

**Initial behandling av urinveisinfeksjoner ervervet utenfor
institusjon hos pasienter innlagt ved RiTø/UNN; gjennomgang av
mikrobiologisk diagnostikk og valg av initial antibiotikaterapi**

5.årsoppgave i stadium IV, medisinstudiet ved Universitetet i Tromsø

Tørris E. Sjøset og Hallvard Fjelltun, kull-99

Veiledere

Dag S. Halvorsen, Mikrobiologisk avdeling, UNN

Lars Småbrekke, RELIS, UNN

Tromsø, april 2005

Innholdsfortegnelse

Innholdsfortegnelse.....	2
Sammendrag	3
1. Innledning	4
2. Bakgrunn.....	5
2.1. Patogenese ved urinveisinfeksjoner	5
2.2. Disponerende faktorer for urinvegsinfeksjon	5
2.2.1. Anatomiske, patologiske eller funksjonelle forhold	5
2.2.2. Hormonelle forhold.....	5
2.2.3. Seksuelle forhold	5
2.3. Bakteriuri	6
2.4. Presentasjon av tilstandene	6
2.4.1. Cystitt.....	6
2.4.2. Akutt pyelonefritt.....	7
2.4.3. Urosepsis.....	7
3. Behandling	8
3.1. Cystitt, Nasjonal antibiotika veileder.....	8
3.2. Lokalveileder, UNN.....	8
3.3. Pyelonefritt, Nasjonal antibiotikaveileder.....	8
3.4. Lokalveileder UNN.....	8
3.5. Urosepsis, Nasjonal antibiotika veileder	9
3.6. Lokal veileder, UNN.....	9
4. Formål	10
4.1. Materiale og metode	10
4.1.1. Utvalg.....	10
4.1.2. Inklusjonskriterier	10
4.1.3. Eksklusjonskriterier	10
4.2. Datainnsamling	11
4.3. Gruppering av antibiotika	11
4.4. Nosokomiale infeksjoner	12
4.5. Statistikk	12
5. Resultater	13
5.1. Diagnosefordeling, kjønn, alder og liggetid.....	13
5.2. Tilleggsdiagnoser	13
5.3. Ekskluderte	14
5.4. Diagnostikk	15
5.5. Initial antibiotikabehandling	15
5.6. Antall preparater brukt	16
5.7. Endringsårsak av initial behandling.....	16
5.8. Varighet initial behandling	16
5.9. Mikrobiologi	17
5.10. Resistensprofil.....	17
6. Diskusjon	18
6.1. Kommentarer til studien	20
7. Konklusjon.....	21
Vedlegg 1	22
Vedlegg 2.....	24
8. Referanser	29

Sammendrag

Innledning: Total bruk av antibiotika ved RiTø/UNN er stabil, men det er en endring i profil i forbruket mot bredspektrede antibiotika som cefalosporiner og kinoloner. Ved å undersøke hvilke antibiotika som foreskrives ved RiTø/UNN ved noen store sykdomsgrupper kan en si noe om innenfor hvilke diagnosegrupper forbruket øker.

Urinveisinfeksjoner er en hyppig innleggelsesgrunn samt komorbid tilstand ved innleggelse i sykehus.

Formål: Hensikten med studien er å beskrive bruk av antibiotika i initialbehandling av cystitt, pyelonefritt og urosepsis ved RiTø i årene 1993, 1996 og 1999 og om initialbehandlingen av tilstandene endret seg i tidsperioden 1993 – 1999. Vi ønsket også å undersøke om behandlingen ble endret etter mikrobiologiske funn og resistensmønster. pasienter ble 338 inkludert. Data ble analysert i SPSS 11.0.

Materiale og metode: I en retrospektiv undersøkelse registrerte vi hvilken antimikrobiell terapi pasientene fikk og i hvor stor grad antimikrobielle diagnostikk ble brukt. Av totalt 523

Resultater: I 1999 var det særlig mange pasienter med cystitt og urosepsis i forhold til 1993 og 1996. Denne skjevheten gjorde at vi valgte å fokusere videre på pasienter med pyelonefritt, ettersom den gruppen var om lag like stor alle tre årene.

I 1993 fikk 55% av pasienter med pyelonefritt bredspektrede penicilliner som initialterapi, i 1996 43% og i 1999 52%. Mecillinam ble gitt til 17% av pasientene i 1993, til 12% i 1996 og til 29% i 1999.

Cefalosporiner ble i 1993 gitt til 26% av pasientene, i 1996 til 27% og i 1999 til 24%.

Mikrobielle funn var årsak til endring av terapi for totalt 8% av pasientene over årene.

Patogenprofil og resistensmønster viste ingen signifikant forskjell over årene.

Iløpet av 1.døgn skiftet 24% av pasientene initialt terapivalg.

76% av pasientene ble behandlet med to eller flere preparater.

Konklusjon: Bredspektrede penicilliner var vanligste initiale terapivalg, og utgjorde totalt 52 % av initialterapi gitt til pasienter med pyelonefritt i 1993, 1996 og 1999. Det er ingen signifikant endring i andel pasienter som får bredspektrede penicilliner over årene.

Det er signifikant økning i andel av pasienter som får mecillinam over årene.

Mikrobiologiske funn styrer behandlingen i liten grad.

1. Innledning

Bruk av antibiotika ved RiTø/UNN målt i DDD/1000 liggedøgn/år er stabil men det er en endring i profil i forbruket mot bredspektrede antibiotika som cefalosporiner og kinoloner (1) (DDD = Definerte døgndoser).

Ved å undersøke hvilke antibiotika som foreskrives ved RiTø/UNN ved noen store sykdomsgrupper kan en si noe om innenfor hvilke diagnosegrupper forbruket øker. I en annen studentoppgave er det vist signifikant økning i bruk av cefalosporiner mot pneumoni oppstått utenfor sykehus ved RiTø/UNN (2).

I denne oppgaven skal vi studere initialbehandlingen av urinveisinfeksjoner ved RiTø/UNN i årene 1993, 1996 og 1999.

2. Bakgrunn

2.1. Patogenese ved urinveisinfeksjoner

Urinveiene må sees på som en sammenhengende urinsøyle fra uretra til nyrene.

Urinveisinfeksjoner er i de fleste tilfeller oppstigende infeksjoner ved at tarmbakterier invaderer blæren via uretra. Dette forutsetter at tarmbakterier har kolonisert området rundt uretras ytre åpning.

Rent fysisk forhindres bakterienes oppstigning av urinstømmen. I blæren motvirkes infeksjonen dels av blæretømmingen, dels av bakteriedrepende substanser i urin og blæreslimhinnen (immunglobuliner, lysozymer og lav pH).

Hematogen infeksjon i nyrer og urinveier er sjelden men forekommer ved sepsistilstander. Hyppigere er derimot at bakterier spres fra en infisert urin til blodbanen og skaper det kliniske bildet av sepsis (urosepsis) (3,4).

2.2. Disponerende faktorer for urinvegsinfeksjon

2.2.1. Anatomiske, patologiske eller funksjonelle forhold

Stein, kateter, svulster eller andre faktorer som gir slimhinnelesjon.

Nevrogene eller andre vannlatingsforstyrrelser, obstruksjon, misdannelser, vesikoureteral refluks, blæredivertikler, vaginalt prolaps og andre tilstander som gir resturin.

Graviditet.

2.2.2. Hormonelle forhold

Ved tiltagende østrogenmangel fra 65 år og oppover blir slimhinnen tørt og tynn, laktosebasillfloraen i vagina erstattes med tarmflora, og sjansen for cystitt øker.

2.2.3. Seksuelle forhold

Samleie, og særlig i stillinger der penis presser på fremre skjedevegg, kan "melke" bakterier fra det periuretrale området, eller distale uretra, opp i blæren (honeymoon cystitis).

For kvinner under 30 år er det dokumentert at et samleie gir 30 ganger økt risiko for urinvegsinfeksjon de etterfølgende 48 timene. Bruk av sæddrepende krem eller pessar øker risikoen ytterligere 2-3 ganger(5-7).

2.3. Bakteriuri

Ut fra en mikrobiologisk definisjon foreligger urinveisinfeksjon dersom det ved kvantitativ dyrkning finnes mer enn 10^4 bakterier per ml urin dersom pasienten har symptomer.

Ved asymptomatisk bakteriuri kreves 10^5 bakterier per ml urin i to separate prøver.

2.4. Presentasjon av tilstandene

2.4.1. Cystitt

Definisjon: Infeksjon i blære slimhinnen med smerter, pollaksi- og dysuri forårsaket av grampositive eller gram negative bakterier.

Forekomst: Er vanlig hos yngre for øvrig friske kvinner, men forekommer hos begge kjønn og i alle alderstrinn. I allmennpraksis er 80- 90 % av urinvegsinfeksjonene forårsaket av E.coli.

Symptomer og kliniske funn: Typisk er smerter over symfysen og hyppige, smertefulle vannlatninger med følelsen av at blæren ikke er tømt. Urinen kan være illeluktende.

Forløp: Ubehandlet vil urinen spontant bli steril hos 70 % innen en måned hos kvinner. Cystitt hos menn skal behandles.

Ved behandling forsvinner symptomene innen en til to dager (5).

2.4.2. Akutt pyelonefritt

Definisjon: Akutt infeksjon i urinveiene og i nyreparenkym.

Oftest på grunn av oppadstigende infeksjon. Kan også forårsakes av hematogen spredning (6).

Forekomst: Sykdommen kan forekomme med og uten strukturelle forandringer i urinveiene. Forekommer hyppigst hos mindre barn og hos eldre pasienter, samt hos gravide.

Symptomer og kliniske funn: Hos voksne og større barn starter pyelonefritt typisk med frostanfall og feberstigning til 39- 40 grader C. Allmenntilstanden er som regel nedsatt, og det kan være smerter i abdomen og rygg. Tidlige symptomer kan være pollaksi- og dysuri. Ved klinisk undersøkelse finnes ømhet i flanken svarende til den affiserte nyren. Hos mindre barn kan symptomene være mer uspesifikke med et bilde dominert av feber, oppkast, brekninger, ukarakteristiske abdominalsmerter og dårlig trivsel.

Forløp: Tidlig diagnose og adekvat behandling gir god prognose men avhenger av bakenforliggende årsak, patogen og behandling (3,6).

2.4.3. Urosepsis

Definisjon: Sepsis forårsaket av bakterier fra urinveiene.

Forekomst: Sykdommen utgjør ca 25 % av sepsistilstandene hos eldre ved medisinske avdelinger.

Symptomer og kliniske funn: Symptomene starter plutselig med frostanfall etterfulgt av temperaturstigning til 39- 40 grader C. Allmenntilstanden er nedsatt og av og til utvikles septisk sjokk

Forløp: Gram negativ sepsis er en alvorlig tilstand med 25- 30 % dødelighet. God prognose for urosepsis som antibiotikabehandles (3,7).

3. Behandling

3.1. Cystitt, Nasjonal antibiotika veileder

Pivmecillinam 200 mg x 3 p.o eller Trimetoprim sulfa 160 + 800 mg (2 tabletter) x 2 p.o eller

Trimetoprim 160 + 200 x 2 p.o eller Nitrofurantin 50 mg x 4 po.

Behandlingstid: 3- 10 dager.

3.2. Lokalveileder, UNN

Ved ukomplisert infeksjon hos kvinner er 3 døgns behandling som regel nok, menn skal behandles i 10 døgn.

Første valg: Pivmecillinam 200- 400 mg x 3 P.O, alternativt Amoxicillin 500 mg x 3.

3.3. Pyelonefritt, Nasjonal antibiotikaveileder

Intravenøs behandling

Førstevalg er Aminoglykosid i.v. Dosen avhenger av pasientens vekt, nyrefunksjon, alder og tilstand, samt om doseringsintervallet skal være 1 gang i døgnet eller 2- 3 ganger i døgnet.

Behandlingstiden med Aminoglykosider skal ikke overskride 10 døgn.

Eller Cefotaxim 2 g x 3 i.v, eller Ceftriaxon 1 g x 1 i.v, eller Mecillinam 400 mg x 2 i.v.

Behandling per os

Trimetoprim sulfa 160 + 800 mg (2 tabletter) x 2 p.o, eller Pivmecillinam 400 mg x 3, eller

Ofloksacin 200 mg x 2 p.o, eller Ciprofloksacin 250- 500 mg x 2 p.o.

Ved *Enterokokk* mistanke: Amoksicillin eller pivmecillinam 500 mg x 3 p.o.

Behandlingstid er 10 – 14 dager.

3.4. Lokalveileder UNN

Førstevalg: Mecillinam 400 mg I.V x 4 med tillegg av Netilmicin 4- 6 mg/kg/døgn, alternativt

Ofloxacin 200- 400 mg I.V x 2 med eller uten tillegg av Aminoglykosid.

Behandlingstid 10- 14 døgn.

3.5. Uroseptis, Nasjonal antibiotika veileder

Intravenøs behandling

Ampicillin 2 g x 4 i.v +Aminoglykosid i.v. Dosen avhenger av pasientens vekt, nyrefunksjon, alder og tilstand, samt om doseringsintervallet skal være 1 gang i døgnet eller 2- 3 ganger i døgnet.

Behandlingstiden med Aminoglykosider skal ikke overskride 10 døgn.

Ved kontraindikasjon mot Aminoglykosid: Cefotaksim 2 g x 3 i.v.

Ved Penicillin straksallergi eller misstanke om pseudomonasinfeksjon: Ciprofloksacin 400 – 600 mg x 2 i.v.

3.6. Lokal veileder, UNN

Behandlingstid 10- 14 døgn.

Førstevalg: Mecillinam 400 mg I.V x 4 med tillegg av Netilmicin 4- 6 mg/kg/døgn, alternativt Ofloxacin 200- 400 mg I.V x 2 med eller uten tillegg av Aminoglykosid.

Ved alvorlig infeksjon kan Mecillinamdosen økes til 60 mg/kg/døgn. (8,9)

4. Formål

Hensikten med studien er å beskrive bruk av antibiotika i initialbehandling av cystitt, pyelonefritt og urosepsis ved RiTø i årene 1993, 1996 og 1999 og om initialbehandlingen av tilstandene endret seg i tidsperioden 1993 – 1999.

Vi ønsket også å undersøke om behandlingen ble endret etter mikrobiologiske funn og resistensmønster.

4.1. Materiale og metode

4.1.1. Utvalg

Vi identifiserte pasienter med diagnosene N30.0 – N30.9, N10.0, N11.0- 11.9, N12, N13.6, 13.9 samt N41.0 uro sepsis registrert i RiTø/UNN's pasientadministrative datasystem fra 1993, 1996, og 1999.

4.1.2. Inklusjonskriterier

For å bli inkludert i studien måtte pasientene ha en av inklusjonsdiagnosene registrert i datasystemet i 1993, 1996 eller 1999. Journal måtte være tilgjengelig i arkivet og pasienten ha mottatt antibiotikabehandling for tilstanden. Kun første innleggelse for tilstanden i det aktuelle innleggelsesåret ble registrert.

4.1.3. Eksklusjonskriterier

Manglede journalopplysninger angående antibiotika- preparat, dose og varighet.

Pasienter som var innlagt foregående år og fikk diagnosen ført i journal i de aktuelle årene eller at journalene ikke inneholdt opplysninger om UVI selv om det i datasystemet var registrert UVI diagnose. Dersom det var mindre enn 30 dager siden forrige innleggelse ble også disse ekskludert.

4.2. Datainnsamling

Prosjektet ble muntlig fremlagt for leder av regional etisk komite og godkjent.

Opplysninger til Registreringsskjemaet (vedlegg 1) ble hentet ut ved journalgjennomlesning. Bestillingslister og registreringsskjema ble i hele perioden oppbevart innelåst i arkivskap på veileders kontor.

Hvert skjema representerte en pasient og fikk tildelt et løpenummer. Pasientens personnummer ble registrert på skjemaet. Data fra registreringsskjemaene ble lagt inn i en database hvor kun løpenummeret registrert. Alle analysene ble utført på pasientens aidentifiserte data.

Resistensmønster ble registrert der svar forelå i papirjournalen eller der det var opplysninger om at urin/blod var sendt til dyrkning. Disse svarene ble søkt opp i datasystemet sammen med veileder og registrert. Der det ikke var opplysninger om dyrkning ble det ikke forsøkt å søke etter mikrobiologisk prøvesvar.

Databasen registrere overgang fra intravenøs til per oral behandling som endring, i tillegg til skifte av medikament.

Journalene hadde diagnosekoder fra ICD-9 og ICD-10. Diagnosekodene fikk en felles kode i databasen.

4.3. Gruppering av antibiotika

Gruppeinndeling med eksempler på generiske navn

Gruppe 1: Bredspektrede penicilliner

- ampicillin
- mecillinam
- amoksisillin

Gruppe 2: Cefalosporiner

- Cefaleksin (1.gen.)
- Cefuroksim (2.gen.)
- Cefotaksim (3.gen)

Gruppe 3: Trimetoprim /-Sulfa

Gruppe 4: Aminoglykosider

-Gentamycin

Gruppe 5: Kinoloner

-Ciprofloksacin

Gruppe 6: Andre

-Nitrofurantoin

-Metronidazol

-Kloramfenikol

-etc.

4.4. Nosokomiale infeksjoner

Til studien ble det lagt en forutsetning om å skille antatt nosokomiale urinveisinfeksjoner fra infeksjoner ervervet utenfor sykehus. Denne forutsetning ble lagt til grunn ved å anta at pasienter med gjeldende diagnoser hvor antibiotika ikke ble gitt før etter to døgn hadde pådratt seg nosokomial infeksjon.

4.5. Statistikk

Data ble registrert i en database i EiInfo 6.0 og eksportert og analysert i SPSS 11.0.

Kategoridata ble analysert med kji-kvadrat test, og Yates kontinuitetskorreksjon ble benyttet hvor dette var hensiktsmessig. Kontinuerlige data ble testet med to utvalgs t-test eller ANOVA.

5. Resultater

5.1. Diagnosefordeling, kjønn, alder og liggetid

Vi inkluderte 338 av totalt 473 pasienter innlagt på Universitetsykehuset Nord-Norge (UNN) i årene 1993, 1996 og 1999 med diagnosene N30.0 – N30.9, N10, N11.0 – N11.9, N12, N13.6, N13.9 og N41.0.

Tabell 1 viser diagnosefordelingen over de tre årsklasser for de 338 inkluderte. Videre presenteres kjønnsfordeling, alder og liggetid.

Tabell 1 viser at antall pasienter og fordeling mellom gruppene var sammenliknbar i 93 og 96, mens det var en betydelig endring i 99. Antallet pasienter med cystitt er 15 i 1993, 19 i 1996 og 127 i 1999. Antallet pasienter med urosepsis er totalt 21 over alle tre årskategorier, og 16 av disse i 1999. Vi velger derfor i den videre resultatpresentasjonen å fokusere på pasientgruppen med pyelonefritt, ettersom denne gruppen er om lag like stor i de tre årene..

Median alder i pasientgruppen med pyelonefritt var 43,1 år (SD 29,33).

Det var ingen signifikant forskjell i alder mellom 1993, 1996 og 1999 ($p=0,10$).

For pasienter med pyelonefritt var range liggetid 6,5 døgn (SD 6,94). Det var ingen signifikant endring i liggetid mellom 1993 og 1999 for pasienter med pyelonefritt ($p=0,11$).

5.2. Tilleggsdiagnoser

Det ble registrert om pasientene hadde tilleggsdiagnoser som kunne antas å influere på behandling og forløp av pyelonefritt.

Av 156 pasienter med pyelonefritt var det 91(58%) over årsklassene som hadde en eller flere tilleggsdiagnoser. 60 av 156 pasienter (36%) hadde én tilleggsdiagnose, 29 pasienter hadde to(18%), og 2 pasienter hadde tre tilleggsdiagnoser (1%). Av de med én tilleggsdiagnose dominerer urinveisanomali med 10 pasienter (11%). Av de med to tilleggsdiagnoser dominerer immunsuppresjon med 5 pasienter (6%).

Pasientene med tilleggsdiagnoser hadde signifikant lengre innleggelsestid enn de 65 pasientene uten tilleggsdiagnoser ($0,02 > p > 0,01$).

Det er ikke forskjell i andel pasienter med bredspektrede penicilliner som initialterapi mellom pasienter med eller uten tilleggsdiagnoser fra 1993 til 1999 ($0,10 > p > 0,05$).

Det er ikke forskjell i andel pasienter med cefalosporiner som initialterapi mellom pasienter med eller uten tilleggsdiagnoser fra 1993 til 1999 ($0,5 > p > 0,25$).

Det er ikke forskjell i andel pasienter med trimetoprim /-sulfa som initialterapi mellom pasienter med eller uten tilleggsdiagnoser fra 1993 til 1999 ($0,5 > p > 0,25$).

5.3. Ekskluderte

Vi identifiserte 523 med aktuelle diagnosekoder. For 50 av disse var journalen ikke tilgjengelig. For ytterligere 84 pasienter manglet avgjørende opplysninger som diagnose og innleggelsesår eller hadde kun poliklinisk konsultasjon.

Av de resterende 389 pasientene ble 51 pasienter (13,1%) ekskludert. Av de 51 ekskluderte fra databasen var de dominerende eksklusjonsårsakene manglende opplysninger om antibiotikabehandling (42 pasienter, 82,4%) og innlagt foregående år (5 pasienter, 9,8%) .

De 51 pasientene ekskludert fra databasen er likt de inkluderte hva angår liggetid ($p > 0,5$). 29 pasienter av de 51 ekskluderte pasientene (57%) hadde én eller flere tilleggsdiagnoser antatt relevant for studien. 19 pasienter hadde én tilleggsdiagnose (37%), 8 pasienter hadde to (16%) og 2 pasienter hadde tre tilleggsdiagnoser (4%).

Dette er likt det inkluderte utvalget ($p > 0,5$).

Median alder er ulik. Blant de ekskluderte var denne 42,1 år (0,5-86,64 år), og blant de inkluderte 53,4 år (0,5-97,6), $0,05 > p > 0,02$.

5.4. Diagnostikk

Av tabell 2 fremgår fordelingen av de diagnostiske variablene temperatur, crp, urin-mikroskopi, urin-stix og mikrobiologisk prøvetakning innenfor diagnosegruppen pyelonefritt.

Temperaturmåling ble journalført hos 116 (74,3%) av pasientene med pyelonefritt.

Av 156 pasienter hadde 35 pasienter temperatur under 38 grader (22%).

Det ble registrert måling av CRP hos 130 pasienter (83,3%).

Av 156 pasienter hadde 23 pasienter CRP under 60 (23%).

Videre ble urin-mikroskopi dokumentert i journal hos 100 pasienter (64,1%). Urin-stix ble dokumentert utført hos 94 pasienter (60,3%).

Mikrobiologisk prøve ble tatt hos 130 av pasientene (83,3%). Av disse ble det tatt urindyrkning av 42 pasienter (26,9%), blodkultur av 1 pasient (0,6%) og begge undersøkelsene av 87 pasienter (55,8%).

5.5. Initial antibiotikabehandling

Initial antibiotikabehandling for de inkluderte pasienter fordelt på de tre diagnoser over tre årsklasser vises i tabell 3.

Det er ingen signifikant forskjell i bruk av bredspektrede penicilliner ($0,5 > p > 0,25$), cefalosporiner ($p > 0,5$) eller trimetoprim /-sulfa ($p > 0,5$) som initialterapi ved pyelonefritt fra 1993 til 1999.

I henhold til retningslinjer for bruk av antibiotika ved RiTø/UNN er pivmecillinam (intravenøs mecillinam) førstevalget ved pyelonefritt. I 1993 fikk 7 av 42 pasienter med pyelonefritt mecillinam som initialterapi (17%), i 1996 fikk 6 av 49 pasienter (12%) mecillinam som initialterapi, i 1999 fikk 19 av 65 pasienter (29%) mecillinam som initialterapi. Det er signifikant økning i bruk av mecillinam som initialterapi ved pyelonefritt fra 1993 til 1999 ($0,025 > p > 0,01$)

5.6. Antall preparater brukt

Fordelingen framgår av figur 1.

Av de 156 pasientene med pyelonefritt var det 37 (24%) som ble behandlet med ett preparat. 53 pasienter (34%) ble behandlet med to preparater, 40 pasienter (26%) ble behandlet med tre preparater, 13 pasienter (8%) ble behandlet med fire preparater og 9 pasienter (6%) ble behandlet med fem preparater. 4 pasienter (3%) ble behandlet med i alt seks preparater. 119 pasienter (76%) ble behandlet med ett eller flere preparater.

Median liggetid hos pasienter behandlet med ett preparat var 4,8 døgn (0-29).

Median liggetid hos pasienter behandlet med to eller flere preparater var 7,1 døgn (1-63). Det er signifikant økt innleggelsestid blant pasienter behandlet med to eller flere preparater i forhold til pasienter behandlet med ett preparat, $0,05 > p > 0,02$.

Det var ingen signifikant økning i antall preparater brukt i behandlingen av pyelonefritt over de tre årsklasser ($p > 0,10$).

5.7. Endringsårsak av initial behandling

Årsakene til endring av initialterapien fordeler seg som vist i tabell 4.

Mikrobielle funn som årsak til endring av initialterapi utgjorde totalt 6% av årsakene, og øker fra 5% i 1993 til 8% i 1999. Tre pasienter fikk senere i forløpet endret antibiotika som følge av mikrobielle funn slik at totalt 8% fikk endringer i terapi grunnet mikrobielle funn.

Den største gruppen var andre årsaker (68%). Andre årsaker er i hovedsak at opplysninger ikke var dokumentert i journal.

5.8. Varighet initial behandling

Median behandlingstid før endring i terapien for pasienter med pyelonefritt var i 1993 5,2 døgn (0-92 døgn), i 1996 3,0 døgn (0-11 døgn) og i 1999 3,1 døgn (0-22 døgn).

Kumulativt hadde 24% av pasientene skifte i initial terapi 1.døgn, 39% skiftet innen 2.døgn og 51% skiftet innen 3.døgn.

5.9. Mikrobiologi

Resultater av blodkultur og urindyrkning hos pasienter med pyelonefritt fremgår av henholdsvis tabell 5 og 6.

Det ble dokumentert tatt blodkultur hos 88 pasienter av totalt 156 pasienter med pyelonefritt (56%). Over de tre årsklasser var det dokumentert oppvekst av blodkultur hos totalt 10 pasienter (11%). Totalt ga 6 kulturer oppvekst av *E.coli*, 2 kulturer ga oppvekst av *Staphylococcus Aureus*, 1 kultur var *Klebsiella* og 1 kultur var *enterobakter*.

Det ble dokumentert tatt urindyrkning hos 129 pasienter med pyelonefritt (83%). Over de tre årsklasser var det dokumentert oppvekst i urindyrkning hos totalt 60 (47%) pasienter med pyelonefritt. Det var oppvekst av *E.coli* hos totalt 39 pasienter (65%), *Klebsiella* hos totalt 8 pasienter (13%), *Enterococcus* hos 5 pasienter (8%). *Proteus mirabilis* gav oppvekst i 4 kulturer (7%). Median tid før prøvesvar forelå var totalt 2,4 døgn (0-14).

Til studien ble det lagt en forutsetning om å skille antatt nosokomiale urinveisinfeksjoner fra infeksjoner ervervet utenfor sykehus. Ved å benytte denne forutsetning på resultatene av urindyrkning hos pasientgruppen med pyelonefritt, finner man at 7 pasienter (4,5%) hadde antatt nosokomial infeksjon. Dette materialet er så lite at videre resultatpresentasjon gjøres ikke.

5.10. Resistensprofil

Resistensmønsteret for *E.coli* hos pasienter med pyelonefritt framgår av tabell 7.

Resistensmønsteret for mecillinam hos *E.coli* blant de med infeksjon ervervet utenfor sykehus viser i totalt 33 analyser resistens i 1 isolat *E.coli* (3%).

For ampicillin er det i totalt 33 analyser resistens i 9 isolater *E.coli* (27%).

Det er ingen signifikant forskjell i resistensprofilen ved *E.coli* i 1993, 1996 og 1999.

6. Diskusjon

Studien ble i utgangpunktet designet for å undersøke initialbehandlingen av cystitt, urosepsis og pyelonefritt ved RiTø/UNN i 1993, 1996 og 1999.

Av tabell 1 fremgår det at antall pasienter og fordeling mellom diagnosegruppene er sammenliknbart i 1993 og 1996, mens det var en betydelig endring i 1999 for diagnosegruppene cystitt og urosepsis. Vi valgte derfor i det videre arbeidet å fokusere på pasientgruppen med pyelonefritt.

DRG systemet som angir refundert beløp til sykehuset per diagnose per pasient ble forandret mellom 1996 og 1999. Dette kan ha ført til endret diagnosesetting og epikriseskriving. Vi fant særlig mange pasienter med cystitt i 1999 med ellers like inklusjonskriterier. Journallister til pasienter innlagt i 1993 og 1996 med urosepsis ble ved en feiltakelse oversett under journalgjennomgangen. Dette ble oppdaget for seint til at vi rakk å inkludere disse.

Vi har vist at hos pasienter med pyelonefritt utgjør bredspektrede penicilliner totalt 52% av initial antibiotikabehandling i perioden 1993 til 1999. Det er ingen signifikant endring i andel pasienter som får bredspektrede penicilliner fra 1993 til 1999. Av disse utgjør mecillinam totalt 20,5 %.

Mecillinam anbefales som initialterapi hos pasienter med pyelonefritt ved RiTø/UNN.

Det sees en signifikant økning i bruk av mecillinam fra 1993 til 1999.

Den observerte dreiningen mot økt bruk av cefalosporiner ved RiTø/UNN skyldes ikke valg av initial behandling av pasienter med pyelonefritt. Det var ingen signifikant økning i bruk av cefalosporiner til initialbehandling av pyelonefritt i perioden 1993 til 1999. Imidlertid ble ikke pasienter med urosepsis studert, hvor økning av cefalosporiner i størst grad kunne forventes. Andelen som fikk aminoglykosid er totalt 5 %.

Av de 156 pasientene med pyelonefritt var det 37 pasienter (24 %) som ble behandlet med kun ett preparat. 119 pasienter (76 %) ble behandlet med to eller flere preparater. Det var ingen signifikant økning i antall preparater brukt i behandlingen av pyelonefritt over de tre årene. Resistensprofil og patogenprofil har ikke endret seg i samme periode. Til tross for forutsigbart mikrobiologisk mønster endrer 76% av pasientene initial terapi.

Det er signifikant økt innleggelsestid blant pasienter behandlet med to eller flere preparater. Dette kan skyldes at pasienter behandlet med to eller flere preparater hadde et mer alvorlig sykdomsbilde.

Videre viser vi i vår studie at 24% av pasientene har skifte i initial terapi iløpet av første døgn, og tilsammen 51% har skifte innen tredje døgn.

Årsaker til denne praksis med tidlige bytter i initialterapi kan skyldes bedring i pasientens tilstand. Vår studie kan ikke beskrive pasientens kliniske forløp. Andre årsaker kan være at initial behandling ikke samstemmer med lokale retningslinjer og derfor ble endret på post, pasientens komorbiditet eller postlegens personlige preferanse.

Kun 8% av pasientene har mikrobiologisk funn som oppgitt endringsårsak av initialterapi. Median prøvesvartid for dyrkning av urin var 2,4 døgn (0-14). I vår studie skiftet 34% av pasientene initialterapi innen 2.døgn. Dette sett under ett viser at mikrobiologiske funn i liten grad styrer terapivalg ved pyelonefritt.

Årsak til endring var ikke dokumentert i journal hos 68% av pasientene, noe som også utgjør den største gruppen av endringsårsaker.

26% av pasientene manglet opplysning om temperatur, 17% manglet opplysning om CRP og urindyrkning. 36% hadde ikke dokumentert opplysning om urin-mikroskopi, og 40% hadde ikke dokumentert opplysning om urin-stix.

Dette tyder på dårlig dokumentasjon av pasientens prøvesvar.

Patogenprofilen totalt i urindyrkning viste *E.coli* (65%), *Klebsciella* (13%), *enterokokker* (8%) og *Proteus Mirabilis* (7%) som de vanligste mikrober. Dette er i samsvar med patogenprofilen registrert for samme periode ved mikrobiologisk avdeling RiTø/UNN (10).

Av 156 pasienter hadde 33 resistensprofil for *E.coli* dokumentert i journal.

Resistensmønsteret for *E.coli* viser ingen signifikant endring over årene 1993 til 1999. For ampicillin var totalt 9 av 33 isolater resistent. For mecillinam var totalt 1 av 33 isolater resistent.

6.1. Kommentarer til studien

En realitet med studien er at den ikke stilte krav til diagnostiske tilleggskriterier for riktig diagnose. Andre studier (3,5,6) inkluderer pasienter på konkrete kriterier som positiv urindyrkning, positiv blodkultur, crp, urin-stix, temperatur og urin-mikroskopifunn.

I vår studie ville en slik tilnærming til inklusjonskriterier ført til et mindre materiale, men samtidig til en visshet om at studien omfattet pasienter med kvalitetssikret diagnose samt et minimum av relevante variabler for videre forskning. Ved bruk av slike inklusjonskriterier er det mulig at materialet ikke ville vist overvekt av cystitter i 1999.

Imidlertid vil slike inklusjonskriterier føre til et selektert materiale som ikke er direkte sammenliknbart med den kliniske hverdag, og ville i så måte ikke besvare oppgavens formål.

Opplysninger om viktige behandlingsparametere (crp,temperatur,urin-mikroskopi, urin-stix og mikrobiologiske prøver) blir ikke tilstrekkelig dokumentert i journalene. Hos pasienter med manglende opplysninger i journal er det i vår studie ikke utført søk i sykehusets datasystemer etter prøvesvar. Dette kunne ført til at vi fant opplysninger hos flere pasienter, men arbeidsinnsats ville ikke stått i forhold til forventet utbytte da det ikke forelå noen indikasjon på at prøver var tatt.

Vi har i vår studie ikke mulighet til å vurdere over- eller underbehandling, da vi ikke har vurdert pasientenes kliniske tilstand ved innleggelse. Dosering av preparat avhenger blant annet av høyde, vekt og nyrefunksjon.

7. Konklusjon

Pasientpopulasjonen synes lik for 1993, 1996 og 1999 basert på alder, kjønn, og liggetid.

Bredspektrede penicilliner var vanligste initiale terapivalg, og utgjorde totalt 52 % av initialterapi gitt til pasienter med pyelonefritt i 1993, 1996 og 1999. Det er ingen signifikant endring i andel pasienter som får bredspektrede penicilliner over årene.

Det er signifikant økning i andel av pasienter som får mecillinam over årene.

Kun 8% fikk endret initialterapi som følge av mikrobiologiske funn.

Det økte forbruket av cefalosporiner observert ved RiTø/UNN over årene 1993 til 1999 har ikke sammenheng med økt bruk ved initialbehandling av pyelonefritt.

Vedlegg 1

Løpenummer

Kjønn

Personnummer

Fødselsdato

Avdeling

Avdelingsoverflytting

Innleggelsesdato

Utskrivelsesdato

Hoveddiagnose

- N30.0 – N30.9, N10, N11.0 – N11.9, N12, N13.6, N13.9 og N41.0

Andre diagnoser 1-9

Re-innleggelse

- Med UVI innen 30 døgn, ja/nei

Kateter

Sengeliggende

Inkontinent

Resturin

Gravid

Stix

Mikroskopi

Instrumentering

Temperatur

Bakteriologisk dyrkning

- Kun urin

- Kun blod

- Begge

- Ingen

Bakteriologisk prøvedato, blod/urin

Dokumentert i journalnotat, ja/nei, blod/urin

Bakteriologisk prøvesvardato, skriftlig, blod/urin

Blandingsflora, ja/nei,

Bakteriesvar, blodkultur 1-9

Bakteriesvar, urindyrkning 1-9

Crp

Hvite

Lymfocytter

Polymorfe

Mors, ja/nei

Antibiotikaallergi, ja/nei

Preparat 1-6

- per os/i.v
- dose
- startdato
- starttid
- seponeringsdato
- seponeringstid
- endringsårsak 1-4

Vedlegg 2

Tabell 1. Diagnosefordeling, kjønn, aldermedian og liggetidrange (n=338)

	1993 (n=60)			1996 (n=70)			Cystitt
	Cystitt	Urosepsis	Pyelonefritt	Cystitt	Urosepsis	Pyelonefritt	
Diagnosefordeling	15 (25%)	3 (5%)	42 (70%)	19 (27,1%)	2 (2,9%)	49 (70%)	127 (61%)
Kjønn							
Menn	4 (27%)	1 (33%)	9 (21%)	4 (21%)	0	15 (31%)	23 (18%)
Kvinner	11 (73%)	2 (66%)	33 (79%)	15 (79%)	2 (100%)	34 (69%)	104 (82%)
Median alder, år	40 år (1,3-90,7)	72,4år (56,9-85,2)	46,7 år (0,4-93,6)	57,8år (5,8-90,4)	61,5år (53-69,7)	35,6 år (0,3-87,5)	63,7 år (0,1-97,6)
Range liggetid, døgn.	3,6 døgn (1-9)	7,7 døgn (3-10)	7,4 døgn (1-29)	5,9 døgn (1-21)	19,0 døgn (8-30)	4,7 døgn (0,5-21)	12,2 døgn (0-149)

Tabell 2. Diagnostikk, pasienter med pyelonefritt

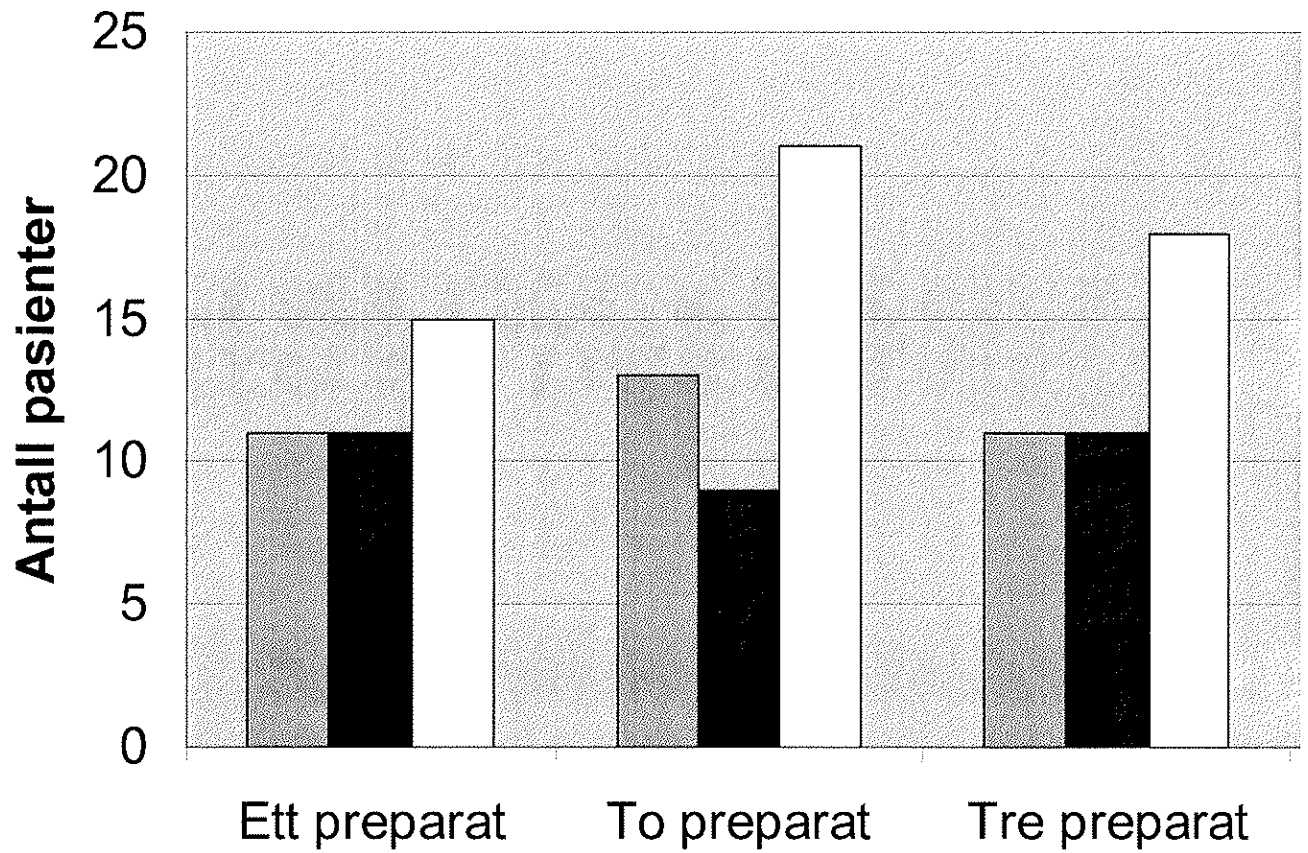
	1993 (n=42)		1996 (n=49)		1999 (n=65)		Total (n=165)	
	Antall	Prosent	Antall	Prosent	Antall	Prosent	Antall	Prosent
Temperatur	27	64%	41	84%	48	74%	116	74%
37-38 grader	5	18,5%	17	41,5%	13	27,1%	35	30,2%
> 38,1 grader	22	81,5%	24	58,5%	35	72,9%	81	69,8%
CRP	36	86%	39	80%	55	85%	130	83%
0-30 mmol/l	6	16,7	5	12,8%	11	20,0%	22	16,9%
31-60 mmol/l	8	22,2%	1	2,6%	5	9,1%	14	10,8%
> 61 mmol/l	22	61,1%	33	84,6%	39	70,9%	94	72,3%
Urinmikroskopi	33	79%	34	69%	33	51%	100	64%
Urin-stix	26	62%	33	67%	35	54%	94	60%
Blodkultur	18	43%	28	57%	42	65%	88	56%
Urin dyrkning	30	72%	43	88%	56	86%	129	83%

Tabell 3

Initial antibiotikabehandling, fordeling over diagnosegrupper og årsklasser (n=338).

	1993						1996						Cystitt	U
	Cystitt N %		Urosepsis		Pyelonefritt		Cystitt		Urosepsis		Pyelonefritt			
Bredspektrede penicilliner	10	67%	1	33%	23	55%	5	26%	1	50%	21	43%	42	33%
-mecillinam					7	17%					6	12%		
Cefalosporiner	0	-	1	33%	11	26%	0	-	0	-	13	27%	7	6%
Trimetoprim - /Sulfa	5	33%	0	-	4	10%	11	58%	0	-	7	14%	52	41%
Aminoglykosider	0	-	0	-	1	2%	0	-	0	-	1	2%	0	-
Kinoloner	0	-	0	-	0	-	0	0	1	50%	2	4%	9	7%
Andre	0	-	1	33%	3	7%	3	16%	0	-	5	10%	17	13%
Totalt	15	100%	3	100%	42	100%	19	100%	2	100%	49	100%	127	100%

Antall preparater brukt, pas. med pyelon



Tabell 4. Årsaker til endring av initialterapi, pasienter med pyelonefritt 1993 – 1999. (n=156)

Endringsårsak	1993	1996	1999	Totalt
Mikrobiologisk funn	2 (5%)	2 (4%)	5 (8%)	9 (6%)
Allergi	0	1 (2%)	2 (3%)	3 (2%)
Utskrivelse	7 (17%)	13 (27%)	18 (28%)	38 (24%)
Andre årsaker	33 (78%)	33 (67%)	40 (61%)	106 (68%)
Totalt	42	49	65	156

Andre årsaker: Ikke dokumentert i journal.

Tabell 5 Resultat blodkultur, pasienter med pyelonefritt 1993-1999, (n=10)

Mikrober	1993	1996	1999	Totalt
E.coli	0	2 (67%)	4 (66%)	6 (60%)
Klebsciella	0	0	1 (17%)	1 (10%)
Enterobakter	0	0	1 (17%)	1 (10%)
Staph. Aureus	1 (100%)	1 (33%)	0	2 (20%)
Totalt	1	3	6	10

Tabell 6 Resultat urindyrkning, pasienter med pyelonefritt 1993-1999, (n=60)

Mikrober	1993	1996	1999	Totalt
E.coli	6 (60%)	16 (70%)	17 (63%)	39 (65%)
Klebsciella	3 (30%)	2 (9%)	3 (11%)	8 (13%)
Enterococcus	0	3 (13%)	2 (7%)	5 (8%)
Proteus	0	2 (9%)	2 (7%)	4 (7%)
S. Epidermidis	0	0	1 (4%)	1 (2%)
Andre	1 (10%)	0	2 (7%)	3 (5%)
Totalt	10	23	27	60

Tabell 7. Antibiotika resistens-mønster, E.coli, pasienter med pyelonefritt 1993-1999.

	1993						1996						1999														
	S	n	%	I	n	%	R	n	%	S	n	%	I	n	%	R	n	%									
Mecillinam	5		83%	1		17%	0		-	11		92%	1		8%	0		-	13		87%	1		7%	1		7%
Ampicillin	3		60%	0		-	2		40%	7		54%	1		8%	5		38%	13		87%	0		-	2		13%
Trimetoprim	4		67%	0		-	2		33%	10		77%	0		-	3		23%	10		71%	1		3%	8		24%
Trimetoprim-Sulfa	4		67%	0		-	2		33%	8		73%	0		-	3		27%	11		79%	0		-	3		21%
Cefaleksim (1.gen)	1		25%	3		75%	0		-	8		62%	5		38%	0		-	10		67%	5		33%	0		-
Cefuroksim (2.gen)	0		-	0		-	0		-	10		91%	1		9%	0		-	13		87%	2		13%	0		-
Gentamycin	5		100%	0		-	0		-	10		91%	0		-	1		9%	15		100%	0		-	0		-

S=Sensitiv I=Intermediær følsom R=Resistent

8. Referanser

1. Muntlig meddelelse, Småbrekke L. 26.04.2005.
2. Skille B, Sund F. Behandling av akutt pneumoni ervervet utenfor institusjon hos pasienter innlagt på RiTø (UNN); gjennomgang av mikrobiologisk diagnostikk og valg av antibiotikaterapi,. 2004; 17.
3. Lorenzen I, Bendiksen G, Hansen N. Medicinsk Kompendium, vol 2;15:2014-2023
4. Harrisons. Internal Medicine, vol 2;15:1620-1623
5. Norsk Elektronisk Legehåndbok
<file://O:\legehåndbok\dok\document\docu2636.htm>, (12.03.2005)
6. Norsk Elektronisk Legehåndbok
<file://O:\legehåndbok\dok\document\docu2630.htm>, (12.03.2005)
7. Norsk Elektronisk Legehåndbok
<file://O:\legehåndbok\dok\document\docu1795.htm>, (12.03.2005)
8. Statens Helsetilsyn. Bruk av antibiotika i sykehus. Oslo: Elanders Publishing AS, 2001.
9. Legemiddelrådet. Veileder i bruk av antibiotika. RiTø 2000.
10. Muntlig meddelelse, Halvorsen D. 26.04.2005
11. Stamatis P, et al. Acute Pyelonephritis in Adults, Prediction of Mortality and Failure of Treatment. Arch Intern Med. 2003;163:1206-12.
12. Keren R, Chan E. A Meta-analysis of Randomized, Controlled Trials Comparing Short- and Long-Course Antibiotic Therapy for Urinary Tract Infections in Children. Pediatrics 2002; <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/109/5/e70>
13. Christensen B. Use of antibiotics to treat bacteriuria of pregnancy in the Nordic countries. Which antibiotics are appropriate to treat bacteriuria of pregnancy? International Journal of Antimicrobial Agents 2001;17:283-5
14. Fjell H, Sletner L, Bjerre A. Pyelonefritt hos barn –en retrospektiv undersøkelse. Tidsskr Nor Lægeforen 2001;121:304-7

15. Storby K, Österlund A, Kahlmeter G. Antimicrobial resistance in *Escherichia coli* in urine samples from children and adults: a 12 year analysis. *Acta Pædiatr* 2004;93:487-91
16. Nicolle L et al. Three days of Pivmecillinam or Norfloxacin for Treatment of Acute Uncomplicated Urinary Infection in Women. *Scand J Infect Dis* 2002;34:487-92
17. Nicolle L. Best pharmacological practice: urinary tract infections. *Expert opin.Pharmacoter.* 2003;4:693-07
18. Jureen R, Digranes A, Bærheim A. Urinveispatogene bakterier ved ukomplisert nedre urinveisinfeksjon hos kvinner. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2003;123:2021-2
19. Odland H, Zeller B, Fjærli HO, Zimmer O. Akutt pyelonefritt ved sparsomme eller normale urinfunn hos barn. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2001;121:3166-9
20. Grude N, Tveten Y, Kristiansen BE. Urinary tract infections in Norway;bacterial etiology and susceptibility.A retrospective study of clinical isolates. *Clin Microbiol Infect* 2001;7:543-7
21. Naber K. Treatment options for acute uncomplicated cystitis in adults. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2000;46:23-7
22. Gupta K, Hooton T, Stamm W. Increasing Antimicrobial Resistance and the Management of Uncomplicated Community-Acquired Urinary Tract Infections. *An Intern Med* 2001;135:41-50
23. Eriksen HM, Iversen BG, Aavitsland P. Prevalence of nosocomial infections and use of antibiotics in long-term care of facilities in Norway, 2002 and 2003. *Journal of Hospital Infection* 2004;57:316-20
24. Carson C, Naber K. Role of Fluoroquinolones in the Treatment of Serious Bacterial Urinary Tract Infections. *Drugs* 2004;64:1359-73