slik de er skissert i retningslinjen i figur 1. På den måten ville flere detaljer om antibiotikaforskrivning kunne avdekkes på mer presist diagnosegruppe-nivå og gitt nyttig informasjon om hvor tiltak for antibiotikastyring bør rettes. Eksempelvis kunne sammenhengen mellom bruk av penicillin + gentamicin kontra cefotaxim til «samfunnservvert pneumoni, alvorlig, ukjent agens» vært undersøkt. Imidlertid hadde det krevd et langt større utvalg enn hva jeg hadde for å få et akseptabelt antall tilfeller i diagnosegruppene.

## **Journalgranskning**

Journalgranskning ble benyttet for å innhente relevante opplysninger og vurdere samsvar med retningslinjen. På overordnet nivå kan salgstall eller resepttall gi innblikk i omfanget av og eventuelle endringer i antibiotikaforskrivning. Imidlertid gir dette for lite informasjon dersom man ønsker å iverksette målrettede tiltak og avdekke eventuelle avvik fra retningslinjen i et sykehus; spesielt på avdelings- og seksjonsnivå. Et forhøyet forbruk av antibiotikatyper man ønsker å redusere bruken av kan i teorien bare gjenspeile at avdelingen har en stor andel av

pasienter med en diagnose hvor disse antibiotikatyperne er anbefalt brukt. På den andre siden kan et lavt forbruk eller for smalspektret antibiotikabruk være livsfarlig for pasientene. Dersom dette ikke undersøkes, har man for få detaljer om antibiotikabruken og målrettede tiltak og diskusjoner kan bli vanskelig. Journalgranskning er tidkrevende og innebærer en grad av tolkning dersom pasientens diagnose ikke kommer tydelig frem av journal, men er ofte brukt for å få detaljkunnskap om antibiotikaforskrivningens kvalitet (Davey et al., 2017). I mangel på enklere metoder for å kartlegge dette i detalj, er det den best egnede metoden for å undersøke etterlevelse av retningslinjen per i dag.

### **Retrospektiv studiedesign**

En retrospektiv studiedesign medførte at mine data baserte seg på hva som var dokumentert i pasientens journal. Jeg vet av erfaring at journalføring kan være mangelfull og dette kan være en svakhet. Vurdering og tolkning av diagnose og antibiotikavalg var derfor i noen tilfeller både komplisert og tidkrevende. I tre tilfeller var det ikke mulig. I studien som ble gjort på samme sykehus tidligere var journalføring undersøkt; hvor 30 % av journalene ikke tilfredsstilte kravet for god journalføring ved at det enkelt kan ses begrunnelse for valg av antibiotikabehandling (Øverås, 2018). Det er allikevel mulig i de fleste tilfeller mulig å tolke dette ut ifra helhetsbildet man danner seg fra opplysningene som foreligger. I min studie var det en mikrobiolog som også er spesialist i indremedisin og koordinator for Antibiotikautvalget på sykehuset som gjennomgikk alle tilfellene der tolkning var nødvendig og i diskusjon var det stor grad av likhet mellom våre vurderinger.

En alternativ måte å vurdere samsvar med retningslinjen som også til en viss grad inkluderer «treffsikkerheten» av diagnostisering ville være å bruke infeksjonsdiagnose fra epikrise for å undersøke samsvar med retningslinjen. Dette eliminerer imidlertid ikke svakheter ved retrospektiv journalgranskning. En norsk studie som undersøkte tiltaksområder for antibiotikastyring sammenlignet innleggelsesdiagnosen som dannet grunnlag for antibiotikabehandling med diagnosen i epikrisen for å danne seg et bilde av nøyaktigheten av diagnostiseringen i akuttmottaket (Wathne et al., 2020). De fant at diagnosene samsvarte i 77,3 % av tilfellene. Dette kan ha konsekvenser for utfallet av behandlingen, men når det gjelder vurdering av samsvar med veileder er innleggelsesdiagnose en bedre variabel å ta utgangspunkt i da det er denne som danner grunnlaget for valget av antibiotika.

## **Forfatterens egne begrensninger**

Retningslinjen er laget slik at «alle» skal kunne bruke den. Man må ikke være spesialist eller ha lang erfaring. Å gjennomgå vurderingene sammen med en person med god kjennskap til retningslinjene kan anses å styrke den indre validiteten. Imidlertid gir det ingen garanti for at tolkningen samsvarer med hva forskriver har tenkt, og gir muligheten for at kompliserte tilfeller er tolket «feil» og dermed vurdert på «feil» grunnlag. God, presis og eksplisitt journalføring er vesentlig både for vurderingen, men også i den kliniske settingen for neste lege som skal revurdere antibiotikabehandlingen.

En mulig begrensning i oppgaven er at jeg ikke er lege og derfor har tolket etterlevelsen av retningslinjen «strengt» eller «firkantet». Situasjoner hvor avvik fra retningslinjen kanskje er mer åpenlys for en lege, men ikke dokumentert, kan potensielt ha blitt tolket feil av meg. Imidlertid har min bakgrunn som infeksjonssykepleier og kvalitetssikring sammen med en mikrobiolog som også er spesialist i indremedisin minsket denne risikoen for feilvurdering noe.

## **Mulige skjevheter i diagnosegruppene «nedre luftveisinfeksjon» og «øvre urinveisinfeksjoner»**

Som nevnt kan det å stille en diagnose være komplisert. I datainnsamlingen ble kategorisering av diagnoser i noen tilfeller vanskelig da en del av journalene presenterte multiple mulige infeksjonsdiagnoser. Skjemaet i min datainnsamling tillot kun registrering av én infeksjonsdiagnose, hvilket jeg løste ved å kategorisere diagnosen i den diagnosegruppen den tydeligst ble beskrevet å tilhøre. En relativt vanlig problemstilling er såkalt «pnuvi»; altså pneumoni/lungebetennelse og urinveisinfeksjon. Dette er ikke en reell diagnose og tilstanden er heller ikke nevnt i retningslinjen. Allikevel er det ikke en helt uvanlig arbeidsdiagnose i journalen, spesielt hos eldre. Ofte ble «pnuviene» kategorisert som «nedre luftveisinfeksjon» fordi luftveisinfeksjon var diagnosen som tydeligst kom frem. Dette kan ha hatt konsekvenser for målesikkerheten for diagnosegruppen som inneholder nedre luftveisinfeksjoner, fordi behandlingen i noen tilfeller kan ha blitt vurdert som «ikke i samsvar, unødvendig bredspektret» fordi forskriver valgte å dekke for urinveisinfeksjon i tillegg til luftveisinfeksjon. Problemstillingen med multiple diagnoser er også omtalt i en norsk studie (Wathne et al., 2020) som valgte å løse dette ved å inkludere en variabel som indikerte multiple diagnoser. I min studie innførte jeg også en tilsvarende variabel, men valgte å utelate denne i analysen. Sett i ettertid ville bruk av denne variabelen vært klokt og gitt en høyere

reliabilitet og et mer presist bilde av omfanget av antibiotikabehandling som ikke samsvarte med retningslinjen av unødvendig bredspektret art, spesielt for nedre luftveisinfeksjoner.

I min studie fant jeg en høy andel nedre luftveisinfeksjoner. I den tidligere refererte studien som så på antibiotikaforskrivning til norske pasienter med virale luftveisinfeksjoner fikk 55 % av pasientene antibiotikabehandling ved innleggelse på sykehus selv om det var påvist luftveisvirus (Hovind MJ et al., 2023, 15.-18. april). Dette kan tale for at denne store gruppen i en viss grad overbehandles og mulig utgjør en andel av nedre luftveisinfeksjoner som får behandling som ikke samsvarer med retningslinjen, men dette kan ikke fastslås. I min studie utgjorde også pasienter med virale luftveisinfeksjoner med mistanke om co-infeksjoner en del av diagnosegruppene «nedre luftveisinfeksjon» og «sepsis». I journalgranskningen forholdt jeg meg til forskriverens vurdering. Hvorvidt den kliniske vurderingen og diagnosen var korrekt har jeg ikke vurdert da jeg ikke er lege og det heller ikke var hensikten med studien. Derfor ble en del av pasientene med viral luftveisinfeksjon vurdert å ha fått antibiotikabehandling i samsvar med retningslinjen. Der ingen opplysninger om co-infeksjon eller andre begrunnelser for berettigelse av antibiotikabehandling fremkom, ble behandlingen vurdert å ikke være i samsvar med retningslinjen. Denne variasjonen innad i gruppen kommer altså ikke tydelig frem i min studie.

For å bedre kunne undersøke omfanget av nedre luftveisinfeksjoner av viral årsak kunne jeg undersøkt mikrobiologiske prøvesvar og hvorvidt antibiotikabehandlingen faktisk var dekkende for mikroben som ble påvist. Disse variablene inngikk i min datainnsamling, men ble utelatt av studien av hensyn til omfang. Inkludering av disse ville belyst omfanget av pasienter med virale luftveisinfeksjoner som mottok antibiotikabehandling, men det ville sannsynligvis ikke gitt et entydig svar da det er forskrivers vurdering som legges til grunn for antibiotikabehandling. Eventuelle co-infeksjoner av bakteriell årsak er heller ikke alltid lett å avkrefte/bekreft.

Jeg har ikke undersøkt utfallet av antibiotikabehandlingen gitt til pasientene i min studie; altså hvordan det gikk med pasientene. Andre studier peker som nevnt i retning av det at å motta antibiotikabehandling i samsvar med retningslinjen gir et fordelaktig utfall for pasienter med blodbaneinfeksjon (Wathne et al., 2019) og at avvik fra retningslinjen kan gi dårligere utfall for disse pasientene (Grøv et al., 2022). Datainnsamlingen min ga et visst grunnlag for en slik undersøkelse ved å registrere mikrobiologiske prøvesvar, og hendelser som reinnleggelse og dødsfall under/etter sykehusoppholdet. Disse er ikke tatt med i analysen, men kan danne

grunnlag for videre studier sammen med de 300 tidligere innsamlede pasientene. Dette er et viktig aspekt i antibiotikastyringsarbeid; pasientene må ikke «underbehandles» på bekostning av målet om å redusere bruk av bredspektrede antibiotika.

### **Dikotomisering av aldersjustert Charlson score**

I analysen valgte jeg å dikotomisere aldersjustert Charlson score i 0-4 og 5-13. Ved å sette grensen mellom score 4 og 5 håpet jeg å favne de mer skrøpelige pasientene i utvalget. Jeg fant ingen signifikant sammenheng mellom samsvar/manglende samsvar med retningslinjen og aldersjustert Charlson score. En inndeling i høyere score kunne kanskje gitt utslag, men det er ikke undersøkt. Sett i retrospekt burde heller Charlson score uten aldersjustering blitt benyttet da mitt utvalg var eldre og alder var en mulig confounder for høy score.

### **Bias ved antibiotikatyper**

Cefotaxim er et bredspektret middel og i dette ligger det en bias når middelet vurderes som «ikke i samsvar, unødvendig bredspektret» Imidlertid er også cefotaxim et riktig valg i noen tilfeller, som eksempelvis vist i figur 1. Cefotaxim ble også vurdert å være riktig valg i 31 % av tilfellene. Penicillin, som er et smalspektret middel, vil ikke kunne vurderes som «unødvendig bredspektret» alene og en sammenligning mellom alle antibiotikatyper blir derfor lite nyttig dersom ikke annen informasjon inkluderes og ses i sammenheng. I kvalitetsforbedringsarbeid er det allikevel nyttig med disse fordelingene som utgangspunkt for åpne diskusjoner med fagmiljøer eller nærmere undersøkelse, sett i sammenheng med for eksempel diagnosegruppe.

Dog forskrevet i få tilfeller, var piperacillin/tazobactam også et middel som ble feilforskrevet hyppig; i 5 av 7 forskrivninger. Middelet lider av samme bias som cefotaxim da det også er bredspektret, men er et likeverdige middel i kombinasjon med ciprofloxacin til svært alvorlig samfunnservervet lungebetennelse som vist i figur 1.

Av de 7 tilfellene som ikke var i samsvar med retningslinjen (andre feil) i min studie var det ingen som ikke var i samsvar grunnet for smalspektret behandling, som kan tyde på at «underbehandling» ikke var en stor utfordring blant pasientene i mitt utvalg. Sett i retrospekt kunne det vært en styrke å inkludere en egen kategori for «for smalspektret» behandling fordi

disse ikke fremkommer tydelig i mitt materiale og er viktig med hensyn til synliggjøring av «underbehandling» og fokus for tiltak innen antibiotikastyring.

### **Ytre validitet**

Bakgrunnen for min studie var kvalitetsforbedring på sykehuset, så ytre validitet var mindre relevant. Dersom formålet med arbeidet hadde vært å analysere antibiotikaforskrivningen i Norge generelt, burde arbeidet vært gjennomført som en multisenterstudie med representasjon fra ulike landsdeler og både små- mellomstore og store sykehus, samt både lokal- og regions- og universitetssykehus.

## **5.5 Implikasjoner**

Videre studier bør se på antibiotikatyper i sammenheng med diagnose og diagnose- undergruppe for å gi informasjon om hvor tiltak kan målrettes enda bedre. En slik undersøkelse vil også gi informasjon om hvorvidt det er i mer alvorlige tilfeller behandlingen blir unødvendig bredspektret. Bruk av skåringsverktøy for alvorlighetsgrad av sykdom, som for eksempel CRB65, som selvstendig variabel, vil være nyttig i den sammenheng.

Fremtidige studier bør også inkludere et større antall pasienter fra de største diagnosegruppene.

Betydningen av skrøpelig og alvorlig sykdom for antibiotikaforskrivning bør undersøkes nærmere, også uten alderskorreksjon. Informasjon om multiple diagnoser bør også inkluderes. Videre vil det være nyttig å også fokusere på for smalspektret behandling, ettersom det heller ikke er ønskelig

Denne studien fokuserte på første forskrivning av antibiotika. Hvorvidt behandlingen ble raskt avsluttet eller endret ble ikke undersøkt. Andre aktuelle fokus for undersøkelse og tiltak innen antibiotikastyring er eksempelvis revurdering av antibiotikavalg og varighet av antibiotikabehandling. Fremtidige studier kan med fordel også inkludere disse aspektene.

Intervensjoner for forbedring bør rette seg mot forskrivning av cefotaxim, for eksempel undervisning om de negative konsekvensene ved bruk av dette middelet.

Gentamicin som alternativ til cefotaxim bør gjøres enklere å forskrive, eksempelvis ved forenkling av elektronisk legemiddelforordning og enkel tilgang til pasientens vekt. En

integrasjon av retningslinjen i elektronisk legemiddelforordning kan potensielt bedre både antibiotikaforskrivningen og lette overvåking av etterlevelsen av retningslinjen.

Diagnosegruppen nedre luftveisinfeksjon utgjør mange innleggelser både i min studie og på landsbasis. Ifølge tall fra Norsk pasientregister (NPR) var det over 48000 sykehusopphold grunnet influensa, lungebetennelse og andre akutte infeksjoner i nedre luftveier i 2022 (Norsk Pasientregister, 2022). En eventuell forbedring i forskrivningene til disse pasientene vil være til fordel for pasientene på individnivå, som får optimal behandling balansert mot risikoen for antibiotikaresistensutvikling. Det vil også være et bidrag til å nå det nasjonale målet om å redusere bruken av bredspektrede antibiotika med 30 % sammenlignet med 2012-nivået og bidra til folkehelsen ved optimalisert pasientbehandling og mindre utvikling og eventuell spredning av antibiotikaresistens.

## **6 Konklusjon**

Av 100 antibiotikaforskrivninger samsvarte 61 % med retningslinjen, mens 36 % ikke samsvarte grunnet unødvendig bredspektret behandling eller andre feil. Det var ingen signifikant assosiasjon mellom samsvar med retningslinjen og aldersjustert Charlson score eller alder alene. Diagnosegruppene «sepsis, inkludert intravaskulære infeksjoner», «nedre luftveisinfeksjon» og «øvre urinveisinfeksjon» fikk oftest foreskrevet antibiotika ikke i samsvar med retningslinjen. Cefotaxim var antibiotikatypen som hyppigst ble forskrevet og også hyppigst ikke var i samsvar med retningslinjen.

Denne studien avdekket altså en betydelig andel antibiotikaforskrivninger i akuttmottaket som ikke samsvarte med anbefalingen i retningslinjen og det finnes rom for å forbedre forskrivningspraksisen. Imidlertid var det gledelige funn at det ikke var forskrevet for smalspektret eller svært bredspektrede/resistensdrivende antibiotika.

## 7 Referanser

- Afset, J. E., Akselsen, P. E., Andersen, C. T., Blix, H. S., Caugant, D., Dansie, L. S., Grave, K., Heldal, E., Helgesen, K. O., Høy, S., Johannessen, G., Knudsen, C. V., Naseer, U., Neteland, M., Norström, M., Paulshus, E., Simonsen, G. S., Slette-meås, J. S., Smistad, M., Sunde, M., Sølverød, L. S., Urdahl, A. M. & Wester, A. L. (2023). *NORM/NORM-VET 2022: Usage of Antimicrobial Agents and Occurrence of Antimicrobial Resistance in Norway*. ISSN: 1502-2307 (print) / 1890-9965 (electronic). Folkehelseinstituttet og Veterinærinstituttet. <https://www.fhi.no/contentassets/aa83c3de73ba4b8aae4ad1331a64f7df/norm-norm-vet-2022.pdf>
- Akershus universitetssykehus. (2022). *Årsberetning for 2022*. <https://www.ahus.no/om-oss#arsberetninger>
- Akselsen, P. E. (2023, 24. mai). *Økt bruk av cefotaksim ved nedre luftveisinfeksjoner – hvordan adressere dette i eget sykehus*. Grunnlagsmateriale til workshop [Lysarkpresentasjon]. Antibiotika.no. <https://www.antibiotika.no/wp-content/uploads/2023/05/P.-E.-Akselsen-Cefotaksim-v-NLVI.pdf>
- Andersen, C. T., Arnesen, T. M., Astrup, E., Blix, H. S., Caugant, D., Grave, K., Larssen, K. W., Norström, M., Radtke, A., Slette-meås, J. S., Simonsen, G. S., Skaare, D., Steinbakk, M., Syversen, G., Urdahl, A. M., Vestrheim, D., Wester, A. L. & Width-Gran, F. (2015). *NORM/NORM-VET 2014: Usage of Antimicrobial Agents and Occurrence of Antimicrobial Resistance in Norway*. ISSN: 1502-2307 (print) / 1890-9965 (electronic). Folkehelseinstituttet og Veterinærinstituttet. [https://www.unn.no/49bac2/siteassets/documents/kompetansetjenester--sentre-og-fagrad/norm---norsk-overvakingssystem-for-antibiotikaresistens-hos-mikrober/rapporter/norm\\_norm-vet\\_2014.pdf](https://www.unn.no/49bac2/siteassets/documents/kompetansetjenester--sentre-og-fagrad/norm---norsk-overvakingssystem-for-antibiotikaresistens-hos-mikrober/rapporter/norm_norm-vet_2014.pdf)
- Antibiotika.no. (2020, 8. desember ). *Om antibiotika*. Hentet 10. september 2022 fra <https://www.antibiotika.no/om-antibiotika/>
- Astrup, E., Blix, H. S., Eriksen-Volle, H.-M., Litle-skare, I. & Elstrøm, P. (2021). *Folkehelse rapporten - Helsetilstanden i Norge: Antibiotikaresistens*. Folkehelseinstituttet. <https://www.fhi.no/he/folkehelse rapporten/smitte/resistens/?term=>
- Bauer, T. T., Ewig, S., Marre, R., Suttorp, N., Welte, T. & The CAPNETZ Study Group. (2006). CRB-65 predicts death from community-acquired pneumonia\*. *Journal of Internal Medicine*, 260(1), 93-101. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2006.01657.x>
- Bragstad, K., Hungnes, O., Waalen, K., Aune, T., Tønnessen, R., Rydland, K. M., Klüwer, B. & Hauge, S. (2018). *Årsrapport: Influensasesongen i Norge 2017-2018*. Folkehelseinstituttet. [https://www.fhi.no/globalassets/dokumenterfiler/rapporter/2018/influensasesongen-i-norge-2017-18\\_publicert-100718.pdf](https://www.fhi.no/globalassets/dokumenterfiler/rapporter/2018/influensasesongen-i-norge-2017-18_publicert-100718.pdf)
- Bragstad, K., Paulsen, T. H., Seppälä, E. M., Tønnessen, R., Klüwer, B., Rydland, K., Moen, L., Rohringer, A., Aune, T. & Hungnes, O. (2022). *Influenza Virological and Epidemiological season report 2021/2022*. Folkehelseinstituttet. <https://www.fhi.no/globalassets/dokumenterfiler/rapporter/2022/2021-2022-influenza-season-october-2022.pdf>
- Cassini, A., Högberg, L. D., Plachouras, D., Quattrocchi, A., Hoxha, A., Simonsen, G. S., Colomb-Cotinat, M., Kretzschmar, M. E., Devleeschauwer, B., Cecchini, M., Ouakrim, D. A., Oliveira, T. C., Struelens, M. J., Suetens, C. & Monnet, D. L. (2019). Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *Lancet Infect Dis*, 19(1), 56-66. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(18\)30605-4](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(18)30605-4)



- Charani, E., Ahmad, R., Rawson, T. M., Castro-Sanchèz, E., Tarrant, C. & Holmes, A. H. (2019). The Differences in Antibiotic Decision-making Between Acute Surgical and Acute Medical Teams: An Ethnographic Study of Culture and Team Dynamics. *Clin Infect Dis*, 69(1), 12-20. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy844>
- Charlson, M. (2023). MD+ CALC Charlson Comorbidity Index (CCI). Hentet 23. Mars 2023 fra <https://www.mdcalc.com/calc/3917/charlson-comorbidity-index-cci>
- Charlson, M. E., Pompei, P., Ales, K. L. & MacKenzie, C. R. (1987). A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*, 40(5), 373-383. [https://doi.org/10.1016/0021-9681\(87\)90171-8](https://doi.org/10.1016/0021-9681(87)90171-8)
- Christensen, I., Haug, J. B., Berild, D., Bjørnholt, J. V., Skodvin, B. & Jelsness-Jørgensen, L.-P. (2022). Factors Affecting Antibiotic Prescription among Hospital Physicians in a Low-Antimicrobial-Resistance Country: A Qualitative Study. *Antibiotics*, 11(1), 98. <https://www.mdpi.com/2079-6382/11/1/98>
- Davey, P., Marwick, C. A., Scott, C. L., Charani, E., McNeil, K., Brown, E., Gould, I. M., Ramsay, C. R. & Michie, S. (2017). Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst Rev*, 2(2), Cd003543. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003543.pub4>
- Espenhain, L., Jørgensen, S. B., Leegaard, T. M., Lelek, M. M., Hånsen, S. H., Nakstad, B., Sunde, M. & Steinbakk, M. (2018). Travel to Asia is a strong predictor for carriage of cephalosporin resistant *E. coli* and *Klebsiella* spp. but does not explain everything; prevalence study at a Norwegian hospital 2014–2016. *Antimicrobial Resistance & Infection Control*, 7(1), 146. <https://doi.org/10.1186/s13756-018-0429-7>
- European Centre for Disease Prevention and Control. (2022a). *Facts about antimicrobial resistance*. Hentet 10. september 2022 fra <https://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-resistance/facts>
- European Centre for Disease Prevention and Control. (2022b). *Factsheet for the general public - Antimicrobial resistance*. Hentet 10. september 2022 fra <https://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-resistance/facts/factsheets/general-public>
- European Centre for Disease Prevention and Control & World Health Organization Regional Office for Europe. (2022). *Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2022; 2020 data*. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2022-2020-data>
- Folkehelseinstituttet. (2015a, 25.august). *ESBL-holdige gramnegative stavbakterier - smitteverntiltak i helseinstitusjoner*. Hentet 22. oktober 2023 fra <https://www.fhi.no/sm/smittevern-i-helsetjenesten/tiltak/esbl-holdige-gramnegative-stavbakte/>
- Folkehelseinstituttet. (2015b, 21. mai). *Om antibiotikaresistens*. Hentet 10. september 2022 fra <https://www.fhi.no/sv/antibiotikaresistens/om-antibiotikaresistens/>
- Forskrift om rekvirering og utlevering av legemidler m.m. (2022). *Forskrift om rekvirering og utlevering av legemidler m.m. (FOR-2022-06-02-977) (§ 6-1)*. Lovdata. <https://lovdata.no/forskrift/2022-06-02-977>
- Forskrift om smittevern i helsetjenesten. (2005). *Forskrift om smittevern i helse- og omsorgstjenesten (FOR-2005-06-17-610)*. Lovdata. <https://lovdata.no/forskrift/2005-06-17-610>
- Frenkel, W. J., Jongerius, E. J., Mandjes-van Uiter, M. J., van Munster, B. C. & de Rooij, S. E. (2014). Validation of the Charlson Comorbidity Index in Acutely Hospitalized Elderly Adults: A Prospective Cohort Study. *Journal of the American Geriatrics Society*, 62(2), 342-346. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/jgs.12635>
- Grøv, K., Håland, E., Waagsbø, B., Salvesen, Ø., Damås, J. K. & Afset, J. E. (2022). Empirical antimicrobial therapy for bloodstream infections not compliant with guideline was associated with discordant therapy, which predicted poorer outcome even in a low resistance environment. *Infectious Diseases*, 54(12), 833-845. <https://doi.org/10.1080/23744235.2022.2109208>

- Gyssens, I. C. (2001). Quality measures of antimicrobial drug use. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 17(1), 9-19. [https://doi.org/10.1016/S0924-8579\(00\)00208-9](https://doi.org/10.1016/S0924-8579(00)00208-9)
- Hansen, M. J. T. & Lunde, E. B. (2020). Sykepleiere er viktige bidragsytere i antibiotikastyringen. *Sykepleien*, 108(e-82867). <https://doi.org/10.4220/Sykepleiens.2020.82867>
- Hareide, B., Aas, N. K., Brandtzæg, P., Grande, E. M., Haugsbø, A., Ingebrigtsen, K., Myhr, K., Nielsen, B. D., Solberg, C. O., Svarva, P. L., Wesenberg, G. R., Bjørneklett, A., Fossum, K., Harthug, S., Hjortdahl, P., Lunestad, B.-T., Myrmæl, A., Ringertz, S. H., Steinbakk, M., Vorland, L. H., Aavitsland, P. & Høiby, E. A. (1998). *Plan for å motvirke antibiotikaresistens*. Statens institutt for folkehelse. Sosial- og helsedepartementet. <https://www.regjeringen.no/no/dokumentarkiv/Regjeringen-Bondevik-I/andre-dokumenter/hod/1998/plan-for-a-motvirke-antibiotikaresistens/id101959/>
- Helse- og omsorgsdepartementet. (2015a). *Handlingsplan mot antibiotikaresistens i helsetjenesten med det mål å redusere antibiotikabruken i befolkningen med 30 prosent innen utløpet av 2020*. Hentet 25. september 2022 fra <https://www.regjeringen.no/contentassets/915655269bc04a47928fce917e4b25f5/handlingsplan-antibiotikaresistens.pdf>
- Helse- og omsorgsdepartementet. (2015b). *Nasjonal strategi mot antibiotikaresistens 2015-2020*. <https://www.regjeringen.no/contentassets/915655269bc04a47928fce917e4b25f5/handlingsplan-antibiotikaresistens.pdf>
- Helse- og omsorgsdepartementet. (2019). *Handlingsplan for et bedre smittevern - med det mål å redusere helsetjenesteassosierte infeksjoner 2019-2023*. <https://www.regjeringen.no/contentassets/714aa1437e2545f7bb4914a3474cd691/handlingsplan-for-et-bedre-smittevern.pdf>
- Helse- og omsorgsdepartementet. (2023). *Oppdragsdokument 2023 Helse Sør-Øst RHF*. <https://www.regjeringen.no/contentassets/bd8a11644b744dec8a8dc452794000e4/oppdragsdokument-2023-helse-sor-ost-rhf.pdf>
- Helsedirektoratet. (2013, 26. juni 2023). *Antibiotika i sykehus. Nasjonal faglig retningslinje*. Hentet 23. september 2022 fra <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/antibiotika-i-sykehus>
- Helsedirektoratet. (2021). *Retningslinjer for antibiotika i sykehus. Metode og prosess*. Hentet 01. oktober 2022 fra <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/antibiotika-i-sykehus/metode-og-prosess>
- Helsedirektoratet. (2023, 26. juni 2023). *Antibiotikabruk i sykehus: Metodebok*. Hentet 01. august 2023 fra <https://metodebok.no/antibiotika>
- Helsepersonelloven. (1999a). *Lov om helsepersonell (LOV-1999-07-02-64) (§11)*. Lovdata. <https://lovdata.no/lov/1999-07-02-64>
- Helsepersonelloven. (1999b). *Lov om helsepersonell (LOV-1999-07-02-64) (§ 26)*. Lovdata. <https://lovdata.no/lov/1999-07-02-64>
- Holen, Ø., Alberg, T., Blix, H. S., Smith, I., Neteland, M. I. & Eriksen, H. M. (2017). Broad-spectrum antibiotics in Norwegian hospitals. *Tidsskrift for Den norske lægeforening*, 137(5), 362-366. <https://doi.org/10.4045/tidsskr.16.0622>
- Holmes, A. H., Moore, L. S., Sundsfjord, A., Steinbakk, M., Regmi, S., Karkey, A., Guerin, P. J. & Piddock, L. J. (2016). Understanding the mechanisms and drivers of antimicrobial resistance. *Lancet*, 387(10014), 176-187. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(15\)00473-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(15)00473-0)
- Hovind MJ, Berdal JE, Dalgard O & Lyngbakken MN. (2023, 15.-18. april). *A retrospective study on impact of antibiotic therapy on mortality in viral respiratory infections* [Konferansesammendrag]. European Congress of Clinical Microbiology & Infectious Diseases - ECCMID 2023, København, Danmark. <https://www.ajmc.com/view/antibiotics-do-not-cut-death-risk-in-hospitalized-patients-with-viral-respiratory-illnesses>
- Hulscher, M. E. J. L. & Prins, J. M. (2017). Antibiotic stewardship: does it work in hospital practice? A review of the evidence base. *Clinical Microbiology and Infection*, 23(11), 799-805. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2017.07.017>

- Høgli, J. U., Garcia, B. H., Skjold, F., Skogen, V. & Småbrekke, L. (2016). An audit and feedback intervention study increased adherence to antibiotic prescribing guidelines at a Norwegian hospital. *BMC Infectious Diseases*, 16(1), 96. <https://doi.org/10.1186/s12879-016-1426-1>
- Jørgensen, S. B., Bojer, M. S., Boll, E. J., Martin, Y., Helmersen, K., Skogstad, M. & Struve, C. (2016). Heat-resistant, extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in endoscope-mediated outbreak. *Journal of Hospital Infection*, 93(1), 57-62. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2016.01.014>
- Jørgensen, S. B., Samuelsen, Ø., Sundsfjord, A., Bhatti, S. A., Jørgensen, I., Sivapathasundaram, T. & Leegaard, T. M. (2014). High prevalence of faecal carriage of ESBL-producing Enterobacteriaceae in Norwegian patients with gastroenteritis. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, 46(6), 462-465. <https://doi.org/10.3109/00365548.2014.896031>
- Livorsi, D., Comer, A. R., Matthias, M. S., Perencevich, E. N. & Bair, M. J. (2016). Barriers to guideline-concordant antibiotic use among inpatient physicians: A case vignette qualitative study. *J Hosp Med*, 11(3), 174-180. <https://doi.org/10.1002/jhm.2495>
- Lydersen, S., Fagerland, M. W. & Laake, P. (2019). Pearsons khikvadrattest. *Tidsskrift for Den norske laegeforening*, 139(12). <https://doi.org/10.4045/tidsskr.18.0125>
- Lyngstad, T. M., Berg, T. C., Brandal, L. C. T., Grenersen, M. P., Heradstveit, P. L., Johansen, T. K. B., Lange, H., Lund, H. M., Macdonald, E. A., Naseer, M. U., Paulsen, T. H. & Feruglio, S. L. (2023). *Årsrapport. Utbrudd av smittsomme sykdommer i Norge i 2022*. Folkehelseinstituttet. <https://hdl.handle.net/11250/3097611>
- May, L., Martín Quirós, A., Ten Oever, J., Hoogerwerf, J., Schoffelen, T. & Schouten, J. (2021). Antimicrobial stewardship in the emergency department: characteristics and evidence for effectiveness of interventions. *Clinical Microbiology and Infection*, 27(2), 204-209. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.10.028>
- Merk, H., Högberg, L. D., Plachouras, D., Suetens, C. & Monnet, D. L. (2022). *Assessing the health burden of infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU/EEA, 2016-2020*. European Centre for Disease Prevention and Control,. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/health-burden-infections-antibiotic-resistant-bacteria-2016-2020>
- MSIS-forskriften. (2003). *Forskrift om Meldingssystem for smittsomme sykdommer (FOR-2003-06-20-740)* Lovdata. <https://lovdata.no/forskrift/2003-06-20-740>
- Mulvey, M. R. & Simor, A. E. (2009). Antimicrobial resistance in hospitals: How concerned should we be? *Canadian Medical Association Journal*, 180(4), 408-415. <https://doi.org/10.1503/cmaj.080239>
- Murray, C. J. L., Ikuta, K. S., Sharara, F., Swetschinski, L., Robles Aguilar, G., Gray, A., Han, C., Bisignano, C., Rao, P., Wool, E., Johnson, S. C., Browne, A. J., Chipeta, M. G., Fell, F., Hackett, S., Haines-Woodhouse, G., Kashef Hamadani, B. H., Kumaran, E. A. P., McManigal, B. & Agarwal, R. (2022). Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *The Lancet*, 399(10325), 629-655. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02724-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02724-0)
- Nasjonalt kompetansetjeneste for antibiotikabruk i spesialisthelsetjenesten. (2023). *Om kompetansetjenesten*. Hentet 6. desember 2023 fra <https://www.antibiotika.no/kas-2/om-kompetansetjenesten-2/>
- Nasjonalt Folkehelseinstitutt og Helsedirektoratet. (2009). *Nasjonalt veileder for å forebygge spredning av meticillinresistente Staphylococcus aureus (MRSA) i helseinstitusjoner*. Hentet 22. oktober 2023 fra <https://www.fhi.no/globalassets/dokumenterfiler/rapporter/2009-og-eldre/mrsa-veilederen.pdf>
- Nasjonalt senter for antibiotikabruk i sykehus. (2023). *Forbruk av antibiotika 2016 - 2. tertial 2023 Norske sykehus (somatikk)*. Antibiotika.no. <https://www.antibiotika.no/wp-content/uploads/2023/11/2.-terial-2023-Forbruk-av-bredspektrede-antibiotika-i-norske-sykehus.pdf>

- Nasjonalt senter for antibiotikabruk i sykehus (NSAS). (2023). *Retningslinje for antibiotikabruk i sykehus, kortversjon* [Lommefolder]. Antibiotika.no. [https://www.antibiotika.no/wp-content/uploads/2023/02/202-4491\\_Antibiotikabruk-i-sykehus\\_1og4\\_2og3\\_080223\\_hefte.pdf](https://www.antibiotika.no/wp-content/uploads/2023/02/202-4491_Antibiotikabruk-i-sykehus_1og4_2og3_080223_hefte.pdf)
- Nilholm, H., Holmstrand, L., Ahl, J., Månsson, F., Odenholt, I., Tham, J., Melander, E. & Resman, F. (2015). An Audit-Based, Infectious Disease Specialist-Guided Antimicrobial Stewardship Program Profoundly Reduced Antibiotic Use Without Negatively Affecting Patient Outcomes. *Open Forum Infect Dis*, 2(2), ofv042. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofv042>
- NOIS-registerforskriften. (2005). *Forskrift om Norsk overvåkingssystem for antibiotikabruk og helsetjenesteassosierte infeksjoner (FOR-2005-06-17-611)* (§ 2-1). Lovdata. <https://lovdata.no/forskrift/2005-06-17-611>
- Nordseth, T. (2023, 4. september). *NEWS - National Early Warning Score*. Store medisinske leksikon. Hentet 14. november 2023 fra [https://sml.snl.no/NEWS - National Early Warning Score](https://sml.snl.no/NEWS_-_National_Early_Warning_Score)
- Norsk legemiddelhåndbok. (2023). *SOFA – definisjoner på akutt organdysfunksjon*. Foreningen for utgivelse av Norsk legemiddelhåndbok. Hentet 14. november 2023 fra <https://www.legemiddelhandboka.no/T1.22.7/Infeksjonssykdommer#TK-01-Infeksjon-17749>
- Norsk Pasientregister. (2022). *Aktivitet i somatiske sykehus, spesialisthelsetjenesten, Kapittel I (A00-B99) Visse infeksjonssykdommer og parasittsykdommer*. Helsedirektoratet. Hentet 3. november 2023 fra <https://www.helsedirektoratet.no/statistikk/statistikk-fra-npr/aktivitet-somatiske-sykehus>
- O'Neill, J. (2014). *Antimicrobial Resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations*. The Review on Antimicrobial Resistance. [https://amr-review.org/sites/default/files/AMR%20Review%20Paper%20-%20Tackling%20a%20crisis%20for%20the%20health%20and%20wealth%20of%20nations\\_1.pdf](https://amr-review.org/sites/default/files/AMR%20Review%20Paper%20-%20Tackling%20a%20crisis%20for%20the%20health%20and%20wealth%20of%20nations_1.pdf)
- OneHealthTrust. (2023). *ResistanceMap: Resistance of Escherichia coli to Cephalosporins (3rd gen)*. Hentet 29. september 2023 fra <https://resistancemap.onehealthtrust.org/AntibioticResistance.php>
- Raffelsberger, N., Buczek, D. J., Svendsen, K., Småbrekke, L., Pöntinen, A. K., Löhr, I. H., Andreassen, L. L. E., Simonsen, G. S., Sundsfjord, A., Gravningen, K. & Samuelsen, Ø. (2023). Community carriage of ESBL-producing Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae: a cross-sectional study of risk factors and comparative genomics of carriage and clinical isolates. *mSphere*, 8(4), e00025-00023. <https://doi.org/10.1128/msphere.00025-23>
- Rollag, H., Müller, F. & Tønjum, T. (2019). *Medisinsk mikrobiologi* (4. utg.). Gyldendal.
- Seymour, C. W., Liu, V. X., Iwashyna, T. J., Brunkhorst, F. M., Rea, T. D., Scherag, A., Rubenfeld, G., Kahn, J. M., Shankar-Hari, M., Singer, M., Deutschman, C. S., Escobar, G. J. & Angus, D. C. (2016). Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *Jama*, 315(8), 762-774. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0288>
- Simonsen, G. S. (2016, 16. november). *Norsk legemiddelhåndbok - Om bruk av antimikrobielle midler*. Foreningen for utgivelse av Norsk legemiddelhåndbok. Hentet 11. august 2023 fra [https://www.legemiddelhandboka.no/L1.1/Om\\_bruk\\_av\\_antimikrobielle\\_midler](https://www.legemiddelhandboka.no/L1.1/Om_bruk_av_antimikrobielle_midler)
- Skodvin, B., Aase, K., Charani, E., Holmes, A. & Smith, I. (2015). An antimicrobial stewardship program initiative: a qualitative study on prescribing practices among hospital doctors. *Antimicrob Resist Infect Control*, 4, 24. <https://doi.org/10.1186/s13756-015-0065-4>
- Skoog, G., Struwe, J., Cars, O., Hanberger, H., Odenholt, I., Prag, M., Skärlund, K., Ulleryd, P. & Erntell, M. (2016). Repeated nationwide point-prevalence surveys of antimicrobial use in Swedish hospitals: data for actions 2003-2010. *Euro Surveill*, 21(25). <https://doi.org/10.2807/1560-7917.Es.2016.21.25.30264>
- Store medisinske leksikon. (2020, 11. august). *ATC-systemet*. Store Norske Leksikon. Hentet 29. juni 2023 fra <https://sml.snl.no/ATC-systemet>

- Strand, B. H., Berg, C. L., Syse, A., Nielsen, C. S., Skirbekk, V. F., Totland, T. H., Hansen, T., Vollrath, M. E. M. T., Blix, H. S., Husabø, K. J., Gjertsen, F., Meyer, H. E., Kvaavik, E., Nes, R. B., Reneflot, A., Ranhoff, A. H., Bye, E. K., Holvik, K., Hjellvik, V., Dalene, K. E., Steingrimsdottir, O. A., Engdahl, B. L. & Håberg, A. K. (2023). *Folkehelse rapporten - Helse hos eldre i Norge*. Folkehelseinstituttet.  
<https://www.fhi.no/he/folkehelse rapporten/grupper/eldre/?term=#om-aldring-og-helse>
- Valle, V. (2007, 7. august ). *Tabben som ble menneskets redning*. NRK.  
<https://www.nrk.no/kultur/tabben-som-ble-menneskets-redning-1.3133523>
- Vennerød, A. M. & Granås, A. G. (2023, 12. oktober). *Legemidler*. Store medisinske leksikon. Hentet 3. november 2023 fra <https://sml.snl.no/legemidler>
- Wathne, J. S., Harthug, S., Kleppe, L. K. S., Blix, H. S., Nilsen, R. M., Charani, E. & Smith, I. (2019). 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*, 8, 63. <https://doi.org/10.1186/s13756-019-0515-5>
- Wathne, J. S., Skodvin, B., Charani, E., Harthug, S., Blix, H. S., Nilsen, R. M., Kleppe, L. K. S., Vukovic, M. & Smith, I. (2020). Identifying targets for antibiotic stewardship interventions through analysis of the antibiotic prescribing process in hospitals - a multicentre observational cohort study. *Antimicrob Resist Infect Control*, 9(1), 114. <https://doi.org/10.1186/s13756-020-00749-y>
- Woerther, P.-L., Andremont, A. & Kantele, A. (2017). Travel-acquired ESBL-producing Enterobacteriaceae: impact of colonization at individual and community level. *Journal of Travel Medicine*, 24(suppl\_1), S29-S34. <https://doi.org/10.1093/jtm/taw101>
- Woerther, P. L., Burdet, C., Chachaty, E. & Andremont, A. (2013). Trends in human fecal carriage of extended-spectrum  $\beta$ -lactamases in the community: toward the globalization of CTX-M. *Clin Microbiol Rev*, 26(4), 744-758. <https://doi.org/10.1128/cmr.00023-13>
- World Health Organization. (2015). *Global action plan on antimicrobial resistance*. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241509763>
- World Health Organization. (2020, 31. juli). *Antibiotic resistance, fact-sheet*. Hentet 20. april 2023 fra <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance>
- World Health Organization. (2022). *The WHO AWaRe (Access, Watch, Reserve) antibiotic book*. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240062382>
- Waagsbø, B., Tranung, M., Damås, J. K. & Heggelund, L. (2022). Antimicrobial therapy of community-acquired pneumonia during stewardship efforts and a coronavirus pandemic: an observational study. *BMC Pulmonary Medicine*, 22(1), 379. <https://doi.org/10.1186/s12890-022-02178-6>
- Øverås, T. H. (2018). *Rett antibiotika til rett pasient* [Prosjektoppgave, Universitetet i Oslo]. UiO DUO vitenarkiv. <https://www.duo.uio.no/bitstream/handle/10852/68619/Tord-H--ver-s---Rett-antibiotika-til-rett-pasient.pdf?sequence=1>



**Norges miljø- og biovitenskapelige universitet**  
Noregs miljø- og biovitenskapelige universitet  
Norwegian University of Life Sciences

Postboks 5003  
NO-1432 Ås  
Norway