

Prokalsitonin som beslutningsstøtte ved seponering av antibiotika ved samfunnsvervet pneumoni

Infeksjonsmedisinsk avdeling, Ullevål Sykehus

Astrid Uhrenholdt Jacobsen, Camilla Gustavsen, Christian Eide, Eirin Roland Udnæs,
Martin Lysaker, Mie Marie Berg



Prosjektoppgave i KLoK

UNIVERSITETET I OSLO

06.11.2020

Sammendrag

Innledning:

Et økende omfang av antibiotikaresistens truer verdens helse. Utviklingen drives av selve bruken av antibiotika, hvilket gjør reduksjon av antibiotikabruk til en felles internasjonal målsetning. Studier har vist at behandling ved samfunnservivet pneumoni (SEP) overskrider anbefalt varighet ved norske sykehus. Denne oppgaven utarbeider et kvalitetsforbedringsprosjekt med analysen prokalsitonin (PCT) som beslutningsstøtte for seponering av antibiotika ved SEP. Målsetningen er å behandle flere pasienter med SEP innen anbefalt behandlingsvarighet.

Kunnskapsgrunnlag:

Et systematisk søk fant frem til en retningslinje som tar i bruk PCT ved seponering av antibiotika ved nedre luftveisinfeksjoner. Kunnskapsgrunnlaget viser at seponering av antibiotika basert på PCT ved SEP både er trygt og antibiotikabesparende. Bruk av PCT ved SEP medførte 2,9 dager kortere antibiotikabehandling (fra 10,4 til 7,5 dager, 95% KI -3,38 til -2,5), uten økt mortalitet eller behandlingssvikt. En minimetodevurdering ved OUS viser at bruk av PCT som beslutningsstøtte ved seponering av antibiotika kan være kostnadseffektivt om det tas i bruk korrekt.

Mikrosystem/Tiltak/kvalitetsindikator:

Vi vil innføre vårt kvalitetsforbedringsprosjekt på infeksjonsavdelingen ved OUS Ullevål. Kvalitetsindikatorer er "antall dager med antibiotikabehandling hos en pasient med ukomplisert SEP" og "antall PCT-målinger utført hos hver pasient". Disse vil kunne gi konkrete tall på om behandlingens lengde reduseres, samt om algoritmen følges og kan tilskrives en potensiell antibiotikareducerende effekt. Tiltak for implementering inkluderer nedsettelse av en prosjektgruppe, informasjonsarbeid og opplæring av personell, elektronisk varsel, laboratoriepakke og implementering av en PCT-algoritme.

Prosess/Ledelse/Organisering:

Vi vil lede kvalitetsforbedringsprosjektet, med faglig støtte i Kristian Tonby, leder for antibiotikateamet på OUS Ullevål og infeksjonsavdelingens antibiotikakontakt. En nedsatt prosjektgruppe skal involvere helsepersonell fra de berørte arbeidsgruppene, samt sørge for adekvat fremdrift og nødvendige tekniske løsninger. Prosjektplanen har en total ramme på to år og er strukturert etter FHIs modell for kvalitetsforbedring, basert på PUKK-sirkelen.

Diskusjon:

SEP er en vanlig sykdom i Norge, og reduksjon av antibiotikaforbruk i denne gruppen vil være et viktig antibiotikabesparende tiltak. Kunnskapsgrunnlaget for PCT som beslutningsstøtte ved seponering av antibiotika er relativt nytt, har en del svakheter, samt usikker overførbarhet til norske forhold. Kvalitetsforbedringsprosjektet må dermed innledes med en kartleggingsfase for å få oversikt over nåværende praksis, og potensiell antibiotikabesparende effekt ved bruk av PCT må evalueres nøye i etterkant av prosjektets implementering.

Innholdsfortegnelse

Sammendrag	2
1. Innledning.....	5
2. Kunnskapsgrunnlaget.....	6
2.1. Innledende refleksjoner	6
2.2. Innhenting av kunnskap	6
2.3. Utforming og gjennomføring av søk	7
2.4. Søkeresultat.....	8
2.5. Innhold i kildene	9
2.6. Kan vi stole på kildene?.....	9
2.7. Kostnadseffektivitet.....	10
3. Dagens praksis, kvalitetsindikatorer og tiltak.....	10
3.1. Mikrosystemet.....	10
3.2. Dagens praksis	11
3.2.1. Etterlevelse av metodeboken	11
3.2.2. PCT som verktøy	11
3.2.3. Registrering av data	12
3.3. Kvalitetsindikatorer.....	12
3.4. Tiltak.....	12
3.4.1. Informasjon og undervisning.....	13
3.4.2. Implementering av algoritme.....	13
3.4.3. Dobbeltkontroll	15
3.4.4. Elektroniske tiltak	15
3.4.5. Andre tiltak.....	15
4. Prosess, ledelse og organisering.....	15
4.1. Forberedelser	15
4.2. Planlegging	16
4.3. Gjennomføring.....	17
4.4. Evaluering.....	18
4.5. Oppfølging.....	19
4.5.1. Forventet motstand mot ny praksis	19
4.5.2. Håndtering av motstand	19
5. Diskusjon	19
5.1. Er kunnskapsgrunnlaget godt nok?	20
5.2. Er tiltaket relevant i norske sykehus?	20
5.3. Nye retningslinjer for antibiotikabehandling ved samfunnservert pneumoni	20

5.4.	Vil norske klinikere ta PCT i bruk?.....	21
5.5.	Hva er det overordnede målet, og hvordan kan det måles?	21
6.	Konklusjon	21
7.	Referanser	23

1. Innledning

En av vår tids største trusler mot global helse er utviklingen av antibiotikaresistens. Allerede i 2007 plasserte det europeiske smittevernssenteret (ECDC) antibiotikaresistente mikroorganismer på toppen av listen over smittsomme sykdommer som utgjør en alvorlig trussel mot europeisk folkehelse(1). Deres overvåkningsrapport fra 2018 viste at årlig infiseres mer enn 670 000 europeere, og omtrent 33 000 dør som en direkte konsekvens av antibiotikaresistente mikrober. Relaterte helsekostnader for EU- og EØS-land ligger på cirka 1,1 milliard euro (2). I Norge er foreløpig utbredelsen av antibiotikaresistens lav sammenlignet med Europa og verden forøvrig. Likevel ser vi en økende forekomst også hos oss. Økende importsmitte og en urovekkende mangel på utvikling av nye antibiotikum er globale utfordringer vi deler med verdenssamfunnet (3).

Antibiotikaresistens oppstår når mikrober utvikler egenskaper som gjør at virkningsstoffet ikke klarer å svekke eller utrydde mikroben. Noen bakterier har medfødt resistens mot visse antibiotikum, mens andre vil erverve resistens ved at det oppstår forandringer i mikroorganismens arvestoff. I begge tilfeller vil den resistente grenen av mikrobepopulasjonen øke dersom den utsettes for antibiotika, gjennom naturlig seleksjon av de mest overlevelsesdyktige mikrobenene. Det er altså selve bruken av antibiotika som driver resistensutviklingen (4). Det overordnede prinsippet for å redusere antibiotikaresistens er dermed å begrense bruken av antibiotika, som er vektlagt i internasjonale og norske antibiotikastyringsprogrammer og retningslinjer (5).

Forsvarlig bruk av antibiotika baserer seg på en vurdering av hvorvidt antibiotika er nødvendig behandling mot en tilstand, å velge riktig antibiotika mot mistenkt eller bekreftet mikrobe, og justere behandlingen etter mikrobiologiske analysesvar. De siste årene har antibiotikakurenes *varighet* fått mer oppmerksomhet. Både EU og UpToDate sine antibiotikastyringsprogrammer understreker behovet av å redusere antibiotikakurer til korteste effektive varighet for å motvirke resistensutvikling (5, 6), såfremt det er klinisk forsvarlig. Dette gjenspeiles i nylig oppdaterte norske retningslinjer, der minimum behandlingsvarighet ved samfunnservvert pneumoni (SEP) ble redusert til 5-7 dager (7). I tillegg til at kortere antibiotikakurer reduserer resistensutvikling, vil det gi en lavere total belastning av antibiotikarelaterte bivirkninger.

Studier ved Oslo og Tromsø universitetssykehus har vist en vanlig behandlinglengde ved SEP på 10-11 dager (8, 9). Forfatterne bak denne oppgaven har også erfart at antibiotikakurer ofte forskrives eller forlenges utover anbefalte antall dager. Spørsmålet vi da stiller oss er: hvordan få norske sykehusavdelinger til å seponere antibiotika innen anbefalt behandlinglengde? For å finne ut av dette må man utforske hva som er årsakene til at antibiotikakurer strekker ut, slik at man kan sette inn målrettede forbedringstiltak mot potensielle utfordringer i rutiner eller holdninger. Seponering av antibiotika besluttes på grunnlag av klinisk bedring og synkende verdier av C-reaktivt protein (CRP) og leukocytter. Pasienter som behandles for SEP på sykehus kan ha kompliserte forløp slik at klinikken tilsier lengre kurer enn 5-7 dager. Dersom pasienten derimot er i klinisk bedring, men man utsetter seponering på grunnlag av fortsatt forhøyet CRP-verdi, kan det være problematisk. CRP er et lite spesifikt akutfaseprotein som stiger i forbindelse med flere ulike inflammatoriske prosesser, og har varierende individuelle referanseverdier (10). Økning og fall har dessuten en forsinket respons i forhold til tilstanden den reagerer på. De siste årene har det kommet økende kunnskap om en analyse som mer spesifikt reflekterer bakterielle infeksjoner – prokalsitonin (PCT).

PCT er et prohormon for kalsitonin. Hos friske mennesker finnes PCT i svært lave konsentrasjoner i serum. Ved en infeksjon øker serumkonsentrasjonen raskt, og synker relativt hurtig ved vellykket behandling (11). Økningen i PCT er mer uttalt ved bakterielle infeksjoner enn ved virale, og kan derfor brukes som en markør for bakterielle infeksjoner (12). Med målsetningen om å redusere

antibiotikabruk viser eksisterende forskning at PCT-målinger er nyttige når anvendt for seponering av antibiotika hos pasienter med SEP. SEP er en vanlig sykdom i Norge som ofte rammer eldre. Med den demografiske utviklingen i Norge kan vi dermed forvente en økende frekvens av behandlingstrengende pneumonier. Et tiltak for å redusere antibiotikaforbruk ved denne diagnosen har således et stort antibiotikabesparende potensiale.

Denne oppgaven har som mål å utarbeide et kvalitetsforbedringsprosjekt som systematisk tar i bruk PCT som beslutningsstøtte ved seponering av antibiotika ved SEP på infeksjonsavdelingen ved OUS Ullevål. Vårt primære mål er at 70 % av pasienter med SEP skal behandles innenfor retningslinjenes anbefalte varighet, men den konkrete målsetningen må være realistisk, og vil derfor basere seg på en kartlegging av behandlingspraksis i initialfasen av prosjektet.

2. Kunnskapsgrunnlaget

2.1. Innledende refleksjoner

I den innledende fasen av arbeidet ble det søkt usystematisk for å få et overblikk over kunnskapsfeltet. Grunnet treff på flere retningslinjer som anbefaler bruk av PCT i antibiotikastyring gikk vi videre med problemstillingen og gjorde et systematisk søk. I dette kapittelet gjør vi rede for prosessen for kunnskapsinnhenting, fremlegger kunnskapsgrunnlaget for oppgaven, og gjør en kritisk vurdering av dette. Avslutningsvis belyses helseøkonomiske aspekter.

2.2. Innhenting av kunnskap

I det usystematiske søket ønsket vi å se om det fantes grunnlag for å bruke PCT for å redusere antibiotikabruk, i hvilke situasjoner det var mest relevant, og om det er økonomisk lønnsomt. Funn fra det usystematiske søket dannet grunnlaget for et mer systematisk søk, basert på en PICO-formulering. PICO står for populasjon/problem, intervensjon, kontroll og utfall, og brukes for å lage en oversikt og struktur på hva søkeren er ute etter (13). Gruppen startet med en ganske åpen PICO-formulering:

Populasjon: Voksne med luftveisinfeksjon

Intervensjon: Styre/seponere antibiotika basert på prokalsitonin

Kontroll: Seponere antibiotika basert på dagens praksis

Utfall: Gir det redusert bruk av antibiotika uten å gi økt mortalitet/morbiditet eller behandlingssvikt?

Denne formuleringen ble senere i arbeidet endret – populasjonen ble begrenset til pasienter med SEP, og intervensjonen kun til seponering av antibiotika med PCT-styring:

Populasjon: Voksne med samfunnservvert pneumoni

Intervensjon: Seponere antibiotika basert på prokalsitonin

Kontroll: Seponere antibiotika basert på dagens praksis

Utfall: Gir det redusert bruk av antibiotika uten å gi økt mortalitet/morbiditet eller behandlingssvikt?

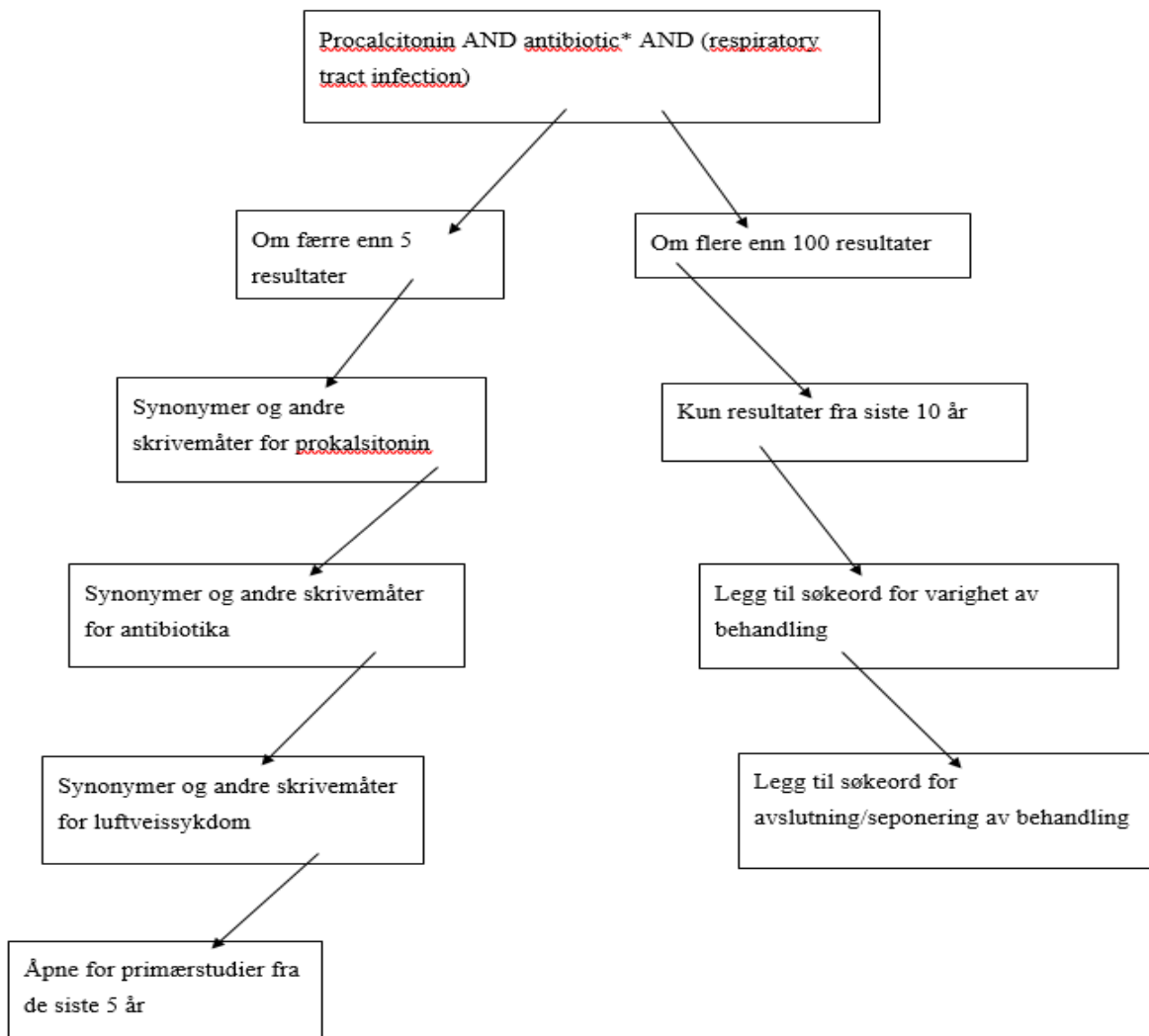
Underveis i arbeidet kommuniserte vi med veiledere i faget KLoK, som bidro til å spisse søket vårt. Det ble satt spørsmålsteget ved retningslinjene vi fant, og overførbarheten til en norsk kontekst. For å få mer kunnskap om feltet fant vi det dermed nødvendig å ta kontakt med norske forskere og leger som jobber tett på antibiotikaresistens-problematikken. Samtale med en av Norges fremste forskere innen antibiotikaresistens, Dag Berild, to biokjemikere, og samtaler med leger på lungemedisinsk og

infeksjonsmedisinsk avdeling på OUS Ullevål ble en del av vår strategi for kunnskapsinnhenting. Vi fikk her informasjon om bruk av antibiotika på norske sykehus, og ble anbefalt noen artikler som beskriver utfordringer innen antibiotikaforskrivning på norske sykehus, inkludert for lang behandlingsvarighet ved SEP (8, 9). Vi ble også henvist til en minimetodevurdering som tar for seg helseøkonomiske aspekter. Dette kildematerialet ble flettet inn i vårt kunnskapsgrunnlag og vil gjøres rede for.

2.3. Utforming og gjennomføring av søk

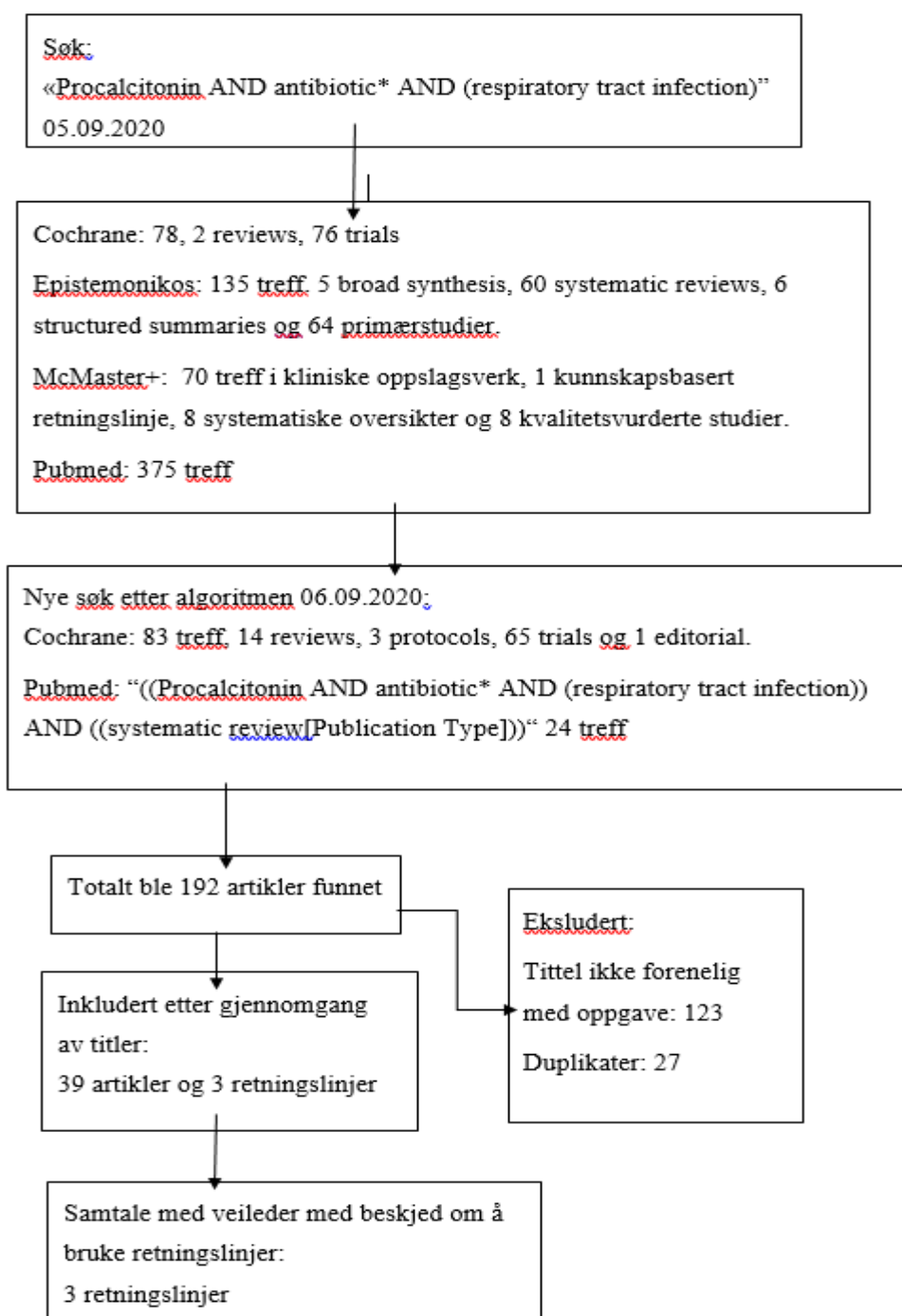
Vi utarbeidet en algoritme for det systematiske søket (Figur 1). Grunnet fokus på SEP ble retningslinjer og systematiske oversikter som omhandlet sepsis ekskludert. Ekskludering ble også gjort basert på tilgang til fulltekst og tilgjengelighet – artikler utenfor UiOs tilganger ble ekskludert. Det ble søkt på engelsk, og artikler på språk vi ikke kunne lese ble ekskludert.

Det ble søkt i fire databaser; cochrane, epistemonikos, mcmaster plus og pubmed. Cochrane og epistemonikos er databaser med systematiske oversikter listet først, så primærstudier. Mcmaster plus er en søkemotor som søker i kunnskapspyramiden og finner retningslinjer i tillegg til det cochrane og epistemonikos finner. Til slutt ble pubmed inkludert for å sikre bredde i søket.



Figur 1: Første søk i databasene ble gjort 05.09.2020, innsnevring ved flere søk gjort 06.09.2020.

2.4. Søkeresultat



Figur 2: Søkeresultat.

Det ble i det systematiske søket funnet 3 retningslinjer. Retningslinjen «Procalcitonin use in lower respiratory tract infections» (12) og «Antimicrobial stewardship in hospital settings» (6) fra UpToDate, samt «Acute Bronchitis; Investigations; Emerging tests; Procalcitonin» (14) fra BMJ. Oversiktsartikkelen «Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections» (15) ble vurdert kritisk, da det er hovedkilden til retningslinjene fra UpToDate. Etter samtale med fagpersoner ble artiklene «Treatment of community-acquired pneumonia» (8), «An

audit and feedback intervention study increased adherence to antibiotic prescribing guidelines at a Norwegian hospital» (9) og en minimetodevurdering fra OUS om PCT inkludert.

2.5. Innhold i kildene

Retningslinjene som ble funnet i det systematiske søket var av ulik relevans. I UpToDate ble det funnet to retningslinjer, der “Antimicrobial stewardship in hospital settings” (6) i stor grad henviser til “Procalcitonin use in lower respiratory tract infections” (12). Retningslinjen «Acute Bronchitis; Investigations; Emerging tests; Procalcitonin» (14) fra BMJ omhandler akutt bronkitt, og var derfor ikke relevant for vår problemstilling. Den mest relevante retningslinjen for vårt prosjekt ble dermed “Procalcitonin use in lower respiratory tract infections” (12) fra UpToDate.

Retningslinjen forteller at om PCT benyttes etter en algoritme, kombinert med klinisk skjønn, kan antibiotikabruk reduseres med 25-50 % ved nedre luftveisinfeksjoner. Om PCT brukes til seponering av antibiotika ved SEP, kan det gi en reduksjon i antall dager antibiotika fra 10,4 dager til 7,5 (95% CI -2,02 til -2,87), og dette uten forskjell i mortalitet, behandlingssvikt, døgn innlagt, eller antibiotika-relaterte plager (12). Etter gjennomgang av retningslinjens referanser for disse tallene finner vi et annet konfidensintervall der den systematiske oversikten (15) lister -3,38 til -2,5 som konfidensintervall. UpToDate har laget en beslutningsalgoritme basert på ulike PCT-verdier ved SEP, og elementer fra denne er benyttet til å lage en algoritme tilpasset norske forhold. Algoritmen presenteres senere i oppgaven.

Den systematiske oversikten «Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections” (15) konkluderer med at PCT er en god prøve for å veilede antibiotikabruk i ulike kliniske situasjoner og for flere typer akutte luftveissykdommer. Mortaliteten gikk ned (adjusted OR 0.83, 95% CI 0.70 to 0.99, P = 0.037), behandlingssvikten var tilnærmet uendret (adjusted OR 0.90, 95% CI 0.80 to 1.01, P = 0.068), mens den tydeligste gevinsten var i antall dager med antibiotikabehandling (5.7 versus 8.1 days, 95% CI -2.71 to -2.15, P < 0.001). Antibiotika-relaterte plager ble redusert (16.3% versus 22.1%, adjusted OR 0.68, 95% CI 0.57 to 0.82, P < 0.001), men døgnopphold i sykehus og på intensivsen var uendret med PCT.

Artikkelen «Treatment of community-acquired pneumonia» (8) fra 2018 viser at antibiotikabehandling ved SEP varte i median 10 dager på infeksjonsmedisinsk avdeling på OUS – lengre enn retningslinjene fra norske myndigheter anbefalte. Det var altså i 2018 grunnlag for å si at det ble brukt mer enn anbefalt antibiotika ved vårt mikrosystem. En studie fra Tromsø Universitetssykehus viser også overskridende behandlingsvarighet ved SEP, med gjennomsnittlig behandlingsvarighet på 11,2 dager (redusert til 10,4 dager etter en intervensjon) (9). Etter innføring av nye retningslinjer mangler det data på nåværende behandlingens lengde.

2.6. Kan vi stole på kildene?

For å vurdere kildene ble kvalitetsvurderingsskjemaer fra UiO (16) brukt. Retningslinjen for PCT-bruk ved nedre luftveisinfeksjoner fra UpToDate (12), og tilgrunnleggende systematiske oversikt (15) ble vurdert. I både retningslinjen og den systematiske oversikten kom det frem interessekonflikter knyttet til selskaper som produserer PCT-analyser. Når det gjelder førstnevnte så oppga ikke forfatterne dette, det kom frem i en revisjon gjort i ettertid (15).

Ved vurdering scorer retningslinjen (12) moderat. Den har en klar målgruppe og er klar på hva den handler om, den er basert på oppdatert informasjon, og det er søkt i vitenskapelig litteratur. Den har derimot ikke noen forklaring av metode, og beskriver hverken kvaliteten eller vurdering av kildene. Retningslinjen er derimot transparent når det mangler dokumentasjon for å konkludere, og er

spesifikk på hva den kan anbefale. Retningslinjen er lite utprøvd i klinikken, men den er relevant og gjennomførbare.

Retningslinjen (12) oppgir effekt tall som gruppen reagerer på. Den viser til en reduksjon i antall dager med antibiotika ved SEP på 2,9, med et konfidensintervall på -2,02 til -2,87, som ikke inneholder det absolutte tallet. Dette konfidensintervallet samsvarer ikke med tallet fra oppgitt kilde i retningslinjen. Et annet sted oppgis en reduksjon i antibiotikaforbruk på 1,23 dager med et konfidensintervall fra 0,82 til -0,65. Heller ikke her samsvarer tallene med oppgitte kilder (15). Det gjøres ikke rede for hvordan forfatterne av retningslinjene har utarbeidet sine tall fra kildenes tall. En slik mangel på etterrettelighet anser vi som en betydelig svakhet. De tilgrunnleggende systematiske oversiktene og retningslinjene er likevel konsekvente på at PCT vil gi en signifikant reduksjon i antall dager med antibiotika ved SEP, men mangelen på samsvar i tallene gjør at vi må være kritiske til retningslinjen.

Den systematiske oversikten (15) scorer bra. Den har et klart formulert formål, klare inklusjonskriterier, bredt søk med stor sannsynlighet for funn av relevante studier, bias ble vurdert, analysen er gjort på en tilfredsstillende måte, resultatene er presise og konkrete, og viktige utfallsmål er vurdert. Ingen av primærstudiene som er metaanalysert er gjennomført i en norsk kontekst, så det er knyttet usikkerhet til om resultatene er overførbare til norske forhold.

2.7. Kostnadseffektivitet

PCT er kjent blant klinikere som en dyr analyse, og det vil følgelig kunne oppstå motstand mot økt bruk av analysen. Vi har vært i samtale med biokjemikere om analysens kostnader og bruk. Ph.d og overlege i medisinsk biokjemi Erik Koldberg Amundsen henviste oss til sin minimetodevurdering fra 2017, som undersøkte kostnads- og nytteeffekter ved PCT som hjelpemiddel for antibiotikastyring ved OUS (11). De fant, konsistent med vårt søk, at PCT kan redusere antibiotikabruk når anvendt for seponering, uten forverring av mortalitet eller morbiditet. Deres litteraturgjennomgang fant også at dersom PCT brukes riktig vil det ikke medføre økonomiske tap for helsevesenet. Kostnadene ved et økt antall analyser utjevnes av sparte antibiotikautgifter. Dersom man trekker fra kostnadene ved administrasjon av intravenøs antibiotika, med det utstyr og personell som kreves, kan man spare utgifter på å innføre metoden. Dette forutsetter at prokalsitonin rekvireres på en hensiktsmessig måte og i tråd med foreslåtte retningslinjer (11). Det må nevnes at det knyttes noe usikkerhet til funnene, da det er få gode studier tilgjengelig som ser på økonomiske aspekter ved PCT-bruk.

Fra et organisatorisk ståsted vurderes det at innføring av metoden ikke vil kreve nevneverdig økt arbeid fra biokjemisk avdeling eller andre avdelinger enn den rekvirerende. Utstyret er allerede på plass på sykehusene inkludert i minimetodevurderingen, det kreves lite kompetanseheving av personalet på laboratoriet, men det vil være behov for noe oppgradering av utstyr (11). Denne oppgraderingen vil imidlertid trolig kreves uavhengig av om metoden innføres eller ikke.

I samtale med en annen overlege i biokjemi, Jens Petter Berg, lærte vi at den høye prisen på PCT dels kan forklares av at analysemediet fortsatt er patentert. Det er tenkelig at prisen vil synke i fremtiden når patentet løper ut og konkurrerende produsenter kommer på banen, slik at innføringen av vårt prosjekt blir billigere for sykehuset.

3. Dagens praksis, kvalitetsindikatorer og tiltak

3.1. Mikrosystemet

Vi fastsatte to kriterier for vårt ønskede mikrosystem. Det var viktig at mikrosystemet hadde tilgang til PCT på klinisk biokjemisk laboratorium og at mikrosystemet behandlet mange med SEP. Ullevål universitetssykehus ble et naturlig valg av sykehus, siden det fungerer som lokalsykehus for cirka 300

000 Oslo-beboere, kalt *Ullevål sektor*. Bruk av PCT er foreløpig mest utbredt på intensivavdelinger, men da pasienter på intensivavdelinger ofte vil overflyttes til en medisinsk sengepost innen tidspunktet for seponering mener vi at det er på sengepostene tiltak for riktig seponeringstidspunkt må settes inn. Opprinnelig ønsket vi å bruke Lungemedisinsk avdeling som mikrosystem. Vi antok at de fleste pasientene som blir lagt inn på Ullevål sykehus med SEP blir behandlet der. Det viste seg imidlertid etter en prat med antibiotika-kontakt på nevnte avdeling, Øivind Lunde, at avdelingen behandler kompliserte lungebetennelser eller pasienter med etablerte lungesykdommer (i.e. cystisk fibrose, alfa-1-trypsinmangel, KOLS) med SEP, som faller utenfor kategoriene normale/moderate SEP. Vi ble anbefalt av doktor Lunde å kontakte infeksjonsmedisinsk avdeling ved samme sykehus som behandler de samfunnservede pneumoniene. Vi anså dermed infeksjonsmedisinsk avdeling som mest relevant målsted for tiltak som kan bidra til tidligere seponering av antibiotika ved SEP, og opprettet kontakt med denne avdelingen, som blir oppgavens mikrosystem.

Infeksjonsmedisinsk avdeling har to sengeposter med totalt 33 senger. I 2018 ble det gjennomført 10749 pasientbehandlinger på disse to sengepostene. Mange av disse pasientene bor i Oslo og mange reiser hit for behandling, blant annet fordi mikrosystemet har spisskompetanse innenfor områder som behandling av HIV, tuberkulose og tropemedisin – i tillegg til vanlige infeksjonssykdommer i ulike organsystemer hos mange osloboere - som for eksempel SEP. Vårt valgte mikrosystem har ansvaret for å behandle SEP hos en betydelig andel av Oslos befolkning, og konsekvensen av å redusere antibiotikabruken på nettopp denne avdelingen kan dermed ha et betydelig antibiotikabesparende potensiale.

3.2. Dagens praksis

For å kartlegge dagens praksis henvendte vi oss til overlege Kristian Tonby, leder for antibiotikateamet på Ullevål Sykehus og infeksjonsavdelingens antibiotikakontakt. I tillegg satte vi oss inn i metodeboken. Ved oppstart og seponering av antibiotika på infeksjonsmedisinsk avdeling benyttes en helhetsvurdering av klinikk, resistensbestemmelse, biokjemi samt radiologiske billedsvar hvis det foreligger. Antibiotikabehandlingen skal være empirisk og revurderes etter 2-3 døgn - spesielt med tanke på svar fra resistensbestemmelse. Man går typisk over fra intravenøs behandling til peroral når pasienten er i klinisk bedring og biokjemiske svar som leukocytter og CRP faller. I dagens praksis skal minimumsbehandling av ukomplisert SEP være 5-7 dager.

3.2.1. Etterlevelse av metodeboken

Mikrosystemet er meget godt kjent med viktigheten av å redusere antibiotikabruk og har klare mål for å etterleve de nasjonale retningslinjene. utfordringer med henhold til de nye nasjonale retningslinjene fremover er å kommunisere disse til alle klinikere som forskriver antibiotika og forsikre at de nye retningslinjene følges, med blant annet fokus på "Antibiotikadag" i november. Mikrosystemet skal avholde daglige tavlemøter på sengeposten hvor lege og sykepleier som går pre-visitt har et delt ansvar for å gjennomgå pasientforløpene, der en naturlig del av dette er å diskutere antibiotikabehandling. Det er ulikt hvorvidt hver enkelt lege følger disse anbefalingene. I tillegg ønsker mikrosystemet at legene dokumenterer nøye øverst i journal: indikasjon, varighet og begrunnelse for valg av antibiotika. Mikrosystemet har blant annet stort fokus på å unngå bredspektret antibiotika der de kan, samt behandle med riktig varighet. På tross av stort fokus erkjenner de at det foreligger utfordringer og at de har et forbedringspotensial når det kommer til riktig antibiotikabruk og korte nok kurer.

3.2.2. PCT som verktøy

PCT omtales i metodeboken som et verktøy ved antibiotikaseponering. Det er imidlertid ikke en del av vanlig praksis. PCT brukes i større grad på intensivavdelingene, og i mindre grad på sengepost

blant annet fordi det er en kostbar analyse. Når legene i mikrosystemet er i tvil om behandlingseffekt, kan de etterbestille prokalsitonin siden den er tilgjengelig og de kjenner til prøven.

3.2.3. Registrering av data

Mikrosystemet har over lengre tid jobbet med å gjennomføre en revisjon av antibiotikabruken ved pneumoni der de henter ut data direkte fra elektronisk pasientjournal ved hjelp av IT-systemet Klinisk Datavarehus. Planene har vært klare over lengre tid, blant annet ved at det skal være en del av LIS-legers prosjektarbeid i forbindelse med spesialisering. Prosjektet har imidlertid blitt satt på vent flere ganger, nå sist på grunn av korona-pandemien. Mikrosystemet er helt tydelige på at det er behov for en god oversikt over antibiotikaforbruk, men at dette dessverre nedprioriteres grunnet mer akutte behov. Det er per dags dato ikke satt en tidsplan for når dette skal iverksettes.

3.3. Kvalitetsindikatorer

En kvalitetsindikator er et indirekte mål på kvalitet. Kvalitetsindikatorer sier noe om kvaliteten på det området som måles, og de kan fungere som støtte til kvalitetsforbedring (17). Det er vanlig å dele kvalitetsindikatorer inn i tre typer; *strukturindikatorer*, *prosessindikatorer* og *resultatindikatorer*. I dette kvalitetsforbedringsprosjektet er prosessindikatorer mest relevante, ettersom de beskriver konkrete aktiviteter i et pasientforløp; herunder prosedyrer, diagnostikk og behandling (17). Indikatorene kan gi et inntrykk av om klinisk praksis er i samsvar med det som anses for å være optimale prosedyrer for utredning og behandling (18). Ved hjelp av indikatorene kan man dermed evaluere om man oppnår en endring i praksis eller nærmer seg målet i et kvalitetsforbedringsarbeid.

Prosjektets første prosessindikator er *antall PCT-målinger utført hos hver pasient med SEP innlagt på infeksjonsavdelingen*. For å evaluere om den implementerte algoritmen for PCT-måling benyttes som anbefalt er det nødvendig å tallfeste antall målinger hos hver pasient. Her må antall målinger sees i sammenheng med antibiotikabehandlingens lengde. Overleger som er ansvarlige for å godkjenne epikriser i DIPS sender en gul lapp til prosjektleder i DIPS med følgende kommentar «skal inkluderes i SEP-register». Pasienter som er behandlet med antibiotika for mistenkt SEP skal inkluderes i registeret, som opprettes av prosjektleder. Ansvarlige i prosjektgruppen vil deretter gå inn i hver enkelt pasients lab-fane i DIPS og telle og registrere antall PCT-målinger. Høy etterlevelse hos overlegene er essensielt for å oppnå en fullstendig datasamling. Prosessen er tidkrevende, men den er valgt da det ikke finnes en spesifikk ICD-10-diagnosekode for SEP som kan benyttes for å søke opp de aktuelle pasientene i DIPS.

Prosjektets andre prosessindikator er *antall dager med antibiotikabehandling hos hver pasient med SEP innlagt på infeksjonsavdelingen*. Indikatoren gir en oversikt over om innføringen av PCT gir en reduksjon i behandlingens lengde. Ved gjennomgang av pasientens legemiddelkurve i Metavision samt legemiddelliste i epikrise kan antall dager med antibiotikabehandling telles og registreres. Innhenting av data gjøres samtidig med telling av antall PCT-målinger. For at indikatoren skal være pålitelig er det en forutsetning at alle administrerte antibiotikadoser er registrert i Metavision, og at antibiotikabehandlinger som kontinueres etter utskrivelse beskrives i epikrise. Som nevnt tidligere kan programvaren «Klinisk datavarehus» etterhvert benyttes for å innhente informasjon om lengden på antibiotikabehandling hos pasienter i mikrosystemet. Ettersom systemet ikke er ferdig utviklet benyttes overnevnte metoder for å innhente data ved prosjektets start.

3.4. Tiltak

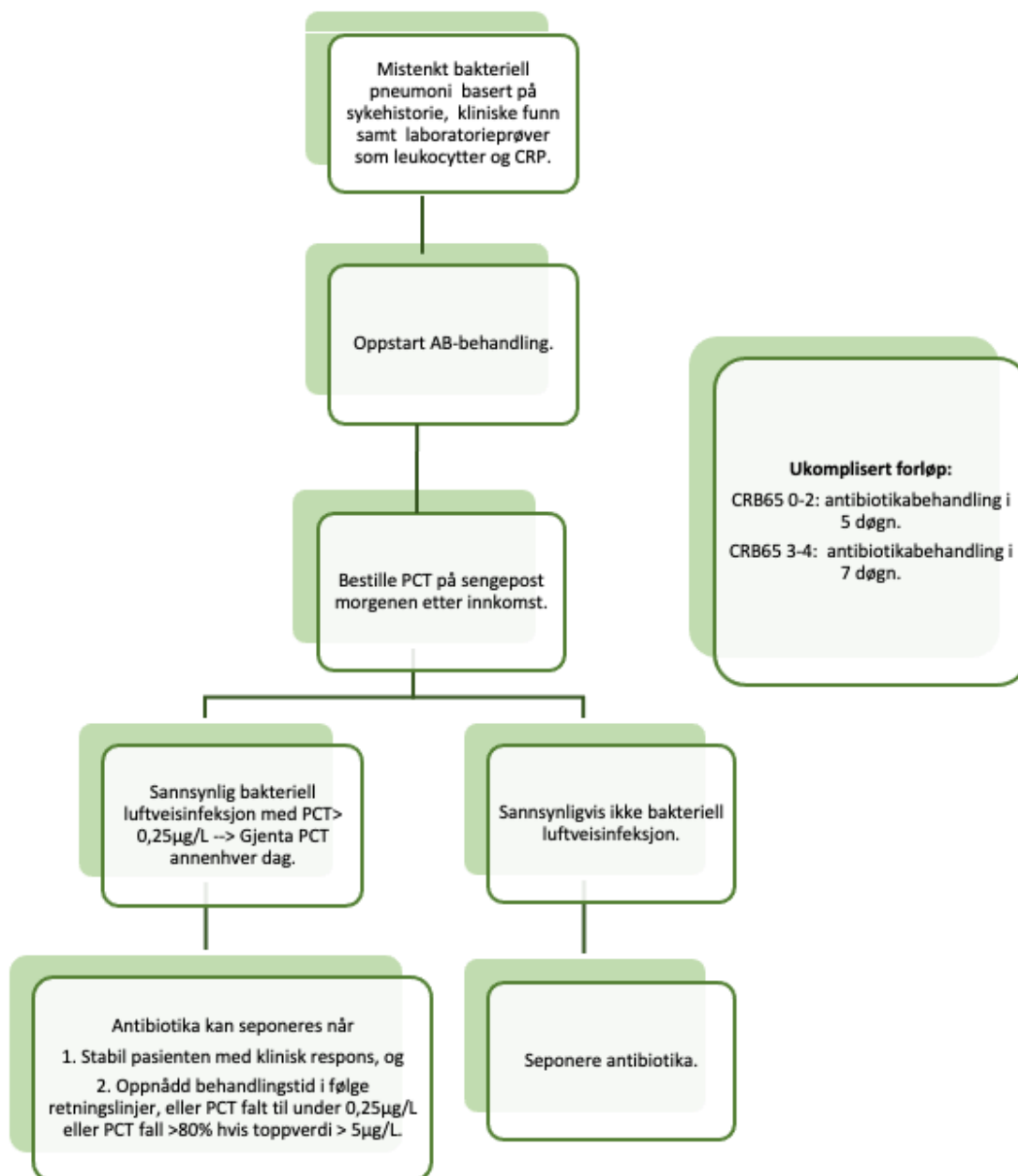
I det følgende presenteres tiltak for å iverksette PCT-veiledet seponering av antibiotika i mikrosystemet.

3.4.1. Informasjon og undervisning

For å kunne implementere bruken av PCT er det viktig at helsepersonell som er involvert i pasientforløpet, og som skal rekvirere og tolke analysen er godt informert. Dette inkluderer leger og sykepleiere på infeksjonsavdelingen. Informasjonen gis muntlig på internundervisning for leger og på fagdager for sykepleiere, samt skriftlig i form av e-post og informasjonsbrosjyrer. På møtene vil representanter fra prosjektgruppen, antibiotikaveileder og ansatte fra avdeling for klinisk biokjemi informere om hva PCT er, hvordan prøven rekvireres, testens pålitelighet, indikasjoner og tidspunkt for prøvetaking, samt tolkning av prøvesvar. I tillegg informeres overleger om hvilke pasienter som skal inkluderes i SEP-register, og hvordan gul lapp til prosjektleder sendes. Nasjonale retningslinjer for antibiotikabehandling ved samfunnservervet pneumoni repeteres også, og negative konsekvenser av et overforbruk av antibiotika fremlegges. Selv om informasjonsgivning regnes som et mindre effektivt tiltak (19), er det helt nødvendig for å kunne endre dagens praksis.

3.4.2. Implementering av algoritme

Ut fra retningslinjen i kunnskapsgrunnlaget (12) og anbefalinger i OUS sin «Håndbok infeksjonsmedisin» (11) har vi utarbeidet en algoritme som skal implementeres i mikrosystemet (Figur 3). Denne vil forenkle prosessen med å ta i bruk PCT. Algoritmen beskriver indikasjonen for taking av PCT, tidspunkt for prøvetaking, samt prøveresultatets konsekvens når det gjelder seponering av antibiotika. Algoritmen vil være en del av informasjonen som gis til helsepersonell på møter og via e-post, og den vil henges opp på skriverom og vaktrom. I tillegg vil laminerte pocket-cards deles ut til leger slik at algoritmen er lett tilgjengelig i den kliniske hverdagen.



Helsedirektorates anbefaling om antibiotikabehandling til pasienter med pneumoni der det ikke foreligger sepsis/behov for behandling i intensivhet:

- Mild/moderat samfunnservvert pneumoni, ukjent agens (CRB65 0-2).
 - o Standardbehandling: Benzylpencillin 1,2g x4 iv.
 - o (ved pencillinallergi: erytromycin 500mg x 4 iv.)
- Alvorlig samfunnservvert pneumoni, ukjent agens (CRB65 3-4)
 - o Benzylpencillin 3g x4 iv + Gentamicin 6mg/kg x1 iv. Revurderes etter 1-2 døgn.
 - o (Ved nyresvikt, graviditet og ikke straksallergisk reaksjon mot pencillin gis cefotaksim 2g x3 iv.)
 - o (Ved straksallergi mot pencillin gis klindamycin 600mg x3 iv + ciprofloksacin 400mg x3 iv.)

Figur 3. Algoritme for prokalsitonin-veiledet seponering av antibiotika ved samfunnservvert pneumoni

3.4.3. Dobbelkontroll

Leger og sykepleiere må informeres om at et godt samarbeid mellom de to yrkesgruppene er viktig for å innføre bruken av PCT. Sykepleiere oppmuntres til å etterspørre om behandlingstid for antibiotika er vurdert ved previsitt, og kan også undersøke om PCT-prøve er rekvirert. På denne måten vil flere ha ansvar for at algoritmen følges, noe som kan fremme etterlevelse.

3.4.4. Elektroniske tiltak

Forbedring av IT-systemer er rangert som et moderat effektivt tiltak for å endre praksis(19). På infeksjonsavdelingen benyttes Metavision for å ordinere antibiotika. I dette systemet vil vi knytte et automatisk varsel om at PCT skal måles påfølgende dag til diagnosen *samfunnservivet pneumoni* som skal angis som årsaken til ordineringsen.

Som nevnt rekvireres PCT-analysen gjennom DIPS i mikrosystemet. Avdelingen vil ved hjelp av bistand fra prosjektgruppen skreddersy en analysepakke for samfunnservivet pneumoni der PCT-analysen er inkludert i tillegg til andre relevante analyser. På denne måten vil det være enklere for leger å ta analysen i bruk.

3.4.5. Andre tiltak

En såkalt "audit-and feedback"-intervensjon vil også innføres. Dette innebærer at helsepersonellet som er involvert i kvalitetsforbedringsprosjektet regelmessig blir informert om tallene fra kvalitetsindikatorene, om man ser en positiv endring, eller om det er behov for ytterligere forbedring for å nå målet. Dette vil kunne gi motivasjon til å fortsette arbeidet med å følge den implementerte algoritmen, og er vist å være et effektivt tiltak i en tidligere studie med målsetning om å redusere antibiotikavarighet ved SEP (20).

4. Prosess, ledelse og organisering.

Under kvalitetsforbedringsarbeidet har vi benyttet Folkehelseinstituttets modell for kvalitetsforbedring (21), som igjen er basert på siste del av Langley og Nolans metode for kvalitetsforbedring (22). Langley og Nolan utarbeidet en metode der første del består av kartleggingsarbeidet for å finne frem til endringer som kan skape forbedring. Dette arbeidet er dekket godt tidligere i oppgaven. Den andre delen består av en kvalitetsforbedringssirkel, på norsk PUKK-sirkel (Planlegge - Utføre - Kontrollere - Korrigere) (21). Dette er kjent som en godt egnet modell for endringsimplementering i helseorganisasjoner.

4.1. Forberedelser

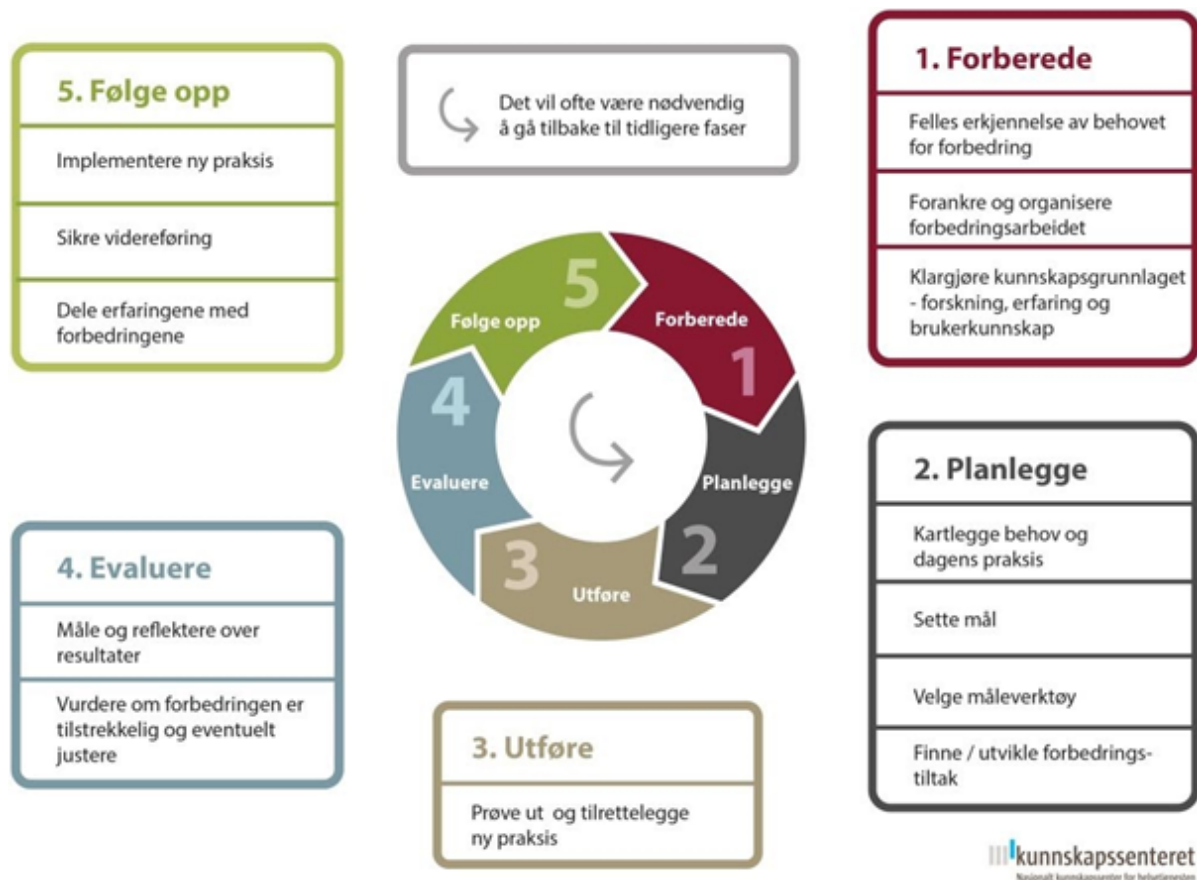
Forberedelsene til prosjektet er avgjørende for hvor godt resultatet blir ved endepunktet. Initiativfasen med innledende vurderinger av kunnskapsgrunnlaget er beskrevet tidligere i oppgaven. Infeksjonsavdelingen som representerer vårt mikrosystem, har allerede erkjent behovet for tiltak rettet mot å styre antibiotikabehandling i større samsvar med retningslinjen, og viljen til å innføre konkrete forbedringstiltak er til stede på ledernivå. Avdelingen har fra tidligere utnevnt en antibiotika-kontakt, etablert tavlemøter som skal sikre evaluering av antibiotikabruk etter 72 timer og en prosess for å sikre systemer som kan levere de nødvendige behandlingsdata. Etter hvert vil et nytt IT-system (Klinisk Datavarehus) komme på plass. Som tidligere beskrevet vil vi benytte en annen metode for dataregistrering inntil det er på plass. LIS2 vil få ansvaret for å hente ut data direkte fra elektronisk pasientjournal om antibiotikabehandling til pasienter med SEP.

Som en del av forarbeidet opprettes det en prosjektgruppe med representanter fra infeksjonsavdelingens ulike kompetanse- og arbeidsgrupper. Gruppen skal ivareta prosjektet fra

initiativ- og planleggingsfase til gjennomføring og evaluering. Vi vil gå inn i prosjektlederrollen med ansvar for sammensetning av gruppen, forberedelser og gjennomføring. Prosjektgruppen skal ha en bred sammensetning (23) bestående av seks personer; leder, Kristian Tonby (antibiotikakontakt på infeksjonsavdelingen), en LIS 2, en sykepleier, en biokjemiker og en fra IT/Sykehuspartner. Til tross for at tiltaket konkret er rettet mot legenes rekvirering av PCT og forskriving av antibiotika, er alle de ovenstående representanter for viktige faggrupper som må engasjeres i forbedringsarbeidet.

4.2. Planlegging

Ved å benytte dette kvalitetsforbedringsverktøyet kan vi legge til rette for ønsket atferdsendring ved å systematisk følge de ulike stegene i PUKK-sirkelen. Det er forventet at det gjennomføres flere sykluser, der erfaringer danner grunnlaget for justeringer som bidrar til et best mulig endepunkt.



Figur 4. Kvalitetsforbedringsverktøy utviklet av det tidligere kunnskapssenteret, nå FHI. (21)

Dagens praksis i mikrosystemet er beskrevet tidligere i oppgaven. For å få en nødvendig og presis oversikt over behovet for kvalitetsforbedring ser vi det som avgjørende at prosjektet starter med en kartleggingsfase på 1 år for å sikre gode sammenligningsdata på antibiotikabehandling ved SEP, særlig fordi retningslinjene nylig er endret. I denne perioden vil behandlingsdata fra alle pasienter innlagt med SEP hentes ut fra DIPS/Klinisk Datavarehus. Sammenstilling av disse vil danne grunnlaget for å utarbeide et konkret tallfestet mål på andel pasienter med SEP behandlet i tråd med retningslinjen.

Det må forberedes og tilrettelegges for å gjøre nødvendige målinger av tiltakene. Når det gjelder måling av antall PCT-analyser er det nødvendig å få på plass en elektronisk løsning i DIPS. Systemet fungerer som et verktøy for å rekvirere og tolke laboratorieprøver. En løsning for å kunne hente ut data om antall analyser per pasient må på plass, slik at det ikke er behov for manuell telling. Påminnelse om å rekvirere prøven via Metavision som skissert under kapittel 3.4. Tiltak, vil først og

fremst utgjøre et tiltak som støtte og påminnelse til å følge algoritmen og er ikke et måleverktøy i seg selv.

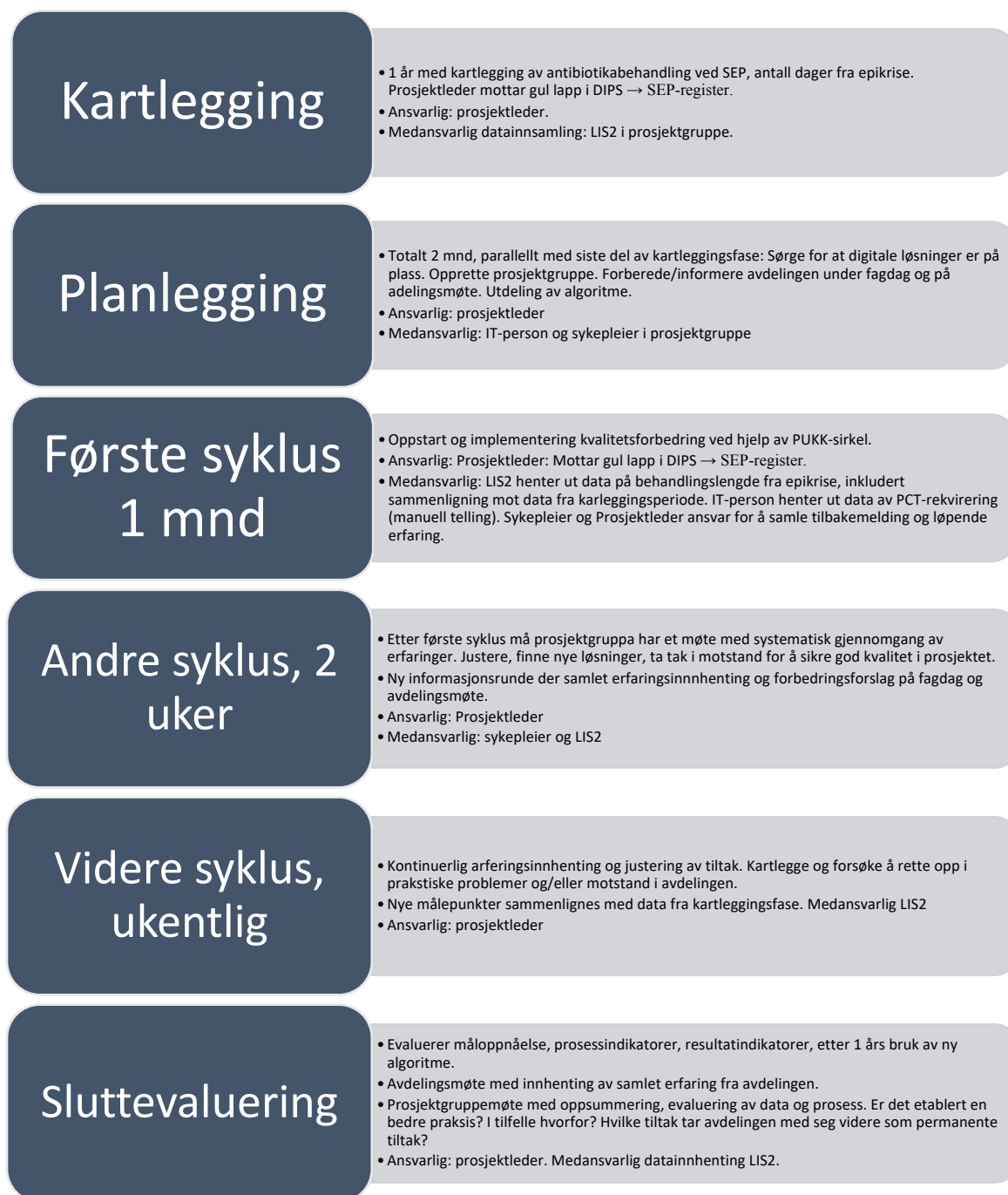
Kommunikasjonsarbeidet ut til alle aktører på infeksjonsavdelingen er svært viktig under hele prosjektet. Praktisk informasjon, opplæring og utdeling av algoritme via fagdager og avdelingsmøter gjentas to ganger i initialfasen, og repeterte ganger ved behov. Det er lurt å sette søkelys på det overordnede målet med å redusere antibiotikaresistens underveis.

4.3. Gjennomføring

Prosjektleder har ansvar for at prosjektet følger en konkret tidslinje med fastlagte milepæler og målepunkter av konsekvenser av tiltaket. Vedkommende må i tillegg sørge for møtepunkter og evalueringsmuligheter, samt ha tett dialog med nøkkelpersoner (eks LIS 2, som har datainnsamlingsansvar).

Tavlemøtene videreføres, der en sjekkboks for PCT kan fungere som en god dobbeltkontroll/påminnelse til å følge ny algoritme. Andre tiltak for gjennomføringsstøtte er å få inn PCT som del av en standard laboratoriepakke for dag 1 ved behandling av SEP, påminnelser i Metavision (der behandling ordineres) og grafiske fremstillinger som viser hvordan infeksjonsavdelingen leverer på prosessindikatorene. I tillegg kommer jevnlig møter for erfaringsutveksling, justering og korrigerings.

Som et verktøy for å sikre motivasjon og ansvar hos den enkelte kommer vi til å benytte "Audit and feedback - intervention"(24) som et verktøy for løpende selvevaluering. Verktøyet er basert på en forbedringsstrategi med tilbakemelding på om egen praksis er inkonsekvent eller ikke samsvarende med målet(25). En grafisk fremstilling av hvordan avdelingen ligger an med prosessindikatorene er en påminnelse og mulig motivasjon for både sykepleiere og leger til å fortsette godt arbeid eller forbedre seg. Gjennomføring vil følge vedlagt planskisse:



Figur 5: Planskisse inkludert estimert tid og innhold til ulike faser.

4.4. Evaluering

Prosjektplanen sikrer løpende evaluering av det prosessuelle rundt implementering av PCT-algoritmen og om datainnsamlingen indikerer nytte av prosjektet. Hyppige sykluser i PUKK-sirkelen øker sjansen for å kunne korrigere for uforutsette utfordringer og misnøye med kvalitetsforbedringen. Evalueringen baserer seg på de to kvalitetsindikatorerne vi har valgt:

Antall dager med antibiotikabehandling hos en pasient med ukomplisert samfunnservvert pneumoni innlagt på infeksjonsavdelingen.

Antall PCT-målinger utført hos hver pasient, sett i sammenheng med antibiotika-behandlingens lengde.

I disse prosessene må det tilrettelegges for å fremlegge og diskutere både gode erfaringer og misnøye med nye rutiner. Leder må være påpasselig med å styre mot konstruktive løsninger på utfordringer som dukker opp underveis (23), for å sikre at ikke misnøye får rom til å dyrkes.

4.5. Oppfølging

Prosjektleder har ansvaret for oppfølging av nye rutiner og personalet som er ventet å stå for den praktiske implementeringen. I dette arbeidet er det viktig å benytte resultatene fra evalueringsprosessene til å håndtere fremdrift, prosess, hindringer, opplevelser og holdninger blant det personellet som er involvert. En viktig del av oppfølgingsrutinene ventes også å være knyttet mot aktørene som står for de tekniske løsningene beskrevet tidligere i oppgaven.

4.5.1. Forventet motstand mot ny praksis

Vi forventer at det vil oppstå en viss motstand knyttet til nytten av PCT-analysen, laboratoriekostnader, tekniske løsninger, økende rapporterings- og føringsplikt, samt tillegg av en ny parameter ved beslutning ved siden av etablert erfaring og klinisk skjønn. Vi tror den største motstanden vil ligge i at den vitenskapelig dokumentasjon på tiltaket ikke er godt nok kjent, samt at den nylige oppdateringen av norske retningslinjer i teorien kan gjøre behovet for PCT-analysen overflødig (26). Dette vil drøftes nærmere i diskusjonen.

4.5.2. Håndtering av motstand

Prosjektgruppen har ansvar for å kartlegge om det finnes interne eller eksterne hindringer som vil bremse eller sette en stopper for tiltaket. En viktig del av håndteringen av dette er å fjerne disse, etter Kotters steg 5 (27). Både når det gjelder spørsmål om laboratoriekostnader og manglende kunnskapsgrunnlag vil godt og transparent informasjonsarbeid være avgjørende for å kunne håndtere og snu motstand. Vi er kjent med at infeksjonsavdelingen har mange leger med høy faglig integritet og lang erfaring. Det er å forvente at disse naturlig vil fordele seg med ulikt engasjement og velvilje til å følge den nye algoritmen. Når det gjelder motstand mot PCT-analysens plass som beslutningsstøtte er det viktig å motivere skeptikerne med at gjennomføring av prosjektet sekundært kan gi økt kunnskap om analysen og eventuelt være med på å styrke kunnskapsgrunnlaget.

I planen vår er det definert flere felles møtepunkt gjennom fagdag og avdelingsmøter, og disse bør også adressere både åpen og skjult motstand. Slik kan det etableres en kultur preget av god takhøyde for tilbakemeldinger på interne møter, med konstruktivt arbeid med utfordringer og motstand.

5. Diskusjon

Antibiotikaresistens utgjør en betydelig utfordring for hele verdenssamfunnet, og bekjempelse av antibiotikaresistens står på agendaen for myndigheter verden over, med fokus på reduksjon av antibiotikaforbruk. Det er behov for verktøy som kan hjelpe klinikere å seponere antibiotika innenfor anbefalte varigheter. PCT er en mer spesifikk markør for bakterielle infeksjoner enn den konvensjonelt brukte analysen CRP, og forskning støtter bruken av PCT som beslutningsstøtte ved seponering av antibiotika ved SEP. Med en sannsynlig økende frekvens av SEP i en populasjon med en aldrende befolkning, vil reduksjon av antibiotika ved SEP være et viktig antibiotikabesparende tiltak. Vi har utarbeidet et kvalitetsforbedringsprosjekt som tar i bruk PCT for å redusere antibiotikaforbruk ved SEP. Underveis har vi støtt på en del utfordringer som påvirker prosjektets anvendelse. I det følgende vil vi drøfte de viktigste.

5.1. Er kunnskapsgrunnlaget godt nok?

Evidens for antibiotikabesparende effekt av PCT ved seponering av antibiotika finnes kun for noen sykdomstilstander - sepsis og SEP. Vurderingen av kunnskapsgrunnlaget avdekket forbindelser til selskaper som produserer analysemediet for PCT. Slike økonomiske interessekonflikter er ikke uvanlige i medisinsk forskning, men gjør likevel at man må være kritisk til resultatene. Retningslinjen fremstiller tall for antibiotikareduserende effekt der det er vanskelig å spore utregningen til disse tallene fra opprinnelige resultater i de systematiske oversiktene. Man forventer at effekter som presenteres i en anerkjent retningslinje skal være godt forankret og at de dermed bør være til å stole på. Samtidig anser vi en slik mangel på etterrettelighet som en betydelig svakhet. Forskningsfeltet er også relativt nytt, og har muligens ikke opparbeidet seg den robustheten som trengs for å tas inn i anbefalt praksis.

5.2. Er tiltaket relevant i norske sykehus?

Både antibiotikabruk og resistensprofil varierer mellom ulike land. Retningslinjene denne oppgaven bruker henter evidens fra studier fra flere land, men ikke Norge. Primærstudiene som tar for seg PCT i antibiotikastyring ved SEP er gjennomført i Sveits, USA, Tyskland, Danmark og Kina (15, 26). Ifølge WHO Report on Surveillance of Antibiotic Consumption fra 2018, er total konsumpsjon av antibiotika per innbygger lavere i Tyskland enn i Norge, og Danmark har bare et noe høyere forbruk enn Norge (20). Antibiotikaforbruk i Sveits, USA og Kina legges ikke frem i rapporten. Ifølge andre kilder har Sveits et totalt antibiotikaforbruk tilnærmet medianen for europeiske land (28), og utgjør dermed et godt sammenligningsgrunnlag for Norge, sammen med Tyskland og Danmark. Vi har derimot ikke tall fra USA eller Kina som kan sammenlignes med norske tall. Vi kan dermed ikke med sikkerhet si at forholdene retningslinjen tar utgangspunkt i vil være overførbare til norske sykehus.

5.3. Nye retningslinjer for antibiotikabehandling ved samfunnservervet pneumoni

I nylig oppdaterte retningslinjer for antibiotikabruk i norske sykehus ble anbefalt behandlingsvarighet ved ukomplisert SEP redusert til 5-7 dager. Forskingen viser at PCT kan redusere varigheten på antibiotikabehandling ved SEP til 7,5 dager (26). Dersom retningslinjene ved norske sykehus blir overholdt til enhver tid, vil ikke PCT-støttet seponering ha noen antibiotikabesparende effekt når potensialet er å avkorte kurer til en varighet som ligger like i overkant av retningslinjenes føringer.

De nye retningslinjene har vært gjeldende i så kort tid at det ikke foreligger data som forteller om de overholdes. Før oppdateringen viser studier fra norske universitetssykehus at antibiotikabehandling ved SEP normalt varer i 10-11 dager (8, 9), som overskrider hva retningslinjene tidligere tilsa. Det er lite som tyder på at praksis endres over natten i det nye retningslinjer trer i kraft. Med utfordringer knyttet til å følge oppdaterte retningslinjer i en etablert og hektisk klinisk praksis, vil det være rimelig å påstå at en ny retningslinje i seg selv ikke er nok til å redusere antibiotikabruk. Det trengs ytterligere tiltak som kan påminne og veilede klinikere til å forskrive antibiotika på en god og forsvarlig måte. Der mange pasienter fortsatt vil ha forhøyede CRP-verdier etter 5-7 dager med antibiotika, tror vi at en fallende PCT-verdi kan gi klinikere trygghet til å seponere antibiotika i tråd med de nye retningslinjene. Med utgangspunkt i at antibiotikabehandling overskrider anbefalte varigheter, vil en reduksjon til 7 dager være en god måloppnåelse. PCT kan således ses som et hjelpemiddel for å ta retningslinjene inn i klinisk praksis.

En potensielt antibiotikareduserende effekt av de nye retningslinjene er likevel noe vi må ta høyde for når vi gjennomfører og evaluerer vårt prosjekt. Dersom nye retningslinjer og PCT-algoritmen innføres omtrent samtidig, kan vi ikke si hvor mye av den potensielle reduksjonen i lengden på

antibiotikabehandling ved SEP som skyldes oppdaterte retningslinjer, og hvor mye som skyldes PCT som beslutningsstøtte. For å kunne differensiere disse effektene må vi kartlegge behandlingsvarighet etter at de nye retningslinjene er tredd i kraft, før vi iverksetter kvalitetsforbedringstiltaket. På grunn av sesongvariasjoner i forekomsten av pneumoni, andre luftveisinfectionsjoner og infeksjoner som kan påvirke diagnostiske prosesser og arbeidsbelastning på avdelingen, bør denne kartleggingen strekke seg over et kalenderår slik at vi får et totalbilde av normal antibiotikabehandling ved SEP etter at nye retningslinjer er tredd i kraft. Det vil ikke være tilstrekkelig å gjøre en retrospektiv analyse av behandlingsvarighet før retningslinjene ble oppdatert.

5.4. Vil norske klinikere ta PCT i bruk?

PCT er kjent blant klinikere som en dyr analyse. For at PCT skal tas i bruk etter intensjonen må vi kunne vise til at PCT-styrt seponering gir en reduksjon i antibiotikabruk uten en økning i mortalitet eller morbiditet, og argumentere for at det er et kostnadseffektivt tiltak. Hensiktsmessig innføring av PCT ved antibiotikastyring vil trolig ikke medføre økte kostnader, og har også et mulig kostnadsbesparende potensiale (11). Dette forutsetter at analysen brukes riktig, og vi har derfor laget en algoritme for klinikerne som skal sikre at PCT ikke rekvireres oftere enn nødvendig. Likevel kreves det at norske leger aktivt rekvirerer prøven, og det er en reell mulighet for at holdninger eller sedvane kan komme i veien for dette. Vi håper at planen for informasjonsarbeid bidrar til at klinikere tar i bruk PCT etter prosjektets intensjon.

5.5. Hva er det overordnede målet, og hvordan kan det måles?

Når prosjektet støter på utfordringer og motstand blir det viktig å huske på målsetningen, og hva den innebærer. Vårt overordnede mål er å bidra til å redusere utviklingen av antibiotikaresistens. Dersom resistensutviklingen ikke bremses vil det ha fatale konsekvenser. Vanlige infeksjonssykdommer kan bli livstruende. Operative inngrep blir til livsfarlige prosedyrer. Cytostatikabehandling blir så farlig at kurabel kreft igjen blir inkurabel. Antibiotikareduserende tiltak er dermed enormt viktige, men vi kan ikke tallfeste hvor viktig dette prosjektet kan være i kampen mot antibiotikaresistens, eller gjøre helseøkonomiske beregninger av mortalitet og morbiditet i fremtiden av noe vi ikke vet hvordan vil utvikle seg. Vårt mål er uten tvil viktig, men vi kan ikke gjøre presise kostnad-nytteberegninger for fremtiden. Samtidig er det ikke slik at målet helliggjør middelet. Tvert i mot fordrer et så viktig mål gode metoder for å nås. Tiltak for å bremse antibiotikaresistens må utforskes bredt, men være godt evidensbaserte før de spres i praksis.

6. Konklusjon

Etter å ha drøftet utfordringer med kunnskapsgrunnlagets styrke og overførbarhet til norske forhold, helseøkonomiske aspekter og implikasjonene av nye retningslinjer ved SEP, konkluderer vi med at det er nødvendig å kartlegge antibiotikabehandling ved SEP i mikrosystemet før vi implementerer vår PCT-algoritme, og at effekten av PCT som beslutningsstøtte ved antibiotikaseponering må evalueres nøye for å kunne si om det er et effektivt antibiotikareduserende tiltak på norske avdelinger. Gjennom dialog med vårt mikrosystem har vi kommet frem til at prosjektet kan innføres på infeksjonsavdelingen på Ullevål Universitetssykehus med en innledende kartleggingsfase, før PCT-algoritmen utprøves som et kvalitetsforbedringstiltak.

Vi ser på dette som et fremtidsrettet prosjekt. Med den globale utviklingen av antibiotikaresistens og en høy og mulig økende frekvens av antibiotikakrevende pneumonier, er det svært relevant å finne frem til tiltak som kan hjelpe oss å redusere antibiotikakurer ved SEP til korteste effektive og trygge varighet. Dersom implementeringen av vårt prosjekt på infeksjonsavdelingen bærer frukter, vil vi ha et styrket kunnskapsgrunnlag for å anbefale innføringen av kvalitetsforbedringsprosjektet "PCT som

beslutningstøtte for seponering av antibiotika ved samfunnservet pneumoni” ved flere norske infeksjonsavdelinger i fremtiden.

7. Referanser

1. Watson R. Antibiotic resistant microbes biggest threat to European health. *BMJ*. 2007;334(7605):1187-.
2. Control ECfDPa. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2018. Stockholm: ECDC; 2019.
3. Folkehelseinstituttet. Folkehelse rapporten, Antibiotikaresistens [Available from: <https://www.fhi.no/nettpub/hin/smitte/resistens/#hovedpunkter.pdf>].
4. Folkehelseinstituttet. Om antibiotikaresistens [Available from: <https://www.fhi.no/sv/antibiotikaresistens/om-antibiotikaresistens/>].
5. Commission Notice - EU Guidelines for the prudent use of antimicrobials in human health, (2017).
6. Marisa Holubar M, MS, Stan Deresinski, MD. Antimicrobial Stewardship in Hospital Settings: UpToDate; 2020 [updated May 19, 2020].
7. HelseDirektoratet. Nasjonal faglig retningslinje, Antibiotika i sykehus, nedre luftveisinfeksjoner, samfunnservet pneumoni [updated 01.09.2020. Available from: <https://www.helseDirektoratet.no/retningslinjer/antibiotika-i-sykehus/luftveisinfeksjoner-nedre/pneumoni-samfunnservet>].
8. Berild AG, Erichsen D, Berild D. Treatment of community-acquired pneumonia. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2018;138(19).
9. Høgli JU, Garcia BH, Skjold F, Skogen V, Småbrekke L. An audit and feedback intervention study increased adherence to antibiotic prescribing guidelines at a Norwegian hospital. *BMC Infect Dis*. 2016;16:96.
10. Kushner I. Acute Phase Reactants UpToDate: UpToDate; [updated 21.10.2019].
11. Amundsen EK. Analyse av prokalsitonin ved OUS-laboratorier. 2017.
12. Chanu Rhee M, MPH Michael K Mansour, MD, PhD, Chanu Rhee, MD, MPH Michael K Mansour, MD, PhD, Sheila Bond, MD. Procalcitonin use in lower respiratory tract infections UpToDate2020 [updated 27.04.2020. Available from: https://www.uptodate.com/contents/procalcitonin-use-in-lower-respiratory-tract-infections?search=PCT&source=search_result&selectedTitle=4~36&usage_type=default&display_rank=4].
13. Helsebiblioteket. PICO Helsebiblioteket [updated 03.06.2016. Available from: <https://www.helsebiblioteket.no/kunnskapsbasert-praksis/sporsmalsformulering/pico?fbclid=IwAR23phw7nEzIqVVXWFxYmtL0CIbK6GQdhoC61dRiWYdriz-Sba5wu-yqpL8>].
14. Hueston WJ. Acute bronchitis *BMJ Best Practice*2020 [Available from: <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-us/135/investigations#emerging>].
15. Schuetz P, Müller B, Christ-Crain M, Stolz D, Tamm M, Bouadma L, et al. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. *Evid Based Child Health*. 2013;8(4):1297-371.
16. UiO Dmf. Oppgave 2 - Kunnskaphåndtering www.med.uio.no2011 [updated 24.10.2017. Available from: https://www.med.uio.no/studier/ressurser/fagsider/klok/info-fagplanutvalg/oppgaver-modul-7/oppgave2.html?fbclid=IwAR2cbeVH1gnmqSCq2AU5jhSk_QV6tg3yveBINAS3ZqVcy0romMJ5CcpV2g].
17. Frich J. Kvalitetsindikatorer UiO2011 [updated 23.04.2017. Available from: <https://www.med.uio.no/studier/ressurser/fagsider/klok/info-fagplanutvalg/kvalitetsindikatorer.html>].
18. Rygh LH MB. Jakten på de gode kvalitetsindikatorene. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2006;126:2922-5.
19. Safety VNCfP. Root Cause analysis tools 2015 [updated 02.06.2015. Available from: https://www.patientsafety.va.gov/docs/joe/rca_tools_2_15.pdf].

20. WHO. WHO Report on surveillance of antibiotic consumption - 2016-2018 Early Implementation. World Health Organization November 2018.
21. Folkehelseinstituttet. Modell for kvalitetsforbedring [Available from: <https://www.helsebiblioteket.no/221943.cms>].
22. Langley G MR, Nolan K, Nolan T, Norman C, Provost L, . The improvement guide: a practical approach to enhancing organizational performance. San Francisco: Jossey Bass Publishers; 2009. 512 p.
23. Helsedirektoratet S-o. ... og bedre skal det bli! Nasjonal strategi for kvalitetsforbedring i sosial- og helsetjenesten. Oslo2005.
24. Ivers N, Jamtvedt G, Flottorp S, Young JM, Odgaard-Jensen J, French SD, et al. Audit and feedback: effects on professional practice and healthcare outcomes. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2012(6).
25. Signe Agnes Flottorp GJ, Bernhard Gibis, Martin McKee. Using audit and feedback to health professionals to improve the quality and safety of health care 2010 [Available from: https://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0003/124419/e94296.pdf?ua=1&fbclid=IwAR02bBNMY_Hz8x4YcmsQfnDq7tMSzsrflN649ONW0swjQbZG_IG1fNWE6g].
26. Schuetz P, Wirz Y, Sager R, Christ-Crain M, Stolz D, Tamm M, et al. Effect of procalcitonin-guided antibiotic treatment on mortality in acute respiratory infections: a patient level meta-analysis. The Lancet Infectious Diseases. 2018;18(1):95-107.
27. Kotter JP. Leading Change: Why Transformation Efforts Fail Harvard Business Review. 1995(May-June).
28. Plüss-Suard C, Pannatier A, Kronenberg A, Mühlemann K, Zanetti G. Hospital antibiotic consumption in Switzerland: Comparison of a multicultural country with Europe. The Journal of hospital infection. 2011;79:166-71.