



UiT Norges arktiske universitet

-Det Helsevitenskapelige Fakultet

Behandling av samfunnservervet pneumoni ved Universitetssykehuset Nord-Norge

Med fokus på antibiotikabehandling

Helene Johanne Steinsvik

Masteroppgave i profesjonsstudiet medisin (MED3950) Juni 2021

Hovedveileder: Dag Halvorsen

Biveileder: Gro Grimnes

1 Forord

Våren 2019 tok jeg kontakt med Dag Halvorsen og Gro Grimnes for å høre om jeg kunne skrive masteroppgave med infeksjonsmedisin som tema. På 3. året medisin hadde vi undervisning i infeksjonsmedisin, et emne jeg synes er veldig spennende. I utgangspunktet var jeg interessert i å skrive om HIV, men Dag og Gro hadde allerede et annet prosjekt i tankene. Jeg ble satt i kontakt med en medstudent som skulle ha samme hovedtema som meg, men med et annet fokus og problemstilling.

Høsten 2019 begynte forberedelsene med innlevering av prosjektbeskrivelse. Sommeren 2020 startet vi med innsamling av data og våren 2021 ble brukt til å ferdigstille prosjektet.

Jeg må rette en stor takk til Dag og Gro som har hjulpet til når det trengs og som kommer med gode råd. Deres interesse for faget er til inspirasjon for en medisinstudent. Jeg vil også takke medstudenten min Sofie Reiersen, som jeg har samarbeidet med under forberedelsene og gjennomgang av pasientjournaler.

Helene Johanne Steinsvik

Mai 2021

2 Innholdsfortegnelse

1	Forord.....	I
2	Innholdsfortegnelse.....	II
3	Sammendrag	IV
4	Innledning	1
4.1	Pneumoni	1
4.2	Samfunnsvervet pneumoni	2
4.3	Etiologi.....	2
4.4	Antibiotika i sykehus – nasjonal faglig retningslinje.....	3
4.5	Skåringsverktøy	4
4.5.1	CRB - 65	4
4.5.2	Sepsis, SIRS og qSOFA.....	5
4.6	Diagnostikk.....	6
4.6.1	Sykehistorie og symptomer.....	6
4.6.2	Klinisk undersøkelse.....	6
4.6.3	Røntgen thoraks	7
4.6.4	Mikrobiologiske tester	7
4.7	Antibiotika og antibiotikaresistens	8
4.8	Behandling	9
4.8.1	Empirisk behandling	9
4.8.2	Måltrettet behandling	9
5.	Formål.....	11
6.	Material og metode	12
6.1	Studiepopulasjon.....	12
6.2	Inklusjons – og eksklusjonskriterier	12

II

6.3	Personvern.....	12
6.4	Registreringsskjema og datainnsamling	13
6.5	Variabler	13
6.6	Statistisk analyse.....	13
7	Resultater	14
7.1	Diagnosen	14
7.2	CRB – 65.....	15
7.3	Mikrobiologisk diagnostikk	16
7.4	Behandling	17
7.5	Revurdering.....	18
8	Diskusjon	19
8.1	Pasientgrunlaget.....	19
8.2	Diagnosen	19
8.3	CRB-65	20
8.4	Mikrobiologisk diagnostikk	20
8.5	Behandling	21
8.6	Revurdering.....	22
8.7	Svakheter og mulige feilkilder.....	23
9	Konklusjon.....	24
10	Kildehenvisning	25
	Vedlegg 1: Registreringsskjema	28
	Vedlegg 2: Sammendrag av kunnskapsevalueringer – GRADE	31

3 Sammendrag

Innledning

Samfunnservivet pneumoni er en vanlig infeksjon i lungevevet. Ved innleggelse på sykehus kreves det ofte behandling med antibiotika. I *Helsedirektoratets retningslinjer for antibiotika i sykehus kapittel 8* finner man anbefalinger for behandling ved samfunnservivet pneumoni. Retningslinjene angir type antibiotika og dosering for ulik alvorlighetsgrad og ulike agens. Den gir også veiledning i diagnostikk, aktuelle prøver og undersøkelser som burde ligge til grunn for valg av antibiotika. Formålet med studien var å undersøke om retningslinjene ble fulgt ved innleggelse ved UNN Tromsø.

Metode

Studiet er et retrospektivt kvalitetsarbeid med gjennomgang av aktuelle pasientjournaler i DIPS ved Universitetssykehuset Nord-Norge Tromsø i perioden 1. juni 2019 til 30. juli 2020.

Resultater

I studien fant man at 51 (62,2%) av 82 pasienter hadde diagnosen pneumoni etter definisjonen som var angitt i anbefalingene. 80 (97,5%) av pasientene startet behandling med antibiotika, 67 (83,7%) av disse var etter retningslinjene. Skåringsverktøyet CRB-65 ble ikke journalført ved noen innleggelser. Av mikrobiologiske prøver ble det tatt blodkultur hos 78 (95,1%), nasofarynx hos 72 (87,8%), ekspektorat hos 25 (30,5%) og pneumokokkantigen i urin hos 52 (63,4). Under innleggelse ble oppstart av antibiotika revurdert innen 48-72 timer hos 73 (89,0%) pasienter.

Konklusjon

Bruk av CRB-65 er ikke innlært ved UNN Tromsø og ligger dermed ikke til grunn når man vurderer behandling. Til tross for lav score fikk en stor andel behandling med bredspektret antibiotika og/eller kombinasjonsterapi. Mikrobiologisk diagnostikk var varierende og etiologisk agens ble sjeldent funnet.

4 Innledning

4.1 Pneumoni

Pneumoni er en vanlig akutt infeksjon i lungeparenkymet, primært i alveolene og de terminale deler av luftveiene (1). Luftveiene eksponeres for gasser, partikler og mikroorganismer som kan føre til skade eller sykdom i luftveiene. Luftveiene har flere forsvarsmekanismer for å forhindre dette: Flimmerhår (cilier) og slim (mukosa) i luftveiene fester til seg partikler og mikroorganismer slik at det fraktes mot svelget. I mukosa finnes det IgA – antistoff og i alveolene er det makrofager som vil trigge en immunrespons, i tillegg vil hosterefleksen forhindre større partikler og irritanter i å nå de nedre luftveiene (2, s. 14-16, 3). Disponerende faktorer er tilstander som typisk svekker disse forsvarsmekanismene som røyking, kroniske obstruktive sykdommer, svekket hosterefleks, nedsatt svelgfunksjon, i tillegg til medikamenter med antikolinerg effekt og opioider (4). På verdensbasis er pneumoni en av de hyppigste infeksjøs dødsårsakene og spesielt utsatt er barn (<5 år), eldre (>65 år), rusavhengige og andre med svekket immunforsvar (1, 5).

Ved pneumoni oppstår det en inflammasjon i lungeparenkymet karakterisert ved kliniske og/eller røntgenologiske tegn på konsolidering av lungevevet (6, s. 161). Inflammasjonen kan affisere én eller flere lungelapper (lobær pneumoni) eller være flekkvis (bronkopneumoni). Defekter i forsvarsmekanismer på grunn av sykdom og/eller mikroorganismer med virulente faktorer setter i gang en kompleks immunrespons som gir luftveissymptomer og systemiske symptomer. Mikroorganismer aktiverer alveolære makrofager og setter i gang en inflammatorisk kaskadereaksjon. Symptomer fra luftveiene skyldes utskillelse av cytokiner, TNF – α og leukotriener som blant annet fører til vasodilatasjon av omkringliggende blodårer, økt vaskulær permeabilitet, kjemotakse av andre immunceller, økt slimproduksjon, ødem og bronkokonstriksjon (3, 7, s. 152-154).

Pneumoni kan forårsake sepsis. Sepsis er en livstruende tilstand med en mistenkt eller bekreftet infeksjon i ett eller flere organer som følge av en uhensiktsmessig immunrespons mot en infeksjon. Sepsis er en alvorlig og komplisert tilstand som krever rask behandling (1, 8). Nedre luftveisinfeksjoner, inkludert pneumoni, er den vanligste årsaken til sepsisrelatert død (9).

4.2 Samfunnservervet pneumoni

Pneumoni kan klassifiseres etter hvor infeksjonen har oppstått og dermed kan man også sannsynliggjøre hvilke mikrober som er forventet. Hovedgruppene er samfunnservervet pneumoni (Community - acquired pneumonia, CAP) og sykehuservervet pneumoni (hospital - acquired pneumonia, HAP) (1). Med samfunnservervet pneumoni menes pneumoni ervervet utenfor sykehus og andre helseinstitusjoner, eller innen 48 timer etter innleggelse. CAP har stor variasjon i mikrobiell etiologi og klinisk presentasjon og kan variere fra mild/moderat pneumoni til en alvorlig, livstruende tilstand som krever sykehusinnleggelse. Viktigheten av å stille riktig diagnose og gi behandling deretter er stor, både med tanke på pasienten, men også på grunn av utfordringer knyttet til økt antibiotikaresistens (6, s. 167, 10).

I en metaanalyse gjort av Welte et al. undersøkte man økonomiske og kliniske utfordringer knyttet til CAP i Europa. Her fant man stor variasjon i mortalitet (<1 – 48%) ved CAP og at insidensen varierte med land, alder og kjønn, men insidens- og mortalitetsraten økte med alder, komorbiditet og alvorlighetsgrad av CAP. Med en økende andel eldre i befolkningen vil CAP ifølge denne studien kreve mye ressurser i form av innleggelser, helsepersonell og behandling (11).

4.3 Etiologi

Kunnskap om agens ved CAP er viktig å kjenne til for å kunne gi målrettet empirisk behandling. CAP har stor variasjon i etiologisk agens og kan forårsakes av bakterier, virus og sopp. Ofte vet man ikke hvilken mikrobe som forårsaker CAP. Selv med optimal mikrobiologisk diagnostikk finner man ikke mikroben i 30 – 50 % av tilfellene (1, 12, 13).

Globalt og i Norge er *Streptococcus Pneumoniae* (pneumokokker) vanligste mikrobe ved CAP og det er også den mikroben som er forbundet med høyest mortalitet (14, s. 14-15). Nest vanligste årsak er *Haemophilus influenza* og ses oftere hos pasienter med KOLS. Andre bakterielle agens er *Moraxella Catarrhalis*, *Mycoplasma Pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* og *Legionella Pneumoniae*. De tre siste anses for atypisk pneumoni å være (6, s. 167, 15). Atypisk pneumoni med *Chlamydia pneumoniae* eller *Mycoplasma* ses oftere under epidemier, mens *Legionella* kan være relatert til utenlandsopphold (16).

Viruspneumoni er vanligst hos barn og eldre. Vanligste virus ved pneumoni er *Respiratorisk syncytialvirus (RSV)*, *Influenza A og B*, *Humant Metapneumovirus*, *adenovirus*, *Parainfluenzavirus*, *Coronavirus* og *Rhinovirus* (17). Man er ikke fullstendig klar over betydningen virus kan ha for utvikling av pneumoni, men en virusinfeksjon kan være forutgående for eller forverre en bakteriell pneumoni (12, 17)

Infeksjoner med sopp er sjeldent, men alvorlig. Hos immunsupprimerte, pasienter som er behandlet med bredspektret antibiotika over lang tid eller hos pasienter med Humant immunsvikt virus (HIV) kan pneumoni forårsaket av sopp forekomme. *Histoplasma capsulatum* og *Mucormycosis spp* er fungi – arter som kan forårsake pneumoni. Hos HIV – pasienter eller andre immunsvekkete er kan *Pneumocystis jirevecii* føre til pneumocystis pneumoni (18, s. 640).

4.4 Antibiotika i sykehus – nasjonal faglig retningslinje

Helsedirektoratet har nasjonale faglige retningslinjer for bruk av antibiotika i sykehus. Nasjonale faglige retningslinjer er kunnskapsbaserte og inneholder råd og anbefalinger knyttet til forebygging, diagnostikk, behandling og/eller oppfølging av pasient-, bruker- eller diagnosegrupper innenfor helse – og omsorgstjenesten (19).

I Helsedirektoratets *Antibiotika i sykehus* kapittel 8 finner man nasjonale retningslinjer for bruk av antibiotika ved nedre luftveisinfeksjoner. Ved CAP gir retningslinjene anbefalinger om hvilke kliniske og diagnostiske kriterier som bør inkluderes ved oppstart av behandling, hvilke antibiotika som skal brukes, dosering, behandlingens lengde og alternativer ved ulike agens eller ved allergier (15).

Pneumoni defineres som nyoppstått eller progredierende infiltrat på røntgen thoraks, i tillegg til minst to av følgende kriterier: Hoste, ekspektorat, thorakssmerter og temperatur $>38\text{ }^{\circ}\text{C}$ eller $< 36\text{ }^{\circ}\text{C}$. Vanlig diagnostikk bør innebære røntgen thoraks, saturasjonsmåling og laboratorieprøver på sykehus. Aktuelle prøver for agenspåvisning inkluderer blodkultur, nasofarynx – PCR for virus og atypiske bakterielle agens, ekspektorat til dyrkning og pneumokokk/legionella – antigen i urin (15).

Retningslinjer for bruk av antibiotika er et viktig ledd i reduksjon i bruk av unødvendig bredspektret og resistensdrivende antibiotika. Veilederen kom i 2013 og målet med

retningslinjene er å bidra til rasjonell bruk av antibiotika ved å angi kunnskapsbaserte terapianbefalinger for ulike infeksjoner som behandles i sykehus. En revidert utgave var planlagt i januar 2020, men på grunn av den pågående pandemien ble dette utsatt og ny revisjon av kapitlet om nedre luftveisinfeksjoner ble ferdigstilt i september 2020 (20).

4.5 Skåringsverktøy

Skåringsverktøy brukes i klinikken for å bedømme alvorlighetsgrad hos pasienter. Det er utarbeidet skåringsverktøy for ulike tilstander og disse brukes som et hjelpemiddel i bedømming av hastegrad, samt valg av behandling både i og utenfor helseinstitusjoner (8, s. 2).

4.5.1 CRB - 65

I Antibiotikaveilederen anbefales det bruk av CRB – 65 for å bedømme alvorlighetsgrad ved CAP. Tabell 1 viser de kliniske markørene og funnene for CRB – 65. Hver markør gir 1 poeng og pasienten graderes fra 0 – 4 (Tabell 1). En skår på 0 – 2 regnes for mild til moderat pneumoni å være, mens 3 – 4 er alvorlig pneumoni (Tabell 2) (15).

Tabell 1: Kliniske markører ved bruk av CRB-65 (15).

Symptomer (CRB-65)	Funn	Skår
Confusion	Mental konfusjon	1
Respirasjonsfrekvens	> 30/min	1
Blodtrykk	Systolisk < 90 eller diastolisk < 60 mmHg	1
65	Alder > 65 år	1

Tabell 2: CRB – 65 med skår, alvorlighet og tiltak/behandling (15).

Skår	Alvorlighet	Tiltak/behandling
0	Lav	Antibiotika etter nasjonale retningslinjer.
1 - 2	Moderat	Sykehusinnleggelse kan vurderes. Antibiotika etter nasjonale retningslinjer.
1 - 4	høy	Øyeblikkelig innleggelse. Antibiotika etter nasjonale retningslinjer

4.5.2 Sepsis, SIRS og qSOFA

I Bone et al. 1992 Criteria ble en konsensus om sepsis publisert, hvor sepsis ble betraktet som et syndrom og ikke en enhetlig sykdom (21, s. 435). Sepsis ble standardisert basert på begrepet Systemic inflammatory response syndrome (SIRS). SIRS – kriteriene (tabell 3) legger vekt på kliniske parametre for å tidlig identifisere den inflammatoriske vertsresponsen. En ny konsensus kom i 2001 hvor sepsis ble ansett som et klinisk syndrom med en klinisk infeksjon og en systemisk respons. For å oppfylle kriteriene for sepsis måtte det være en klinisk infeksjon i tillegg til 2/4 SIRS – kriterier. Sepsis med organsvikt ble da regnet som alvorlig sepsis, mens sepsis med hypotensjon tross adekvat væsketerapi ble ansett som septisk sjokk (8, s. 2-4) .

Tabell 3: SIRS- og qSOFA-kriterier (8, s.6, 22)

Symptomer	Funn
<i>SIRS-kriterier</i>	
Temperatur	> 38°C eller < 36°C
Puls	> 90/min
Respirasjonsfrekvens	> 20/min eller pCO ₂ < 4,3 kPa
Leukocytter	Leukocytose (>12x10 ⁹ /L), leukopeni (<4x10 ⁹ /L) eller >10% umodne leukocytter i perifert blod
<i>qSOFA-kriterier</i>	
Respirasjonsfrekvens	≥ 22
Endret mental status	Glasgow coma scale < 15
Systolisk blodtrykk	≤ 100 mmHG

SIRS – begrepet og kriteriene har møtt kritikk da de har lav spesifisitet med tanke på at lettere infeksjoner eller en pasient med KOLS – forverring kan tolkes som sepsis og man i så tilfelle gir unødvendig og omfattende behandling (21, s. 435-436, 23). Alvorlig sepsis (jf. SIRS) er sepsis med svikt i vitale organer og har høy mortalitet, det kreves dermed rask og korrekt behandling. Den logiske slutningen ble dermed å vektlegge organsvikt som en grunnleggende side ved sepsis og i de nyere kriteriene er Sequentel Organ Failure assesment (SOFA) er det lagt mer vekt på dette. En enklere versjon av SOFA er quick SOFA (qSOFA) som brukes utenfor intensivavdelinger for å raskt identifisere pasienter med risiko for alvorlig forløp.

qSOFA indikerer sepsis hvis minst 2 av 3 qSOFA-kriterier er til stede ved klinisk infeksjon (tabell 3) (8, s. 6, 21, s. 436-437).

4.6 Diagnostikk

Diagnostikk av CAP er basert på sykehistorie, symptomer, laboratorieprøver, radiologiske og mikrobiologiske funn.

4.6.1 Sykehistorie og symptomer

Symptomene ved CAP kan i stor grad variere, fra beskjedne til alvorlige symptomer. Ved mistanke om CAP må også symptomene ses i sammenheng med mulig smittested, om pasienten har vært utsatt for spesifikke mikrober eller om pasienten kan være predisponert for utvikling av pneumoni (24, s. 534-535). Komorbide tilstander som KOLS, malignitet, Diabetes Mellitus, alkoholisme, hjertesykdom og nedsatt immunforsvar kan bidra til økt infeksjonstendens. Aktuelle differensialdiagnoser er lungeemboli, pleuritt og malignitet (25).

Vanlige symptomer ved pneumoni er nedsatt allmenntilstand, feber, hoste, ekspektorat, hemoptyse, dyspné og takypné. Ved affeksjon av pleura kan pasienten ha respirasjons – eller stillingsavhengige brystmerter. Disse symptomene er derimot ikke entydige for CAP. Hos eldre pasienter kan symptomene være mer diffuse, med fravær av feber og hoste, samtidig ser man oftere CNS – påvirkning. Forløpet ved atypisk pneumoni er vanligvis mildere, med nedsatt allmenntilstand over tid og tørrhoste som hovedfunn. (21, s. 153-154, 25).

4.6.2 Klinisk undersøkelse

Inspeksjon er viktig ved klinisk undersøkelse. Ved hoste kan man få et inntrykk av hostens karakter, anstrengt respirasjon kan observeres og høres. Ved klinisk lungeundersøkelse ser man etter asymmetrisk respirasjon og inndragninger, samt at man registrerer om pasienter har thorakssmerter og man teller respirasjonsfrekvens. En rask respirasjonsfrekvens (takypné) er et symptom på flere tilstander, men kan utløses av hypoksi, feber, anstrengelse og angst (25). Normal respirasjonsfrekvens hos en voksen er 12 – 20/min.

Ved auskultasjon hører man etter respirasjonslydens styrke og fremmedlyder over lungene. Det kreves en systematisk undersøkelse av alle lungeavsnitt for å finne lokaliserte forandringer. Vanligst ved pneumoni er inspiratoriske knatrelyder, men slike lyder forekommer bare hos 20 – 40 % av pasientene (21, s. 154, 25, s. 535). I tillegg til inspeksjon og auskultasjon måler man vitalia som blodtrykk, saturasjon og puls.

4.6.3 Røntgen thoraks

Påvisning av pneumonisk infiltrat ved hjelp av røntgen thoraks står sentralt i diagnostikken av pneumoni. Ved CAP er det rapportert en sensitivitet og spesifisitet på henholdsvis 43,5% og 93% ved bruk av røntgen (1, 26, s. 57-59).

Ved lobær pneumoni viser røntgen fortetninger (infiltrater) i én eller flere lungelapper, dette skyldes opphopning av væske i alveolene forårsaket av den immunologiske responsen. Ved bronkopneumoni ser man spredte fortetninger som skyldes inflammasjon lokalisert i luftveiene. Fortetningene kan være dårlig definert og ha en tendens til å affisere flere områder i lungene samtidig (8, s. 52, 26, s. 57-59).

4.6.4 Mikrobiologiske tester

Ved mistanke om infeksjon tas det mikrobiologiske prøver for å raskt påvise og karakterisere smittestoffer og/eller eventuelt antistoffsvar hos pasienten. Kliniker må sikre adekvate prøver helst før start av antibiotika. Laboratoriene må kunne påvise resistensmønstre og – eller mekanismer som gjør det vanskelig å behandle infeksjonen med antibiotika.

Blodkultur: Blodkultur tas for å bekrefte eller avkrefte om pasienten har oppvekst av bakterier eller sopp i blodet. Dersom det er mikroorganismer til stede, kan disse identifiseres og man gjør en resistensbestemmelse. Det tas to aseptiske prøver, en fra hver arm, for å unngå kontaminasjon (27).

Ekspektorat: Ekspektoratprøve til bakteriologisk dyrkning skal være fra nedre luftveier, ikke slim/spytt fra øvre luftveier. For å få dette må pasienten instrueres i å hoste opp fra brystet (helst 5–10 ml). For å få dette til kan det hjelpe å puste dypt inn flere ganger, deretter hoste opp og spytte direkte i prøveglasset (28).

Nasofarynx: Ved mistanke om atypisk pneumoni eller viral pneumoni prøve fra nasofarynx. Prøven påviser luftveisvirus – eller bakterier med polymerasekjederaksjon (PCR). Prøven tas med en pensel som føres inn i nesehulen til den møter motstand og holdes der i 5 – 10 sekunder (29).

Urin antigen: Infeksjon med Legionella eller pneumokokker kan påvises med urinprøve. Testen benytter immunofluorescensteknologi for å påvise antigener i urin (30).

4.7 Antibiotika og antibiotikaresistens

Antibiotika har ulik effekt og virkningsmåte. Effekten av et antibiotikum kan være å hemme bakteriers vekst (bakteriostatisk effekt) eller å drepe bakteriene (bakteriecid effekt).

Antibiotika virker spesifikt på bakterier fordi de cellulære prosessene i bakterieceller er ulik de som man finner i dyre – og menneskeceller. I hovedsak oppnår antibiotika effekt ved å angripe celleveggen eller på ulike måter hemme proteinsyntesen hos bakterier (31, s. 81-82).

Resistens mot ulike typer antibiotika kan være naturlig eller ervervet. Flere steder i verden er ervervet antibiotikaresistens et økende problem som kan gi alvorlige konsekvenser. Økt og feil bruk av antibiotika medfører seleksjon av bakterier med resistensmekanismer og øker risiko for spredning av resistensgener (32, s. 25, 33). I Norge er forekomsten av resistens hos bakterier lav sammenlignet med andre land. Overvåkning av antibiotikaresistens skjer gjennom Meldingssystem for smittsomme sykdommer (MSIS), Norsk overvåkningssystem for antibiotikaresistens hos mikrober (NORM) og Det europeiske overvåkningssystem for antibiotikaresistens (EARSS) (34). NORM presenterer hvert år en rapport med data om forekomst av resistens og forbruk av antibiotika. I Norge har det siden 2012 vært en nedgang i den totale bruken av antibiotika. Omtrent 84% av all antibiotika brukes utenfor helseinstitusjoner, 8% i sykehus og 6 – 7% i langtidsinstitusjoner (35).

Antibiotika deles inn etter antibakterielt spekter. Et smalspektret antibiotikum virker mot et begrenset antall bakterier, men er mer målrettet og det er foretrukket fremfor bredspektret antibiotika. Bredspektrede antibiotika virker på flere bakterier, denne egenskapen gjør at denne gruppen er resistensdrivende. Antibiotika som brukes i behandling av CAP er nevnt i neste avsnitt og i tabell 5. Empirisk regime er monoterapi med et smalspektret antibiotikum, Benzylpenicillin intravenøst (IV) eller Fenoksymetylpenicillin per oralt (PO). Det er funnet lite resistens mot penicilliner blant de vanligste agens og empirisk behandling med bredspektret antibiotika mot atypisk pneumoni har ikke vist seg å gi terapeutisk gevinst (15, 35). Ved alvorlig pneumoni velger man i stedet for eller i tillegg et antibiotikum med bredere spektrum. Gentamycin og Cefalosporiner (Cefotaksim og Cefuroksim) er anbefalt i slike tilfeller (15, 36).

4.8 Behandling

4.8.1 Empirisk behandling

Majoriteten av CAP-pasienter behandles empirisk (37). Ved ukjent etiologi starter behandling som dekker vanligste agens. Empirisk standardregime er Benzylpenicillin IV 1,2 g x 4 med overgang til PO behandling så snart klinisk tilstand tillater det. Per oral behandling er med Fenoksymetylpenicillin 1 g x 4 eller amoksisillin 500 mg x 3. alvorlig pneumoni (CRB-64 3-4) med ukjent agens og/eller respirasjonssvikt behandler man med Benzylpenicillin 3 g x 4 iv og eventuelt engangsdose med Gentamycin iv 5mg/kg x1, eller Cefotaksim 1-2 g x 3 (15). Behandlingslengden varierer med agens, alvorlighet og valg av antibiotika. For mild/moderat CAP er anbefalt behandlingslengde 5 – 7 dager, mens ved alvorlig CAP anbefales 10 dager.

4.8.2 Målrettet behandling

Ved atypisk pneumoni eller funn av agens i mikrobiologiske prøver kan man behandle mer målrettet mot den aktuelle mikroben. I tilfeller der agens ikke blir påvist, og pasienten ikke responderer på behandling, kan man vurdere å bytte antibiotika rettet mot andre agens eller behandle bredere.

Tabell 4: Behandlingsalternativ jfr. Antibiotikaveileder og Norsk Legemiddelhandbok (15, 16)

Mikrobe	Antibiotika
Pneumokokker	Intravenøs behandling: Benzylpenicillin 1,2g x 4 Per oral behandling: Fenoksymetylpenicillin eller amoksisillin
Haemophilus influenzae	Ampicillin iv 500 mg x 4 eller amoksisillin/klavulansyre 2,2 g x 3.
Mycoplasma Pneumoniae	Erytromycin iv/po 500 mg x 4 eller doksisyklin iv/po 200mg x 1, deretter 100mg x 1.
Chlamydiophila Pneumoniae	Doksisyklin 100 mg x 2
Legionella Pneumoniae	Azitromycin, levofloksacin og ciprofloxacine.

Allergi mot Penicilliner kan forekomme, enten Penicillin straksallergi eller Penicillin ikke straksallergi. Slike allergier skal journalføres slik at behandler kan ta hensyn til dette i behandling. Ved straksallergi er behandlingen Erytromycin iv 500 mg x 4 eller Klindamycin

iv 6-900 mg x 3-4. Ved annen allergi er behandlingen Cefuroksim iv 1,5 g x 3 eller Cefotaksim ved CRB-65 på 3-4 (15)

5. Formål

Hensikten med studien er å kartlegge hvorvidt de nasjonale retningslinjene for bruk av antibiotika ved CAP følges når pasienten legges inn ved Universitetssykehuset Nord-Norge Tromsø, med følgende fokus:

- Diagnose: Er diagnosen pneumoni satt etter definisjon fra Antibiotikaveilederen? Er CRB – 65 brukt? Er mikrobiologisk diagnostikk gjort innen 24 timer?
- Antibiotika, empirisk valg: Er empirisk oppstart av antibiotika i tråd med Antibiotikaveileder?
- Antibiotika, revurdering: Er revurdering av antibiotikaregime gjort og dokumentert i journal innen 48-72 timer?

6. Material og metode

Studien er et retrospektivt kvalitetsarbeid, med gjennomgang av aktuelle pasientjournaler ved UNN Tromsø. Oppstart for studien var høsten 2019 med innlevering av prosjektbeskrivelse. Med meg hadde jeg en medstudent som skulle gå gjennom samme journaler, men hadde annen problemstilling enn meg. Sammen med veiledere utarbeidet vi et registreringskjema (vedlegg 1) for å samle inn data og oppstart for gjennomgang var i juni 2020 frem til februar 2021.

6.1 Studiepopulasjon

Studiepopulasjonen består av 103 pasienter innlagt ved UNN Tromsø på Lungemedisinsk og Medisinsk avdeling i perioden 1. juni 2019 til 30. juli 2020 med følgende ICD-10 diagnosekoder: J12.9, J13, J14, J15.0, J15.7, J15.9, J18.0, J18.1, J18.9, A40.3, A41.3, J44.0, J44.1, J44.8, J44.9.

Vi inkluderte et stort utvalg ICD-10 diagnosekoder for å sikre flest mulig pasienter til studien. For å søke opp pasienter i journalsystemet DIPS ble det utarbeidet anonymiserte lister med NPR-ID over pasientene som hadde en eller flere av de aktuelle ICD-10-diagnosekodene.

6.2 Inklusjons – og eksklusjonskriterier

I studien ble alle pasienter som var skrevet ut fra UNN Tromsø med nevnte diagnosekoder vurdert. Pasienter som ble ekskludert var pasienter overflyttet fra annet sykehus (n=2), polikliniske pasienter (n=9), pneumoni oppstått på sykehuset (n=2), pasienter stor grad av komorbiditet (n=8). Etter gjennomgang av journaler ble totalt 82 pasienter inkludert i studien.

6.3 Personvern

For tilgang til journaler ble det sendt søknad til Personvernombudet (PVO) ved UNN Tromsø. PVO fant at behandlingen av personopplysningene har hjemmel i Personvern forordningen artikkel 6.1.e), artikkel 9.2h) og artikkel 9.3. Nasjonalt rettsgrunnlag er pasientjournalloven §6 andre ledd og helsepersonelloven §26. Det var ikke nødvendig å søke til Regional etisk komité (REK), da denne studien faller inn under kvalitetssikringsarbeid. For å få tilgang til journaler søkte vi opp NPR-ID og gjennomgangen ble begrunnet og det ble oppgitt nummer for studien vår. Sensitivt innhold ble lagret i angitte mapper på Helse Nord sin server etter avtale.

6.4 Registreringsskjema og datainnsamling

Registreringsskjemaet ble utformet i samarbeid med medstudent og veiledere. Gjennomgang og innsamling av data ble gjort hver for oss hvor vi delte listen med pasienter, men med en felles gjennomgang for de 10 første pasientene. Det ble utarbeidet et flytskjema slik at gjennomgangen ble mest mulig lik, samt at det ble diskutert oss imellom og med veiledere når vi følte behov for det. Registreringsskjema ble også opprettet i REDCap via UNN, da dette ble anbefalt.

6.5 Variabler

Under gjennomgang hentet vi informasjon ut fra innkomstjournal, journalnotat fra lege på avdeling og fra epikrise i DIPS. I enkelte tilfeller var det også nødvendig å hente informasjon fra ambulansjournal. Videre var det nødvendig å hente svar fra blodprøver og mikrobiologiske prøver fra laboratoriefunksjonen i DIPS, i tillegg til beskrivelse av røntgen thoraks.

Pasientrelaterte variabler: Kjønn og alder. Alder ble registrert som <50, 50 – 60, 61 – 70, 71 – 80, 81 – 90, 91 – 100 år.

Diagnostiske variabler: Diagnose etter definisjon med funn på røntgen thoraks, hoste, ekspektorat, brystmerter, temperatur. Om SIRS, Qsofa eller CRB – 65 er brukt og eventuelt score. Om det er gjort mikrobiologisk diagnosikk med blodkultur, nasofarynx, ekspektoratprøve, antigen i urin.

Behandlingsmessige variabler: Antibiotika ved innleggelse, er oppstart av antibiotika etter veileder, er revurdering foretatt innen 48 – 72 timer, er det gjort endringer i forhold til behandling og er dette dokumentert og etter veileder.

6.6 Statistisk analyse

Kategoriske variabler ble presentert i tabeller med antall og prosentandeler. Det ble brukt kjikvadrat-test for å analysere om det er en signifikant assosiasjon mellom kjønn og diagnose etter definisjon, og alder og diagnose etter definisjon. Alder ble kategorisert som <71 og >70 da kjikvadrat-testen ble utført på grunn av få innleggelser i hver gruppe. Alle deskriptive og bivariate analyser ble gjort i *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS).

7 Resultater

7.1 Diagnosen

Av de 82 innleggelsene hadde 51 (62,2%) diagnosen pneumoni etter definisjon basert på de opplysningene man kunne finne i inntakjournal (Tabell 5). Totalt 27 menn (65,9%) og 24 (58,5%) kvinner fikk bekreftet diagnosen basert på definisjonen. Det er ikke en signifikant assosiasjon mellom kjønn og diagnose ut fra definisjonen ($p=0.494$). Av de over 70 år fikk 32 (59,3%) diagnosen bekreftet etter definisjonen og 19 (67,9%) av de under eller lik 70 år. Det er heller ikke en signifikant assosiasjon ($p=0.446$).

Tabell 5: frekvenstabell for antall innleggelser og tilhørende variabler, stratifisert på diagnose etter definisjon og totalt antall.

	Diagnosen er satt etter definisjon (n=51)	Total (n=82)
Kjønn, n (%)		
Kvinne	24 (58,5)	41 (50,0)
Mann	27 (65,9)	41 (50,0)
Alder, n (%)		
<50	2 (66,7)	3 (3,7)
50-60	2 (66,7)	3 (3,7)
61-70	15 (68,2)	22 (26,8)
71-80	19 (57,6)	33 (40,2)
81-90	12 (60,0)	22 (24,2)
91-100	1 (100,0)	1 (1,2)
Kriterier for pneumoni etter definisjon, n (%)		
Røntgen thorax	51 (64,8)	80 (97,6)
Hoste	49 (96)	65 (79,2)
Ekspektorat	41 (80,4)	54 (65,8)
Thorakssmerter	12 (23,5)	16 (19,5)
Temperatur > 38°C eller < 36°C	19 (37,2)	23 (28,0)

Tabell 6 viser fordelingen mellom hvor mange som hadde funn på røntgen thoraks og antall kriterier oppfylt. Totalt 13 pasienter hadde funn av ny oppståtte infiltrater på røntgen thoraks, men manglet ett eller flere kriterier for å få diagnosen etter definisjon. 12 hadde negativ røntgen thoraks, men oppfylte to eller flere kriterier.

Tabell 6: Antall oppfylte kriterier i tillegg til eventuelt funn på røntgen thoraks.

	Funn på røntgen		Total
	Nei	Ja	
Antall kriterier			
0	2	8	10
1	4	5	9
2	8	33	41
3	4	17	21
4	0	1	1
Total	18	64	82

7.2 CRB – 65

CRB – 65 ble ikke journalført ved noen innleggelser, heller ikke hos de som ble ekskludert fra studien. SIRS og qSOFA ble derimot brukt ved 21 innleggelser, mens SIRS alene ble brukt 2 ganger. Score for CRB-65 ble regnet ut basert på informasjon i inkomstjournal. Det ble ikke dokumentert hvilke kliniske markører som ga score.

Tabell 7: Fordeling av score etter pneumoniae etter definisjon.

CRB – 65 - score	Diagnosen er satt etter definisjon		Total
	Nei	Ja	
0	4	5	9
1	17	31	48
2	9	11	20

3	1	4	5
4	0	0	0
Total	31	51	82

Fra tabell 7 ser man fordeling av score og hvor mange innenfor hver score som hadde diagnosen etter definisjon i veileder. Totalt hadde 77 pasienter score på 0 – 2, tilsvarende mild til moderat pneumoni. 30 av disse hadde ikke diagnose etter definisjon. 5 pasienter hadde score på 3, tilsvarende alvorlig pneumoni, én av disse hadde ikke diagnosen etter definisjon. Ingen av pasientene studien hadde score på 4.

7.3 Mikrobiologisk diagnostikk

Tabell 8 viser hvor mange av innleggelsene som ble registrert med de ulike prøvene, og hvor mange som hadde funn på prøvene. Det ble testet positivt for to mikrober ved blodkultur: én for pneumokokker og én for E – coli. Ved nasofarynx var det funn av mikrober ved syv prøver: Fire positive for Rhinovirus, én for coronavirus, én for metapneumovirus og én for Influenza B-virus. Pneumokokkantigen i urin ble påvist i én av prøvene.

Tabell 8: antall som har tatt mikrobiologisk diagnostikk og antall funn

Mikrobiologisk prøve	Antall av total	% av total	Funn	% av de som har tatt prøve
Blodkultur	78	95,1%	2	2,5%
Nasofarynx - PCR	72	87,8%	7	9,7%
Ekspektorat - Dyrkning	25	30,5%	10	40%
Pneumokokkantigen	52	63,4%	1	1,9%

Ekspektorat ble tatt færrest ganger, men hadde flest prosentvise funn (40%): Tre positive for Haemophilus influenzae, én prøve med både Moraxella Catarrhalis og Haemophilus influenzae, én for Klebsiella og Gule Stafylokokker, og resterende hadde én positiv for: Pneumokokker, Pseudomonas Aeruginosa, Klebsiella, ESBL E-coli, Rhinovirus. Pneumokokkantigen i urin hadde kun én positiv prøve.

7.4 Behandling

80 av totalt 82 pasienter fikk antibiotika etter ankomst til sykehus (tabell 9). Oppstart hos 67 av disse var i tråd med anbefalingene for behandling av CAP. Hos én pasient kontinuerte man påbegynt behandling utenfor sykehus og hos én avsluttet man påbegynt behandling utenfor sykehus. Disse er dermed ikke med i tabellen, da det ikke anses som oppstart med antibiotika etter ankomst på sykehus.

Tabell 9: Type antibiotika stratifisert etter om dette var etter retningslinjer.

	Oppstart av antibiotika etter retningslinjer		Total
	Nei	ja	
Benzylpenicillin iv	0	33	33
Amoksicillin po	0	1	1
Benzylpenicillin iv + gentamycin iv	1	13	14
Erytromycin iv	0	3	3
Cefuroksim iv	0	1	1
Cefotaksim iv	3	11	14
Ampicillin	1	0	1
Andre	8	5	13
Total	13	67	80

Totalt fikk 35 (43,7%) av 80 pasienter behandling med smalspektret antibiotika, 14 (17,5%) fikk kombinasjonsterapi, 18 (22,5%) fikk behandling med bredspektret antibiotika og (16,2%) fikk andre antibiotika. Av tabell 10 ser man at 13 pasienter ikke har fått antibiotika etter veilederen. Pasienten som har fått Benzylpenicillin og Gentamycin IV har ikke indikasjoner på alvorlig pneumoni, i tillegg startet ikke behandling før etter ett døgn. Av de tre som har fått Cefotaksim IV, har to pasienter Penicillinallergi. I slike tilfeller anbefales Cefuroksim IV. Eventuelt kan man gi Cefotaksim ved CRB-65-score på 3 – 4, men det var ikke indikasjon i disse tilfellene. Den tredje pasienten som har fått Cefotaksim IV hadde samtidig dysuri. Det

ble tatt urinprøve, hvor både stix og dyrkning var negativ, dermed er det ikke indikasjon for å gi noe annet enn empirisk behandling med Benzylpenicillin. Pasienten som har fått Ampicillin IV har ingen kontraindikasjoner mot å få empirisk behandling med Benzylpenicillin IV.

De resterende (n=8) har fått antibiotikabehandling som ikke var tatt med som variabel i behandling. To pasienter fikk behandling med Ampicillin og Gentamycin IV, der det ikke angitt grunn for hvorfor man ikke gir empirisk behandling med Benzylpenicillin. En pasient fikk samme behandling i tillegg til Metronidazol for å dekke bukfokus. Det er ikke begrunnet hvorfor man gir Ampicillin heller enn Benzylpenicillin. Tre pasienter har fått behandling med Tazocin IV uten at det foreligger begrunnelse eller indikasjon for å ikke starte empirisk behandling.

To pasienter kan anses som tvilstilfeller. Ut fra flytskjema og helhetlig vurdering har man satt at disse ikke har fått behandling etter veileder. Én pasient har fått behandling med Ceftadizim og Tobramycin IV. Dette er basert på at pasienten tidligere har hatt Pneumoniae med Pseudomonas Aeruginosa. Det er ikke foretatt mikrobiologisk diagnostikk, bortsett fra nasopharynx. Pasienten har CRB-65-score på 1 og qSOFa på 0. SIRS er ikke regnet ut på grunn av manglende informasjon om temperatur, det ble heller ikke gjort funn på røntgen thoraks. Med manglende diagnostikk og lav score regnes det ikke for etter veileder å være. Siste pasient har fått Tazocin IV, dette er begrunnet med tidligere pneumoniae med ESBL e – coli og Pseudomonas. Pasienten tester positivt for pneumokokker i blodkultur, men behandling endres ikke etter dette.

7.5 Revurdering

Av de 82 pasientene ble det journalført revurdering hos 73 stk innen 48-72 timer. Av de 9 som det ikke er gjort revurdering på er det endret antibiotika hos 7 uten at det er dokumentert andre steder enn i medisinkurven. Disse endringene er etter veileder. De to som ikke er etter veileder er fordi den ene ble ikke revurdert før etter 7 døgn og på den andre ble det ikke opprettet notat på oppstart av antibiotika, men det kommer frem i epikrisen.

Av de 73 der det ble foretatt en revurdering var 64 av disse etter veileder. De resterende var ikke etter veileder eller tvilstilfeller, som man må regne med i klinikken.

8 Diskusjon

8.1 Pasientgrunnlaget

Det overordnede formålet med studien var å undersøke om Helsedirektoratets retningslinjer ble fulgt med tanke på diagnostikk og behandling, samtidig som man så på om behandlingen ble fulgt opp etter innleggelse ved UNN Tromsø. Studiepopulasjonen bestod av 82 innleggelser og kjønnsfordelingen var lik. Med så få pasienter kan man ikke forvente å finne sterke assosiasjoner mellom alder og behandling. Det lave antallet med innleggelser kan nok ses i sammenheng med COVID – 19, da det i fra og med mars 2020 var få innleggelser. Hvis vi skulle se nærmere på assosiasjoner måtte vi ha inkludert flere pasienter for å ha nok styrke til å påvise klinisk relevante forskjeller.

8.2 Diagnosen

I studien ble diagnosen satt etter definisjon i veileder. Dette fant man ut fra opplysninger i inntakstjournal. Funn på røntgen thoraks må alltid være til stede for å få diagnosen, i tillegg til minst to andre symptomer (hoste, ekspektorat, temperatur, brystmerter). Røntgen thoraks er essensiell i diagnostikken av CAP, men tidlig i sykdomsforløpet har undersøkelsen lav sensitivitet og hos pasienter med underliggende sykdom kan det være vanskelig å oppdage infiltrater (38). I flere studier og retningslinjer kreves det bare ett symptom i tillegg til funn på røntgen thoraks (38, 39). Hadde retningslinjene vært slik ville flere fått diagnosen etter definisjon, da 13 pasienter manglet et kriterium for å få diagnosen etter definisjon.

Totalt hadde 65 (79,3%) hoste og 54 (65,8%) ekspektorat som symptom. Thorakssmerter og temperatur ble funnet hos henholdsvis 16 (19,5%) og 19 (23,2%). I flere tilfeller manglet det opplysninger slik at en del ikke får diagnosen etter definisjon på grunn av dette, i tillegg måles ofte temperatur axillært eller temporalt i mottak slik at subfebrile pasienter ikke får oppfylt kriterium om forhøyet temperatur, samt at eldre pasienter kan ha fravær av feber ved CAP.

Ut fra funn i inntakstjournal oppfylte totalt 62% kriteriene for pneumoni etter definisjon i veilederen. Manglende informasjon eller feil informasjon i journal har nok ført til at antallet som får pneumoni satt etter definisjonen er lavere enn man kunne forventet, ettersom alle pasientene blir innlagt og behandlet for pneumoni. I de nye retningslinjene for CAP er det ikke lagt vekt på disse kriteriene for å stille diagnosen.

8.3 CRB-65

Det finnes flere skåringsverktøy for alvorlighetsgrad og for å predikere 30 dagers mortalitet ved CAP. I en studie fra Tyskland ville man validere skåringsverktøyene CURB, CRB og CRB-65. Studien viste at CRB-65 var et godt verktøy for å måle alvorlighetsgrad og risiko for død ved CAP, både hos polikliniske pasienter og innlagte pasienter. CRB-65 var å foretrekke fremfor CURB og CRB, da CURB stilte krav til laboratorieanalyse og sjeldent ble gjort poliklinisk, mens CRB var overforenklet da mortalitet var signifikant høyere hos lavrisikopasienter ved bruk av dette skåringsverktøyet (39). CRB – 65 – kriteriene har vist seg å være bedre til å identifisere pasienter med lav mortalitet, og er å foretrekke foran SIRS og qSOFA ved pneumoni (40).

I denne studien ble ikke CRB – 65 journalført i noen tilfeller. I veilederen er behandlingen til dels basert på CRB – 65 – score, men det skal selvfølgelig ikke ta over for den kliniske vurderingen. I den reviderte antibiotikaveilederen for CAP legges det mer vekt på CRB – 65. SIRS og qSOFA ble brukt, noe som tyder på at disse skåringsverktøyene er mer implementert i klinikken og ligger til grunn for behandling. En lignende studie fra 2015 ved Oslo Universitetssykehus fant man det samme: Man ville undersøke om anbefalingene for antibiotika ved pneumokokker og *H. Influenzae* ble fulgt, ved gjennomgang av journaler fant man ikke at CRB-65 var journalført hos noen av de 70 pasientene (36).

77 av pasientene fikk score på 0 – 2, 30 av disse pasientene hadde ikke diagnosen pneumoni etter veileder. Det kan være indikasjon på at en del av disse pasientene kunne vært behandlet poliklinisk. Alle pasientene var innlagte og det kunne vært interessant å se på sammenheng mellom score, behandlingsvarighet, utfall og døgn innlagt på sykehus. Kun 5 pasienter hadde score på tre og ingen hadde score på 4. I utregning av score noterte vi ikke hvilke markører som ga score, i ettertid ser man at dette kunne vært med i studien da det kunne gitt mer informasjon om hva som var vanligst å få score for. I tillegg var aldersvariabel delt inn i intervaller slik at man kan heller ikke vite hvor mange som fikk score kun for alder > 65 år.

8.4 Mikrobiologisk diagnostikk

I studien inkluderte vi mikrobiologisk diagnostikk og eventuelle funn. Mikrobiologisk diagnostikk måtte være gjort innen 24 timer, enten i mottak eller når pasienten var kommet til avdeling. Mikrobiologisk diagnostikk er indisert ved CAP, spesielt i land med stor forekomst av resistente mikrober. Mikrobiell etiologi ved CAP er nok mer komplisert enn man først

antar, da det ofte påvises flere mikrober samtidig og man har lite kunnskap om hvor stor betydning virus kan ha ved CAP (41).

I studien var blodkultur den mikrobiologiske prøven som ble tatt flest ganger (95,1%), kun to av disse var positive. Det påvises sjeldent mikrober i blodkultur ved CAP (38), men på grunn av lave kostnader knyttet til prøvetaking og analyse anbefales det blodkultur fordi et positivt resultat og påvisning av agens kan være nyttig i behandling og for epidemiologiske studier (41).

Luftveisprøver som nasofarynx og ekspektorat er også anbefalt ved CAP. Det stilles større krav til prøvetaking og det kan være vanskelig å få til en god prøve. Det ble i denne studien tatt nasofarynx av 72 (87%8), mens ekspektorat ble tatt hos 25 (30,5%). Kun hos 22 (26,8%) ble begge prøvene tatt samtidig og kun hos 1 ble det påvist mikrobe i begge prøvene (1,2%). Dette er et lavt antall til at mikrobiologiske prøver er en del av diagnostikken ved CAP og det tyder på at flestparten starter behandling på empirisk grunnlag.

Ved ekspektoratprøve ble det påvist mikrobe hos 10 stk (40%). Med et så lite antall prøver er det nok litt tilfeldig hvilke mikrober som er til stede og i dette tilfellet er ikke mikrobefinnelsen slik man skulle forventet, med kun én prøve positiv for pneumokokker. Videre så hadde alle pasientene med funn i ekspektorat KOLS i tillegg, og med fire positive for Haemophilus Influenzae kan det stemme mer med hva som er vanligste mikrobe ved KOLS og at denne pasientgruppen generelt er mer utsatt for luftveisinfeksjoner.

Urin antigen test for å finne pneumokokk antigen har vist å ha høy sensitivitet og spesifisitet (38, 41). I denne studien ble dette bare funnet hos én pasient.

Denne studien så kun på de tre første døgnene etter innleggelse. Hadde man vurdert hele oppholdet ved UNN Tromsø, og utfallet av innleggelsen, kunne man vurdert om pasienten responderte på behandlingen og om empirisk behandling var riktig valg. Og i så måte om agens mest sannsynlig var pneumokokker.

8.5 Behandling

80 (97,5) pasienter fikk behandling med antibiotika ved innleggelse. Hos 67 (83,7%) var behandlingen i tråd med veileder med tanke på type antibiotika. I denne studien valgte vi å ikke se på dosering, men det er observert at mange fikk dosering med benzylpenicillin for alvorlig pneumoni til tross for en CRB65 – score på 0 – 2, men at man unnlot å gi

Gentamycin. Hadde vi inkludert dosering av antibiotika hadde nok færre fått antibiotika etter retningslinjene hvis CRB65-score skulle vært veiledende. Det er ingen åpenbar grunn til å gi høyere dose med Benzylpenicillin ved mild/moderat pneumoni, da dosen som er angitt skal dekke pneumokokker med full følsomhet. Monoterapi med Benzylpenicillin er anbefalt i blant annet Sverige, Danmark og Nederland. Mange fikk også behandling med bredspektret antibiotika, til tross for lav CRB-65-score.

Det empiriske regimet er basert på at pneumokokker er vanligste agens og at nesten 93% av pneumokokker er følsomme for penicilliner (15, 34). I de nye anbefalingene er empirisk regime likt, men for alvorlig pneumoni har man gått bort i fra å anbefale Cefotaksim som alternativ. I den nye revisjonen har de også valgt en annen tilnærming for å vurdere alvorlighetsgrad og behandling. En CRB65-score på 0 – 2 tilsvarer mild/moderat pneumoni som før, mens CRB65-3 – 4 som kan behandles på sengepost tilsvarer alvorlig pneumoni. CRB65- 3 – 4 som behandles på intensivhet regnes som svært alvorlig pneumoni og skal behandles som ved sepsis ukjent fokus (42).

Det var 13 pasienter som ikke fikk behandling etter anbefalingene. Under gjennomgang av journaler har vi prøvd å se om dette er begrunnet eller om det var noe med sykehistorien som gjør at det var indikasjon for annen behandling. To av disse var tvilstilfeller, men på grunn av ufullstendig diagnostikk og/eller dårlig begrunnelse anså vi det som at det ikke var gitt behandling etter anbefalingene.

8.6 Revurdering

I revurderingen så vi etter om det var gjort innen 48 – 72 timer, om det var gjort endringer og om disse var etter veileder. Vi så også etter endringer i medisinkurve som ikke var dokumentert. Hvordan revurderingene var lagt opp registrerte vi ikke, men vi observerte stor variasjon i dokumentasjon. Det var helt klart lettere å forstå begrunnelse for endring i behandling hos de pasientene hvor lege hadde gjort godt rede for klinisk tilstand, infeksjonsparametre og tiltak/plan videre. Denne studien inkluderte ikke legekarakteristikk-variabler, men det kunne vært interessant å se på om det var forskjell i dokumentasjon mellom for eksempel yngre og eldre leger, eller om man kunne brukt et standard oppsett for vurdering av antibiotikabehandling. Tidsrammen på 48 – 72 timer er anbefalt i veileder.

Generelt kan man si at revurderingen var basert på klinisk og biokjemisk bedring (CRP og LCK), med mål om overgang til per oral behandling eller eventuelt endring i antibiotikaregime.

8.7 Svakheter og mulige feilkilder

Til tross for at vi har veldig få innleggelser med i studien og lav styrke til å påvise forskjeller, er det likevel mer sannsynlig at faktorer knyttet til legen eller innleggelsessituasjonen er mer knyttet til diagnose etter definisjon enn pasientrelaterte faktorer. Slike variabler registrerte vi ikke. Hadde vi inkludert dosering av antibiotika hadde man sannsynligvis fått et annet resultat med tanke på om anbefalinger er fulgt.

Mulige feilkilder er at diagnosen er bedømt ut fra opplysninger i journalnotater, slik at vi kan ikke trekke sikre konklusjoner om behandlingen som er gitt er riktig eller feil. Jeg og min medstudent har hver for oss gått gjennom journaler, dette kan ha medført at vi har lest og tolket opplysninger i journalene ulikt, til tross for bruk av flytskjema og at vi har kommunisert oss imellom når vi har vært i tvil.

9 Konklusjon

I denne studien fant man at 80 (97,5%) ble behandlet med antibiotika for CAP ved UNN Tromsø i den aktuelle perioden. En stor andel ble behandlet etter Helsedirektoratets anbefalinger for bruk av antibiotika i sykehus ved CAP. I de tilfellene anbefalingene ikke er fulgt er det ikke journalført begrunnelse for hvorfor. Til tross for lav CRB-65-score fikk mange av pasientene behandling med bredspektret antibiotika, som ikke er etter retningslinjene. Revurdering ble gjort hos 73 (89%) pasienter i løpet av 48 – 72 timer slik det er anbefalt.

Mikrobiologisk diagnostikk varierer, men blodkultur er den prøven som tas mest. Med så få prøver er ikke mikrobefinnelsen i samsvar med annen forskning på dette emnet. Det var relativt få funn, noe som stemmer med annen litteratur som har vist at mikrobiologisk diagnostikk ved CAP ofte ikke gir svar på hvilket agens som forårsaker infeksjon.

Det viktigste funnet i denne studien var at det ikke var journalført CRB-65-score ved noen innleggelser. Ut fra dette kan man anta at dette er et skåringsverktøy som ikke er innlært i klinikken, og at andre skåringsverktøy som SIRS og qSOFA er foretrukket. Ved å hente ut informasjon fra innkomstjournal kom man fram til at 77 (93,9%) hadde score 0 – 2 som tilsvarer mild/moderat pneumoni og at flere av disse sannsynligvis kunne vært behandlet poliklinisk. I det reviderte kapitlet for behandling av CAP ved sykehus blir det nå lagt mer vekt på å bruke CRB-65 og at dette er et godt skåringsverktøy for å vurdere alvorlighetsgrad og behandlingsnivå ved CAP.

10 Kildehenvisning

1. Torres A, Cilloniz C, Niederman MS, Menéndez R, Chalmers JD, Wunderink RG, et al. Pneumonia. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7(1):25.
2. Corrin B, Nicholson AG, Burke M, Rice A. *Pathology of the lungs*. New York: Churchill Livingstone/Elsevier; 2011.
3. Bakkene B. Samfunnservivet pneumoni ved St. Olavs hospital HF - Kartleggingsstudie for 2018. 2019.
4. Norsk Elektronisk Legehåndbok. Lungebetennelse [Internett]. Tiller: Norsk helseinformatikk AS; 2020 [updated 19.06.2020; cited 2021 30.04]. Available from: <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/lunger/tilstander-og-sykdommer/infeksjoner/lungebetennelse/#kjerneopplysninger>.
5. Suttorp N, Welte T, Marre R. *Community-Acquired Pneumonia*. Basel: Birkhäuser Basel, Basel; 2007.
6. Giæver P. *Lungesykdommer*. 3. utg. ed. Oslo: Universitetsforl.; 2015.
7. Hasleton PS, Flieder DB, Spencer H. *Spencer's pathology of the lung*. Cambridge: Cambridge University Press; 2013.
8. Ortiz-Ruiz G, Dueñas-Castell C. *Sepsis*. New York, NY: Springer New York : Imprint: Springer; 2018.
9. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan DR, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *The Lancet*. 2020;395(10219):200-11.
10. Sharma R, Sandrock CE, Meehan J, Theriault N. Community-Acquired Bacterial Pneumonia-Changing Epidemiology, Resistance Patterns, and Newer Antibiotics: Spotlight on Delafloxacin. *Clin Drug Investig*. 2020;40(10):947-60.
11. Welte T, Torres A, Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. *BMJ Publishing Group Ltd and British Thoracic Society*; 2012. p. 71.
12. Huijskens EGW, van Erkel AJM, Palmén FMH, Buiting AGM, Kluytmans JAJW, Rossen JWA. Viral and bacterial aetiology of community-acquired pneumonia in adults: Aetiology of community-acquired pneumonia. *Influenza and other respiratory viruses*. 2013;7(4):567-73.
13. Holter JC, Müller F, Bjørang O, Samdal HH, Marthinsen JB, Jennum PA, et al. Etiology of community-acquired pneumonia and diagnostic yields of microbiological methods: a 3-year prospective study in Norway. 2015;15(1).
14. Torres A, Cilloniz C. *Clinical Management of Bacterial Pneumonia*. Cham: Springer International Publishing : Imprint: Adis; 2015.
15. Helsedirektoratet. *Antibiotika i sykehus*. Kapittel 8 Nedre luftveier. Oslo: Helsedirektoratet; 2018.
16. Norsk Legemiddelhandbok. T10.3.4 Pneumonier, bakterielle og med ukjent etiologi [Internett]. Oslo: Foreningen for utgivelse av Norsk legemiddelhandbok; 2016 [updated 23. mai 2017; cited 2021 21. mai]. Available from: https://www.legemiddelhandboka.no/T10.3.4/Pneumonier,_bakterielle_og_med_ukjent_etiologi.
17. Pavia AT. What is the role of respiratory viruses in community-acquired pneumonia?: What is the best therapy for influenza and other viral causes of community-acquired pneumonia? *Infect Dis Clin North Am*. 2013;27(1):157-75.

18. Greenwood D. Medical microbiology : a guide to microbial infections : pathogenesis, immunity, laboratory diagnosis and control. Edinburgh, New York: Churchill Livingstone; 2012.
19. Helsedirektoratet. Veileder for utvikling av kunnskapsbaserte retningslinjer. IS-1870 Internett2012 [cited 2021 26. mai]. Available from: [https://www.helsedirektoratet.no/veiledere/utvikling-av-kunnskapsbaserte-retningslinjer/Veileder%20for%20utvikling%20av%20kunnskapsbaserte%20retningslinjer%20\(fullversjon\).pdf/_attachment/inline/efa406d5-9fe5-4ff5-9a8c-3f0e143c55c8:2cc6aceb8963dcfec76bc036a10402f12729b8ad/Veileder%20for%20utvikling%20av%20kunnskapsbaserte%20retningslinjer%20\(fullversjon\).pdf](https://www.helsedirektoratet.no/veiledere/utvikling-av-kunnskapsbaserte-retningslinjer/Veileder%20for%20utvikling%20av%20kunnskapsbaserte%20retningslinjer%20(fullversjon).pdf/_attachment/inline/efa406d5-9fe5-4ff5-9a8c-3f0e143c55c8:2cc6aceb8963dcfec76bc036a10402f12729b8ad/Veileder%20for%20utvikling%20av%20kunnskapsbaserte%20retningslinjer%20(fullversjon).pdf).
20. Helsedirektoratet. 22. Metode og prosess [Internett]. Oslo2020 [updated 4. september 2020; cited 2021 21. mai]. Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/antibiotika-i-sykehus/metode-og-prosess>.
21. Jacobsen D, Toverud KC. Sykdomslære : indremedisin, kirurgi og anestesi. 3. utg. ed. Oslo: Gyldendal akademisk; 2017.
22. Helsedirektoratet. Antibiotika i sykehus kapittel 2: Sepsis 2.1 Om sepsis - SIRS-kriterier - diagnostiske kriterier ved organsvikt - praktiske tiltak - antibiotikabehandling (forslag) Oslo: Helsedirektoratet; 2018 [updated 8. januar 2018; cited 2021 12. mai]. Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/antibiotika-i-sykehus/sepsis/om-sepsis-sirs-kriterier-diagnostiske-kriterier-ved-organsvikt-praktiske-tiltak-antibiotikabehandling-forslag>.
23. Gunn N, Haigh C, Thomson JR. TRIAGE OF SEPSIS PATIENTS: SIRS OR QSOFA – WHICH IS BEST? Emergency medicine journal : EMJ. 2016;33(12):909-10.
24. Hunskaar S, Brekke M. Allmenntidrett. 3. utg. ed. Oslo: Gyldendal akademisk; 2013.
25. Legevakthåndboken. Nedre luftveisinfectionsjoner [Internett]. Norge: Gyldendal Akademisk; 2018 [Available from: https://www.lvh.no/symptomer_og_sykdommer/nedre_luftveier_og_lunger/nedre_luftveisinfectionsjoner/pneumoni].
26. Eisenberg RL. What Radiology Residents Need to Know: Chest Radiology. Cham: Springer International Publishing : Imprint: Springer; 2020.
27. Helsebiblioteket. Blodkultur - prøvetaking [Internett]. Helse Førde2019 [updated 21. februar 2019. Available from: <https://www.helsebiblioteket.no/fagprosedyrer/ferdige/blodkultur-provetaking>].
28. Nord-Norge U. Bakteriologisk dyrkning, nedre luftveier [Internett]. Tromsø: Labhåndbok UNN; 2018 [updated 22. januar 2021; cited 2021 2. mai]. Available from: <https://labhandbok.unn.no/mikrobiologi/bakteriologisk-dyrkning-nedre-luftveier-article2640-821.html>.
29. Nord-Norge U. Nasofaryngsprøve [Internett]. Tromsø: Labhåndbok UNN; 2018 [cited 2021 2. mai]. Available from: <https://labhandbok.unn.no/provetaking-og-transport/nasofaryngsprøve-article2855-823.html>.
30. Universitetssykehuset Nord-Norge. Pneumokokkantigen i urin Tromsø: Labhåndbok UNN; 2017 [updated 14. mars 2019; cited 2021 2. mai]. Available from: <https://labhandbok.unn.no/mikrobiologi/pneumokokk-antigen-i-urin-article1675-821.html>.
31. Wassenaar TM. Bacteria : the benign, the bad, and the beautiful. Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell; 2012.
32. Coates ARM. Antibiotic Resistance. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg : Imprint: Springer; 2012.
33. Harbarth S, Balkhy HH, Goossens H, Jarlier V, Kluytmans J, Laxminarayan R, et al. Antimicrobial resistance: one world, one fight. Antimicrobial resistance & infection control. 2015;4(49):49.

34. Simonsen GS. Overvåking og forekomst av antibiotikaresistens i Norge. Tidsskrift for Den norske legeforening. 2009;129(7):623-7.
35. 2019 N-NV. Usage of Antimicrobial Agents and Occurrence of Antimicrobial Resistance in Norway. Tromsø/Oslo; 2020.
36. Berild AG, Erichsen D, Berild D. Behandling av pneumoni oppstått utenfor sykehus. Tidsskrift for Den norske legeforening. 2018;138(19):1818-22.
37. Johansson N, Kalin M, Giske CG, Hedlund J. Quantitative detection of *Streptococcus pneumoniae* from sputum samples with real-time quantitative polymerase chain reaction for etiologic diagnosis of community-acquired pneumonia. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2008;60(3):255-61.
38. Athlin S, Lidman C, Lundqvist A, Naucner P, Nilsson AC, Spindler C, et al. Management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults: updated Swedish guidelines 2017. *Infect Dis (Lond)*. 2018;50(4):247-72.
39. Bauer TT, Ewig S, Marre R, Suttorp N, Welte T. CRB-65 predicts death from community-acquired pneumonia. *J Intern Med*. 2006;260(1):93-101.
40. Chalmers JD, Rutherford J. Can we use severity assessment tools to increase outpatient management of community-acquired pneumonia? *Eur J Intern Med*. 2011;23(5):398-406.
41. Johansson N, Kalin M, Tiveljung-Lindell A, Giske CG, Hedlund J. Etiology of Community-Acquired Pneumonia: Increased Microbiological Yield with New Diagnostic Methods. *Clinical Infectious Diseases*. 2010;50(2):202-9.
42. Helsedirektoratet. Antibiotika i sykehus, kapittel 8.1. Pneumoni, samfunnservet [Internett]. Oslo: Helsedirektoratet; 2020 [updated 15. mars 2021; cited 2021 20. mai]. Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/antibiotika-i-sykehus/luftveisinfeksjoner-nedre/pneumoni-samfunnservet>.

Vedlegg 1: Registreringskjema

Personalia

Mann Kvinne Alder: _____

ICD-kode

- J18.9 Uspesifisert pneumoni
- J18.0 Bronkopneumoni uspesifisert mikroorganisme
- J18.1 Lobær pneumoni, uspesifisert mikroorganisme
- J12.9 Uspesifisert viruspneumoni
- J15.9 Uspesifisert bakteriell pneumoni
- J14 Pneumoni som skyldes haemophilus influenzae
- J13 Pneumoni som skyldes Streptococcus pneumoniae
- A40.3 Sepsis som skyldes Streptococcus pneumoniae
- A41.3 Sepsis som skyldes Haemophilus influenzae
- J44.0 Kronisk obstruktiv lungesykdom med akutt infeksjon i nedre luftveier
- J44.1 Kronisk obstruktiv lungesykdom med akutt uspesifisert forverring
- J44.8 Annen spesifisert kronisk obstruktiv lungesykdom
- J44.9 Uspesifisert kronisk obstruktiv lungesykdom
- J15.7 Pneumoni som skyldes Mykoplasma pneumoniae
- J15.0 Pneumoni som skyldes Klebsiella pneumoniae

Prehospital behandling

1. Har pasienten fått antibiotika prehospitalt? JA NEI
 - Hvis JA: Hvilken type antibiotika har de fått? _____

Kriterier for pneumoni:

Progredierende infiltrat på røntgen pluss minst to andre kriterier: hoste, ekspektorat, thoraxsmerter og temperatur > 38°C eller < 36,1°C

Kriterier	JA	NEI
Funn på røntgen thorax etter definisjon		
Hoste		
Ekspektorat		
Thoraxsmerter		
Temperatur > 38°C eller < 36,1°C		
Diagnose bekreftet:		

Journalført skåring i mottak

Skår:	JA	NEI	Skår
SIRS			
qSOFA			
CRB65			
Kommentar:			

Diagnostiske prøver og funn (om relevant)

Tester	JA	NEI	Funn
Røntgen thorax			
Blodkultur			
Nasopharynx			
Dyrkning ekspektorat			
Pulsoksymetri			
Leukocytter			
CRP			
Temperatur			
Pneumokokkantigen i urin			

Kols

- Har pasienten KOLS?
JA NEI
- Er det dokumentert grad av KOLS?
JA NEI
 - Hvis JA: Hvilken grad er dokumentert? Mild Moderat Alvorlig
 - Eventuelt GOLD-kriterier: Grad I Grad II Grad III Grad IV
- Er grad av KOLS journalført i sammenheng med vurdering av antibiotikabehandling?
JA NEI

Antibiotika intrahospitalt

- Har pasienten fått startet antibiotika etter ankomst til sykehus? JA NEI
 - Hvis JA – hvilken type antibiotika er satt i gang?

Antibiotika	JA (X)	Kommentar:
Benzylpenicillin iv.		
Fenoksymetylpenicillin po		
Amoksicillin po		
Benzylpenicillin iv + Gentamycin iv		
Benzylpenicillin iv + Erytromycin iv		
Erytromycin iv		
Klindamycin iv		
Cefuroksim iv		
Cefotaksim iv		
Ampicillin iv		
Ciprofloksacin iv		
Doksycyclin iv		
Azitromycin iv		
Levofloksacin iv		
Andre:		

2. Er oppstart av antibiotika gjort i tråd med veileder? JA NEI
- Hvis NEI: Er dette begrunnet i journal? JA NEI

Kommentar:

Revurdering etter 48-72 timer

1. Er det journalført en revurdering etter 48-72 timer etter oppstart av antibiotika? JA NEI
- Hvis NEI: Er det endret antibiotika på kurven uten begrunnelse? JA NEI
2. Hvis antibiotika er endret, er det i henhold til veileder? JA NEI

Kommentarer:

Vedlegg 2: Sammendrag av kunnskapsevalueringer – GRADE

<p>Referanse: Johansson N, Kalin M, Giske CG, Hedlund J. Quantitative detection of Streptococcus pneumoniae from sputum samples with real-time quantitative polymerase chain reaction for etiologic diagnosis of community-acquired pneumonia. <i>Diagn Microbiol Infect Dis.</i> 2008;60(3):255-61.</p>			<p>Studiedesign: Kohortestudie</p>	
			Grade - kvalitet	Middels
Formål:	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste	
<p>Formålet med studien er å bestemme etiologi ved CAP hos voksne, særlig estimere nøyaktighet ved bruk av RQ-PCR for å identifisere s. Pneumoniae i ekspektorat hos pasienter med CAP behandlet i sykehus.</p>	<p>Populasjon: N=184, pasienter innlagt med CAP ved Karolinska universitetssykehus. Studiepopulasjonen besto av 90 menn og 94 kvinner i alderen 18 – 93 år. Gjennomsnittsalder var 61.3 år. For å bli inkludert i studien ble pasientene vurdert av en av forskerne bak studien innen 3 dager.</p> <p>Metode Innsamling av mikrobiologiske materiale fra Nasofarynx, ekspektorat og blodkultur og urin tatt enten i mottak eller i avdeling.</p> <p>Hoved utfall: Viktige konfunderende faktorer Statistiske metoder Resultater er presentert i frekvenser og prosent. For å sammenligne grupper ble det brukt Fischer's exact test. P-verdi under 0,05 ble regnet som signifikant. Analysene ble utført med JMP statistical computer program.</p>	<p>Hovedfunn Hos 70 (38%) pasienter ble s. Pneumoniae identifisert ved 1 eller flere metoder: Det var positiv blodkultur hos 27 pasienter, pneumokokk antigen hos 33, 19 hadde ekspektorat med signifikant vekst av s. Pneumoniae, 34 hadde ekspektorat med s.pneumoniae DNA ved bruk av RQ-PCR. Av de 34 ekspektoratprøvene analysert med RQ – PCR var 17 av disse negativ i korresponderende ekspektoratkultur. I studien var RQ-PCR metoden som mest effektivt bidro til bestemmelse av etiologi ved CAP forårsaket av s. Pneumoniae.</p> <p>Bifunn Studien viste også at det er vanskelig å få til en god ekspektoratprøve med riktig materiale, for å øke antall prøver i studien benyttet man indusert sputumprøve etter at pasienten var kommet til avdeling, dette doblet antall prøver som kunne analyseres. I tillegg fant man at RQ-PCR hadde høy sensitivitet også hos pasienter som hadde fått antibiotika prehospitalt, men prøver tatt 24 timer etter oppstart av behandling hadde ingen funn.</p>	<p>Sjekkliste: Formålet klart formulert? ja Er gruppene rekruttert fra samme populasjon/befolkningsgruppe? Alle er rekruttert på bakgrunn av at de er innlagt med mistanke om CAP. Var gruppene sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? Ikke informert Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/populasjon? Helst skulle det vært flere pasienter. Ble eksposisjon og utfall målt likt og pålitelig (validert) i de to gruppene? Nei Er den som vurderte resultatene (endepunktene) blindet for gruppetilhørighet? Ukjent, trolig nei Var studien prospektiv? Ja Var oppfølgingstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall? Ja Er det tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/ gjennomføring/analyser? Ikke opplyst Kan resultatene overføres til den generelle befolkningen? I noe grad, den viser at s. Pneumoniae er vanligste agens ved CAP, men at mikrobiologisk diagnostikk, særlig ekspektoratprøver er utfordrende og at man ofte ikke finner noe på disse prøvene. Annen litteratur som styrker/svekker resultatene? ja Styrke Studien inkluderte flere ulike metoder for å påvise s. Pneumoniae ved CAP. Svakhet: Det ble ikke gjort fullstendig mikrobiologisk diagnostikk hos alle pasientene. Pasienter i mottak ble vurdert av lege og prøver ble tatt her, mens de igjen ble vurdert i avdeling av forskerne bak studien. Seleksjons bias er mulig.</p>	
Konklusjon	<p>s. pneumoniae kan raskt diagnostiseres ved RQ-PCR og kan være særlig aktuelt hos pasienter hvor behandling med antibiotika allerede er startet.</p>			
Land	Sverige			
År	2004 – 2005 (12 måneder)			

Referanse: Bauer TT, Ewig S, Marre R, Suttorp N, Welte T. CRB-65 predicts death from community-acquired pneumonia. J Intern Med.			Studiedesign: Kohortestudie
			Grade - kvalitet middels
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste
Sammenligne og validere prediktiv verdi for CURB, CRB og CRB-65 ved samfunnservvert et pneumoni, samt sammenligne score og mortalitet hos pasienter som ble behandlet poliklinisk og pasienter som ble innlagt på sykehus.	Populasjon: Pasienter med nytilkommet infiltrat på røntgen thoraks i tillegg til minst ett av følgende kriterier: feber, hoste, purulent ekspektorat, fokale brystsymptomer, dyspnoe eller pleurittiske smerter. Eksklusjonskriterier: Ervervet pneumoni etter sykehusinnleggelse Immunsupprimerte med risiko for opportunistiske infeksjoner: Kjemoterapi og eller/nøytropeni siste 28 dager. Terapi med kortikosteroider >20 mg >14 dager. Kjent HIV – infeksjon. Immunsuppressiv behandling etter organ/beinmargstransplantasjon. Pneumoni hos terminale pasienter med stor komorbiditet. En alternativ diagnose utviklet under oppfølging. Datagrunnlag N=3873 ble inkludert i studien, etter eksklusjon og lost follow up bestod kohorten av n=2184 polikliniske og sykehusinnlagte pasienter. Metode: Data fra ti ulike helseinstitusjoner med polikliniske og innlagte pasienter ble brukt. Alle pasienter ble vurdert ved første konsultasjon med samme parametere, 14 dager etter ble pasient/pårørende kontaktet for oppfølgingsintervju. De som ikke var friske ble kontaktet etter 30 dager og deretter ble alle kontaktet på nytt etter 180 dager. Statistiske metoder All data ble samlet og analysert i SPSS. Resultatene ble presentert som frekvenser eller som standardavvik. Tester som ble brukt: kjiqvadrattest og fishers. Alle kontinuerlige variabler ble sammenlignet med Students T-test.	Hovedfunn Gjennomsnittlig 30 dagers mortalitet var 94/2184 (4,3%) og den var signifikant høyere hos innlagte pasienter (91/1646, 5.5%) sammenlignet med polikliniske pasienter (3/538, 0.6%) (p=0,002). Det var mer komorbiditet hos innlagte pasienter. Alle skåringsverktøyene viste økt risiko for død ved høyere score, men det var signifikant høyere mortalitet hos pasienter som scoret CRB 0, enn ved samme score på CRB65 og CURB, noe som tyder på at CRB er overforenklet. CURB ble brukt lite hos polikliniske pasienter (37%). CRB65 er foretrukket å bruke da det er et enklere verktøy. CI (wide/narrow) 95% konfidensintervall Bifunn CURB ble sjeldnere brukt i poliklinikken, mens det var ikke signifikant forskjell i bruk av CRB65 og CRB i poliklinikk og sykehus. Et høyt antall lavrisikopasienter ble innlagt, noe som kan tyde på at langt flere enn nødvendig med CAP blir innlagt for behandling.	Sjekkliste: Formålet er klart formulert i studien. Det var klare kriterier for å bli inkludert i studien, samt klare eksklusjonskriterier. Undersøkelsene og oppfølgingen fulgte et standardisert skjema hvor man registrerte aktuelle parametere i sykdomsforløpet og i oppfølging for å samle inn data. Gruppen ble rekruttert på bakgrunn av funn på røntgen i tillegg til symptomer. Det er samlet opplysninger ut fra kliniske undersøkelser, prøver, røntgen, komorbiditet, risikofaktorer. Disse ble tatt før behandling, deretter ble det gjort intervju etter en mal i flere runder om forløp og utfallet etter behandling. Studien begrenser seg i at de legene som ønsker å være med på studien av egen interesse og dermed også pasientene kan gi et seleksjonsbias. Det kan medføre at observert mortalitet og forskjell i innlagte og polikliniske pasienter ikke er representativt. Er den som vurderte resultatene (endepunkt- ene) blindet for gruppetilhørighet? Ukjent, trolig nei. Var studien prospektiv? Ja, man fulgte pasientene fra sykdomsdebut og til utfall. Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp? (Attrition bias/follow-up-bias) Var oppfølgingstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall? Ja, i dette tilfellet så man på 30 dagers mortalitet.
Konklusjon			
CURB, CRB og CRB-65 er sammenlignbare i prediksjon av mortalitet hos innlagte pasienter, men CRB er overforenklet og klarer ikke identifisere lav risiko – pasienter korrekt.			
Land			
Tyskland			
År data innsamling			
Fra mars 2003 til oktober 2004 (19 måneder).			

Referanse: Berild AG, Erichsen D, Berild D. Behandling av pneumoni oppstått utenfor sykehus. Tidsskrift for Den norske legeförening. 2018;138(19):1818-22.			Studiedesign: Pasientserie	
			Grade - kvalitet	Middels
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste	
Formålet med studiet er å undersøke om nasjonale retningslinjer for pneumoni oppstått utenfor sykehus er fulgt hos pasienter innlagt med S. Pneumoniae og H. Influenzae.	Populasjon: Pasienter utskrevet fra infeksjonsmedisinsk avdeling ved Oslo universitetssykehus, Ullevål Sykehus med ICD10-kodene J13 og J14. Hoved utfall: 40 pasienter hadde vært innlagt med pneumoni som skyldtes S. pneumoniae og 30 med H. influenzae. Median innleggelsestid var fire døgn. CRB65-score ble ikke oppgitt i noen journaler.	Hovedfunn CRB-65-skår ble ikke oppgitt i noen journaler, men beregnet i etterkant. Mange pasienter fikk behandling med for bredspektret antibiotika eller for høy dose benzylpenicillin i forhold til CRB-65-skår og retningslinjer. Behandlingsvarigheten fulgte heller ikke retningslinjene. Bifunn Av mikrobiologiske prøver var det dyrkning av nasofarynxsekret som ga hyppigst oppvekst av mikrobe.	Sjekkliste: <ul style="list-style-type: none">• Er formålet klart formulert? Nei• Var studien basert på et tilfeldig utvalg fra en egnet pasientgruppe? (seleksjons bias)* Nei• Var inklusjonskriteriene klart definert? Ja• Var alle pasientene i samme stadium av sykdommen?* Nei• Var responderaten høy nok? Få pasienter i studien.• Er prognostiske/konfunderende faktorer beskrevet? Nei.• Var registreringen prospektiv? Registreringen var retrospektiv. • Var oppfølgingen tilstrekkelig for å nå endepunktene? (attrition/follow-up bias) Ja• Stoler du på resultatene? Ja• Kan resultatene overføres til praksis? Ja, delvis.• Annen litteratur som støtter resultatene? Inkludert i diskusjonen. <p>Hva diskuterer forfatterne som: Styrke: Studien reflekterer den kliniske hverdagen ved en sykehusavdeling og daglige utfordringer ved alle sykehus. Svakhet: Studien er retrospektiv og vurdert ut fra journaler og ikke basert på klinisk inntrykk. Relativt lite pasientmateriale.</p>	
Konklusjon	Bredspektrede antibiotika ble brukt oftere enn retningslinjene skulle tilsi.			
Land				
Norge				
År data innsamling	Statistiske metoder Kliniske og demografiske opplysningr og laboratoriedata ble hentet fra DIPS og notert i et standardisert skjema. Resultater er oppgitt i prosentandeler.			
2015				

Referanse: Holter JC, Müller F, Bjørang O, Samdal HH, Marthinsen JB, Jenum PA, et al. Etiology of community-acquired pneumonia and diagnostic yields of microbiological methods: a 3-year prospective study in Norway. 2015;15(1).			Studiedesign: Kohortestudie	
			Grade - kvalitet	Middels
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste	
Beskrive og evaluere etiologi ved CAP ved å bruke qPCR og konvensjonell diagnostikk.	Populasjon: Voksne (>18 år) med mistenkt pneumoni innlagt ved medisinsk avdeling, Drammen sykehus. 267 pasienter ble registrert fortløpende 3 år. Kohort Av 320 screenede pasienter, ble 267 inkludert i studien. Gjennomsnittsalder var 66 år. Metode Konvensjonelle metoder (bakteriekultur, Urinantigenanalyser, serologi) ble kombinert med nasopharyngeal (NP) og oropharyngeal (OP) vattpinneprøver analysert med PCR for Pneumokokker, Mycoplasma, Chlamydia, Bordetella pertussis og 12 typer luftveitsvirus. Kohorter: Statistiske metoder: Kategoriske data ble oppsummert i frekvenser og prosentener. Kontinuerlige data ble presentert som gjennomsnitt og standardavvik. For å sammenligne de forskjellige teknikkene og evaluere grad av samsvar m. Hensyn til prosentandelen med positive resultater ble McNemars test m. Yates kontinuitetskorrigerings for parede proporsjoner brukt. For andre kategorivariabler ble grupper sammenlignet med Pearsons eller Fishers.	Hovedfunn Agens ble påvist hos 167 (63%), 69 pasienter hadde infeksjon med ≥ 1 kopatogen. Det var 75 (28%) med bakterielt agens, 41 (15%) med virus og 51 (19%) viral-bakterielle koinfeksjoner. Pneumokokker, Influenza -og Rhinovirus ble oftest påvist. PCR forbedret diagnostikk med 8% i 64 tilfeller med fullstendig prøvetaking og 15% for alle pasienter. Positiv qPCR for pneumokokker var signifikant høyere for OP-vattpinneprøve enn for NP-prøve ($P < .001$). Bifunn: Virusagens ble oftere funnet om vinteren og våren.	Sjekkliste: Formålet klart formulert? Ja, det kommer frem flere steder i teksten. Er gruppene rekruttert fra samme populasjon/befolkningsgruppe? Ja, alle innlagt med mistanke om pneumoni. Var gruppene sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? Både ja og nei, studien inkluderte alle voksne, men gjennomsnittsalder var 66 år og med økende alder var det også økt komorbiditet, dette bekrefter dog at CAP er vanligst hos eldre og hos pasienter med tilleggssykdommer. Er den som vurderte resultatene (endepunkt- ene) blindet for gruppetilhørighet? Ukjent, trolig nei. Var studien prospektiv? Ja Var oppfølgingstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall? Ja, i etterkant av studien fikk deltakere tilbud om en follow up med røntgen og blodprøver. Kan resultatene overføres til den generelle befolkningen? Ja, resultatene i denne studien er lik andre studier med samme tema. Annen litteratur som styrker/svekker resultatene? Ja, det diskuteres lignende studier i diskusjonsdelen som støtter deres konklusjon. Hva diskuterer forfatterne som: Styrke: Studien er den første i Norge til å beskrive etiologi ved CAP hos voksne ved å bruke konvensjonell diagnostikk og qPCR. Etiologi ble etablert hos majoriteten av pasientene, det gjorde at man fant flere ulike agens og i kunne se dette i sammenheng med epidemier avhengig av årstider. Svakhet: For å bli inkludert i studien var det visse kriterier som feks temperatur som måtte være til stede. Dette kan ha ekskludert eldre pasienter. I tillegg var det flere som ikke fikk komplett mikrobiologisk diagnostikk, samt flere fikk antibiotika før prøvetaking som kan ha påvirket resultatet. Svakheter ved studien er godt forklart.	
Konklusjon				
Ved bruk av <i>real-time quantitative</i> PCR – diagnostikk ble etiologi bestemt hos 4/5 pasienter. Pneumokokker og virus var vanligste funn.				
Land				
Norge				
År data innsamling				
Fra januar 2008 til januar 2011.				

Referanse: Berg AS, Inchley CS, Aase A, Fjaerli HO, Bull R, Aaberge I, et al. Etiology of Pneumonia in a Pediatric Population with High Pneumococcal Vaccine Coverage: A Prospective Study. <i>Pediatr Infect Dis J.</i> 2016;35(3):e69-e75.			Studiedesign: Kohortestudie	
			Grade - kvalitet	Middels
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste	
Identifisere ulike mikrober som forårsaker pneumoni hos tidligere friske barn/ungdommer med høy vaksinasjonsdekning med pneumokokkvaksine.	Populasjon: Pasienter < 18 år ved barne – og ungdomsavdelingen, Akershus Universitetssykehus. Alle pasienter < 18 år med mistanke om nedre luftveisinfeksjon og hvor det ble tatt røntgen thoraks ble vurdert til studien. Inklusjonskriterier: 1) Feber 2) en eller flere av følgende: takypné, brystretraksjoner og hoste og 3) Funn på røntgen som samsvarer med pneumoni. Eksklusjonskriterier: 1) Pneumoni ervervet ved sykehus eller etter reise 2) Barn med sykdom som disponerer for pneumoni.	Hovedfunn Med mikrobiologisk diagnostikk ble etiologi funnet hos 84,2%. Hovedfunnet var at flertallet, 63,4% , hadde virusinfeksjon uten bakterielle kopatogener og 11,3% hadde pneumokokkinfeksjon og 7,5% skyldtes <i>H.influenzae</i> . Det vanligste viruset var <i>Respiratorisk syncytialvirus</i> blant alle aldersgrupper. Insidensen av pneumokokkinfeksjon var lavere i denne studien i forhold til andre etiologistudier ved CAP.	Sjekkliste: Formålet klart formulert? Ja Er gruppene rekruttert fra samme populasjon/befolkningsgruppe? Ja Var gruppene sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? Ja Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/populasjon? Ja, for barn < 18 år med høy vaksinasjonsdekning. Er den som vurderte resultatene (endepunkt- ene) blindet for gruppetilhørighet? Ukjent, trolig nei Var studien prospektiv? Ja Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp? Alle som var inkludert i studien ble fulgt opp. Var oppfølgingstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall? Ja Kan resultatene overføres til den generelle befolkningen? Ja, funnene kan være nyttig i arbeidet med retningslinjer for CAP der vaksinedekningen er høy. Annen litteratur som styrker/svekker resultatene? Studien har inkludert annen litteratur i diskusjonen som styrker funnene. Hva betyr resultatene for endring av praksis? funnene tilsier at behandling med antibiotika ikke er nødvendig i like stor grad hos vaksinerte pasienter. Hva diskuterer forfatterne som: Styrke: Det ble funnet mikrobiologisk etiologi hos et høyt antall pasienter, som er høyere enn andre etiologiske studier. Dette styrker konklusjonen. Svakhet: 1) Mangel på mikrobiologisk standard prosedyre. 2) mangel på indusert sputum-prøver, da dette kunne økt bakteriologisk etiologi. Dette er en krevende prøve å gjøre på pediatriske pasienter 3) En symptomatisk kontrollgruppe kunne styrket studien ved å identifisere spesifikke virus/bakterier som tilfeldige funn.	
Konklusjon				
Flertallet med radiologiske funn på røntgen thoraks hadde pneumoni med virus, hovedsaklig Respiratorisk Syncytialvirus og et fåtall hadde bakteriell infeksjon.				
Land				
Norge				
År data innsamling				
1. januar 2012 – 1. januar 2014	Kohorter: 265 pasienter < 18 år møtte inklusjonskriteriene, 225 (84,9%) var vaksinert med en eller flere doser av pneumokokkvaksine. Hoved utfall: Statistiske metoder Analyser ble gjort i SPSS. Signifikansnivåene var tosidige og P<0,05. Kategoriske data ble analysert med kjikvadrattest eller Fishers eksakt test. Kontinuerlige data variansanalyse eller Mann Whitney U – test eller Kruskal-wallis-test.	Bifunn Det var ikke signifikant korrelasjon mellom avgjørelse om å gi antibiotika og positiv bakteriell etiologi: P=0,19 for atypisk etiologi og p=1,00 for andre bakterier. Alle pasienter ble friske uansett behandling.		

