



Bruk av ciprofloksacin ved et lokalsykehus

KORT RAPPORT

VIGDIS ANDREASSEN

Sykehusapoteket i Namsos

Sykehusapotekene i Midt-Norge

Hun har bidratt i planleggings-, gjennomførings- og bearbeidingsfasen. Hun har samlet inn alle data.

Hun har også deltatt i utarbeidelsen av manus og følgebrev til manus.

Vigdis Andreassen er farmasøyt.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

BJØRN WAAGSBØ

bjorn.waagsbo@stolav.no

Regionalt kompetansesenter for smittevern

Helse Midt-Norge

og

Antibiotikateamet

St. Olavs hospital

Han har bidratt i planleggings-, gjennomførings- og bearbeidingsfasen. Han har deltatt i utarbeidelsen av manus og følgebrev til manus.

Bjørn Waagsbø er spesialist i infeksjonssykdommer, overlege og teamleder.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikt: Han er medlem i

Helsedirektoratets redaksjonsgruppe som tilrettelegger for revisjon av terapianbefalinger i antibiotikaretningslinjen i sykehus.

HEGE SALVESEN BLIX

Avdeling for legemiddelstatistikk

Folkehelseinstituttet

og

Farmasøytisk institutt

Universitetet i Oslo

Hun har bidratt i bearbeidingsfasen. Hun har deltatt i utarbeidelsen av manus og følgebrev til manus.

Hege Salvesen Blix er farmasøyt, seniorforsker og professor.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

BAKGRUNN

Kinoloner er underlagt strenge vilkår for bruk, blant annet på grunn av resistensdrivende egenskaper. Forbruket av kinoloner i norske sykehus økte kraftig i perioden fra lansering i 1980-årene til toppåret 2012. Siden er forbruket redusert og inntil 2019 nær halvert. Det foreligger sparsom dokumentasjon på om kinoloner er brukt i henhold til faglige retningslinjer i sykehus.

MATERIALE OG METODE

Vi inkluderte inneliggende pasienter eldre enn tolv år som fikk forskrevet kinoloner ved et lokalsykehus i Midt-Norge i tidsrommet 1.9.–31.12.2018. Behandling med kinolon ble vurdert opp mot Nasjonal faglig retningslinje for bruk av antibiotika i sykehus av en ekspertgruppe bestående av infeksjonsmedisinere.

RESULTATER

Av 49 pasientopphold ved medisinsk, kirurgisk og ortopedisk avdeling vurderte vi at ciprofloksacin ble benyttet utenfor terapianbefalingene hos 45 pasienter (92 %).

FORTOLKNING

Ciprofloksacin ble ved lokalsykehuset altfor ofte benyttet utenfor terapianbefalingene i Nasjonal faglig retningslinje.

HOVEDFUNN

Bruk av ciprofloksacin ved et lokalsykehus falt i 92 % av tilfellene utenfor terapianbefalingene i Nasjonal faglig retningslinje for bruk av antibiotika i sykehus.

Resultater av mikrobiologiske funn ble ikke tatt til følge i 90 % av tilfellene.

Fluorokinoloner har vært tilgjengelig i Norge siden 1980-årene. Det er i all hovedsak ciprofloksacin som benyttes i Norge. I perioden 1999–2012 ble forbruket nær tredoblet. Deretter, inntil 2019, er forbruket nær halvert (1).

Fluorokinoloner er svært potente antibiotika som utøver baktericid effekt gjennom inhibering av DNA-gyrase og DNA-topoisomerase IV (2). En rekke patogene mikrober er i utgangspunktet følsomme for fluorokinoloner. Resistensutviklingen har imidlertid økt kraftig og løper relativt parallelt med forbrukskurven (3).

Ingen andre antibiotikaklasser benytter samme angrepspunkter som fluorokinoloner. Klassen anses sentral i behandlingen av spesielle og alvorlige infeksjoner, og er underlagt strenge terapianbefalinger i sykehus og i primærhelsetjenesten (4). Godkjente indikasjoner omfatter enkelte intraabdominale infeksjoner ved betalaktamallergi, enkelte urinveisinfeksjoner når foretrukne antibiotika er vist uvirksomme, og for øvrig helt spesielle infeksjoner som abscesser, bein-, ledd- og proteseinfeksjoner og mykobakterieinfeksjoner (som supplement).

En norsk studie fra 2010 viste at fluorokinoloner i sykehjem i stor grad ble benyttet utenfor anførte indikasjonsstillinger i nasjonal retningslinje (5). I denne studien ønsket vi å kartlegge bruk av fluorokinoloner ved et lokalsykehus i Norge samt vurdere oppgitt grunn for bruk mot faglige, nasjonale terapianbefalinger.

Materiale og metode

Studien ble gjennomført ved et lokalsykehus med fagområder innen indremedisin, generell kirurgi og ortopedi, og hadde hverken forut for eller under studieperioden implementert antibiotikastyringstiltak.

I perioden 1.9.–31.12.2018 ble inneliggende pasienter som mottok antibiotisk terapi med fluorokinoloner, identifisert ved frammøte i avdelingene og vurdert prospektivt for inklusjon. Datainnsamlingen innebar ingen intervensjon i antibiotikaforskrivningen. Kun avdelingsledelse for leger og sykepleiere var informert om innsamling av generelle opplysninger om antibiotikabruk.

Pasientopplysninger, klinisk status, relevant diagnostikk og behandling ble samlet ved journalgjennomgang. Antibiotikaterapi ble så vurdert opp mot anbefalinger i Nasjonal faglig retningslinje for bruk av antibiotika i sykehus (4). To uavhengige spesialister i infeksjonssykdommer ved universitetssykehus vurderte deretter antibiotikaterapi på tilsvarende måte, blindet for studiegruppens vurderinger.

Vi brukte enkel, deskriptiv statistikk for å beskrive pasientene. Studien ble vurdert og godkjent av Regionale komiteer for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (referanse 2018/1239), forskningsansvarlig instans, personvernombud og lokal avdelingsledelse i helseforetaket.

Resultater

Fluorokinoloner ble forskrevet til 50 unike pasienter, hvorav 49 kunne inkluderes i henhold til kriteriene. Av disse var 51 % menn og gjennomsnittsalder 71 år (variasjonsbredde 19–97 år). Én pasient ble ekskludert grunnet manglende informasjon om behandling ved overflytting fra annet sykehus.

Pasientene fordelte seg på fagområdene medisin (74 %), kirurgi (22 %) og ortopedi (4 %). Kun ciprofloksacin ble benyttet i perioden.

Gjennomsnittlig behandlingstid med ciprofloksacin var 9 døgn (variasjonsbredde 1–28 døgn), median behandlingstid 8 døgn. Oppstart av ciprofloksacinbehandling fordelte seg med 6 % prehospitalt, 12 % fra akutt mottak ved innleggelse, 71 % under avdelingsoppholdet og 10 % ved utskriving.

Antibiotikaallergi var journalført hos 10 av 49 pasienter (20 %).

Antibiotikakrevende infeksjon forelå hos 44 pasienter, hos 5 pasienter forelå enten sannsynlig viral infeksjon eller ikke-infeksiøs inflammasjon (tabell 1).

Antibiotikaretningslinjen angav terapianbefaling med ciprofloksacin hos 2 pasienter (4 %), og annet antibiotikum enn ciprofloksacin hos 40 pasienter (82 %). Hos to pasienter angav ikke retningslinjen terapianbefaling for mikroben eller tilstanden, men behandling med ciprofloksacin syntes likevel å være hensiktsmessig. Sammenholdt ble ciprofloksacin benyttet unødig hos 45 av 49 pasienter (92 %).

Tabell 1

Kliniske problemstillinger, initieringstidspunkt, dokumentasjonsforhold og behandlingstid for ciprofloksacin ved et lokalsykehus i tidsrommet 1.9.–31.12.2018.

Tilstand	Antall	Initieringstidspunkt			Dokumentert begrunnelse	Behandlingslengde i døgn (min–maks)
		Før innleggelse	Under opphold	Ved utreise		
Infeksjon i urinveier og genitalia ¹	18	0	16	2	0	4–28
Infeksjon i luftveier ²	11	2	9	0	0	1–28
Infeksjonsfokus ikke etablert ³	10	0	7	3	0	2–16
Infeksjon i abdomen ⁴	6	1	5	0	0	1–18
Profylakse	4	0	4	0	0	1–9
Totalt	49	3	41	5	0	1–28

¹Urinveisinfeksjon, urosepsis, epididymitt

²Pneumoni, bronkitt, lungeabscess, otitt

³Infeksjon ukjent fokus, «pneumoni eller urinveisinfeksjon»

⁴Gastroenteritt, *Helicobacter pylori*-infeksjon, abscess,olecystitt, kolitt

Terapi med ciprofloksacin utgjorde totalt 442 behandlingdøgn, hvorav 17 % var intravenøse og 83 % perorale. Kun 19 % ble vurdert å være i henhold til indikasjoner i retningslinjen, mens 356 døgndoser således var unødige.

Mikrobiologisk diagnostikk ble foretatt hos 41 pasienter (84 %) ved innleggelsestidspunktet. I 21 av 41 prøver (51 %) forelå positiv dyrkning med relevant, patogen mikrobe.

Resistensbestemmelse angav mer foretrukne antibiotika enn ciprofloksacin hos 90 % av disse. Tilpasning av antibiotika til mikrobiologiske funn ble foretatt hos én pasient.

Diskusjon

Etterlevelse av Nasjonal faglig retningslinje for bruk av antibiotika i sykehus (4) er sentralt for trygg og rasjonell antibiotikaterapi. Vår studie avdekket unødig bruk av ciprofloksacin hos 92 % av pasientene.

Resistens mot ciprofloksacin er utbredt blant mikrober (6). Ifølge Norsk overvåkingssystem for antibiotikaresistens hos mikrober (NORM) var 11,7 % av blodkulturisolatene og 9,3 % av urinisolatene med *Escherichia coli* resistente for ciprofloksacin i 2018, mens tilsvarende data for *Klebsiella*-artene var henholdsvis 8,1 % og 6,3 % (3). Epidemiologisk kunnskap om resistens hos mikrober er hjørnesteinen i empiriske terapianbefalinger.

Mikrobiologiske resonnementer og prøvetaking bør ligge til grunn for antibiotisk terapi. I vår studie fant vi at resultater fra dyrkningssvar ikke ble fulgt i 90 % av tilfellene. I en prospektiv multisenterstudie fra Frankrike ble fravær av tydelig diagnose og manglende mikrobiologisk prøvetaking identifisert som selvstendige risikofaktorer for unødig antibiotikabruk (7).

Antibiotikaallergi rapporteres hos opptil 10 % av pasientene (8), og i vår studie hos 20 %. Andre har tidligere vist at dette har medført blant annet økt forskrivning av bredspektrede antibiotika og påfølgende uønskede konsekvenser (9). Høyt pasientantall med rapportert antibiotikaallergi har trolig medført forskrivning av ciprofloksacin i vår studie, men dette var dokumentert hos kun halvparten. Et realistisk estimat for prevalens av ekte IgE-mediert antibiotikaallergi er trolig under 1 %. Utredning for antibiotikaallergi er egnet som strategi for å øke kurasjonsraten med penicillinbehandling og som effektivt antibiotikastyringstiltak (8).

Fluorokinoloner har lenge vært overvåket med tanke på bivirkninger (10). I oktober 2018 kom presiseringer fra helsemyndigheter om å reservere fluorokinoloner til kun helt spesielle og alvorlige infeksjoner grunnet ny kunnskap om irreversible og invalidiserende bivirkninger i muskler, skjelett og nervesystem samt ruptur av aortaaneurismer (11).

Sammenholdt gir virkningsmekanisme, bivirkninger, resistensdata og økologisk skygge gode argumenter for restriktive terapianbefalinger for bruk av fluorokinoloner. Forbruk av ciprofloksacin er halvert i norske sykehus de siste årene (1), men vår studie peker likevel på at ciprofloksacin i over 90 % av tilfellene benyttes utenfor terapianbefalingene.

Data fra Sykehusapotekenes legemiddelstatistikk (SLS) viser at gjennomsnittlig forbruk av kinoloner i helseforetakene i 2018 var 2,28 DDD per 100 liggedøgn (95 % konfidensintervall 2,05–2,51) (12). Dette kan indikere høy overførbarhet av våre resultater.

KONKLUSJON

Studien bekrefter at ciprofloksacin svært ofte ble benyttet i situasjoner utenfor faglige terapianbefalinger. Vi konkluderer med at det på avdelingsnivå i sykehusene er behov for innstramminger i bruken av denne viktige antibiotikaklassen.

Artikkelen er fagfellevurdert.

LITTERATUR

1. Legemiddelforbruk i Norge 1988–2018. Grossistbasert legemiddelstatistikk. Oslo: Folkehelseinstituttet, 2019.
2. Drlica K, Malik M, Kerns RJ et al. Quinolone-mediated bacterial death. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52: 385–92. [PubMed][CrossRef]
3. Usage of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in Norway. Tromsø/Oslo: NORM, Veterinærinstituttet, Folkehelseinstituttet, 2019.
4. Helsedirektoratet. Nasjonal faglig retningslinje: Antibiotika i sykehus. <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/antibiotika-i-sykehus> Lest 21.6.2020.
5. Fagan M, Skotheim SB. Fluorokinolonbruk i sykehjem. *Tidsskr Nor Legeforen* 2010; 130: 2022–4. [PubMed][CrossRef]
6. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe – Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-net) 2017. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control, 2018. https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AMR%202017_Cover%2BInner-web_v3.pdf Lest 21.6.2020.
7. Roger PM, Montera E, Lesselingue D et al. Risk factors for unnecessary antibiotic therapy: A major role for clinical management. *Clin Infect Dis* 2019; 69: 466–72. [PubMed][CrossRef]
8. Sacco KA, Bates A, Brigham TJ et al. Clinical outcomes following inpatient penicillin allergy testing: A systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2017; 72: 1288–96. [PubMed][CrossRef]
9. Shenoy ES, Macy E, Rowe T et al. Evaluation and management of penicillin allergy: A review. *JAMA* 2019; 321: 188–99. [PubMed][CrossRef]
10. Tanne JH. FDA adds "black box" warning label to fluoroquinolone antibiotics. *BMJ* 2008; 337: a816. [PubMed][CrossRef]
11. European Medicines Agency. Fluoroquinolone and quinolone antibiotics: PRAC recommends restrictions on use. EMA/668915/2018. https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/fluoroquinolone-quinolone-antibiotics-prac-recommends-restrictions-use_en.pdf Lest 21.6.2020.
12. Sykehusapotekenes legemiddelstatistikk: Antibiotikakuben 2019.

Publisert: 12. oktober 2020. *Tidsskr Nor Legeforen*. DOI: 10.4045/tidsskr.20.0146

Mottatt 25.2.2020, første revisjon innsendt 27.5.2020, godkjent 21.6.2020.

Publisert under åpen tilgang CC BY-ND. Lastet ned fra tidsskriftet.no 17. august 2022.