# Ændring i antibiotikaforbrug ved indførelse af en antibiotikavejledning på tre intensive klinikker på Rigshospitalet.

*Et prospektivt studie over sammenhæng mellem indførelse af en antibiotikavejledning og dens implementeringsmåde og udfaldsvariablerne antibiotika-/antimykotikaforbrug, isolationsdage, indlæggelseslængde og mortalitet.*

## Change in use of antibiotics when an antibiotic guideline is introduced at three intensive care units at Rigshospitalet.

*A prospective study of correlation between implementing an antibiotic guideline and the following outcome measures: Consumption of antibiotics and antimycotics, incidence of selected microorganisms, length of stay and mortality.*

***"Fremtiden kommer af sig selv, det gør fremskridtet ikke."***

***(Poul Henningsen)***

*Studerende: Lisbeth Kyndi Bergen, hygiejnesygeplejerske, Rigshospitalet.*

*Vejleder: Tyra Krause Grove, overlæge, Ph.d., Afdeling for Infektionsepidemiologi, Statens Serum Institut.*

*Bivejleder: Jacob Anhøj, overlæge, DIT, Diagnostisk Center, Rigshospitalet.*

## Masterafhandling, Master of Public Health

Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet
Københavns Universitet
1. december 2015

# Indholdsfortegnelse

Indholdsfortegnelse ..... 2
Forord ..... 4
Forkortelser ..... 5
Resumé: ..... 6
English abstract: ..... 8
Introduktion ..... 10
Problemformulering ..... 11
Materiale og Metoder ..... 12
Design: ..... 12
Studiested: ..... 12
Studiepopulation: ..... 12
Studieperiode: ..... 13
Implementering af antibiotikavejledning: ..... 13
Elektroniske databaser og definition af indikatorer: ..... 15
Statistisk analyse og opgørelse af data ..... 16
Etiske overvejelser ..... 17
Resultater ..... 17
Antibiotikaindkøb - total ..... 19
Antibiotikaindkøb – andel af kritiske antibiotika ..... 21
Antimykotikaindkøb ..... 24
Isolationsepisoder ..... 27
Isolationsepisoder pr 1000 sengedage ..... 29
Episoder med Candida species pr 1000 sengedage ..... 31
Indlæggelseslængde ..... 34
Mortalitet. ..... 36
Implementeringsindsats i interventionsperioden. ..... 38
NIA ..... 38
ITA ..... 38
TIA ..... 38
Diskussion ..... 39
Overordnede resultater ..... 39

Antibiotika-/antimykotikaforbrug ... 40
Isolationsepisoder ... 41
Episoder med fund af Candida species ... 41
Indlæggelseslængde og mortalitet ... 43
Implementering ... 43
Styrker ... 45
Svagheder ... 46
Fremadrettede anbefalinger ... 49
Perspektivering ... 49
Interessekonflikter ... 50
Referencer ... 51
Bilag ... 55
Bilag 1a: Rigshospitalets antibiotikavejledning til intensive afsnit, 1. febr. 2015 ... 55
Bilag 1 b: Rigshospitalets antibiotikavejledning til intensive afsnit, 2014 ... 56
Bilag 2: Oversigt over implementeringstiltag i de tre intensive afsnit ... 57
Bilag 3: Oversigt over isolationskrævende mikroorganismer og svampe, der inkluderes i projektet ... 58
Bilag 4: Interviewguide - skema ... 59
Bilag 5: Samlet oversigt over sengedage, isolationskrævende mikroorganismer, Candida species, udskrivelser samt døde pr måned pr afsnit ... 60
Bilag 6: Indkøb af antibiotika og antimykotika, DDD pr måned pr afsnit ... 61
Bilag 7: Data fra interview om implementering ... 62
Bilag 7, fortsat: Data fra interview af 3 læger om implementering ... 64

## Forord

Jeg vil gerne benytte dette forord til at takke jer, der hjalp mig under masteruddannelsen og ikke mindst til at skrive masterafhandlingen. Det har været spændende, udfordrende og jeg har nydt det i fulde drag.

Tak til Region Hovedstaden for at prioritere videreuddannelse af hygiejneorganisationerne, og at en af appelsinerne faldt i min turban, så jeg kunne læse en master i folkesundhedsvidenskab.

Tak til mine chefer centerdirektør Bettina Lundgren og klinikchef Niels Frimodt-Møller for at give mig mulighed for orlov og for sparring under masterafhandlingen.

Tak for opbakning og forståelse fra mine kolleger, der har måttet undvære mig i de perioder, der var reserveret studier og har dækket ind for mig.

Tak til mine vejledere, Tyra Grove Krause og Jacob Anhøj for konstruktiv kritik og engagement samt til Jacobs tålmodighed med at tygge data i ”R” igen og igen.

Tak for stor hjælp til dataindsamling i databaserne til Anne-Marie Blok Hellesøe, Markus Harboe Olsen, Birthe Riis Olesen, Katrine Bruun Svan og Michael Såbye.

Tak til Jenny Dahl Knudsen for at hjælpe mig i gang i et for mig lidt ukendt område samt for spændende og relevant litteratur.

Tak til styregruppen, specielt til Ditte Gry Strange, Morten Steensen og Marc Sørensen for beredvilligt at lade jer interviewe og til Kirsten Møller for uden tøven at sige ja min deltagelse i gruppen.

Tak til klinikchefer i de tre intensive afsnit; Kim Garde, Jan Bonde og Peter Hasse Møller-Sørensen for at lade mig kigge jer over skulderen.

Sidst, men ikke mindst en tak til min familie og venner, der har lagt ører og tid til emner, der nok har tændt mig mere, end man kan forvente af andre, samt tålmodig hjælp, når computeren drillede.

## Forkortelser

**ACT-kode** = ”Anatomical Therapeutic Chemical” klassifikationssystem, hvor lægemidler klassificeres i 5 niveauer efter anatomisk, terapeutisk og kemisk tilhørsforhold

**AS** = Antibiotic Stewardship

**CIS** = Intensiv Patientregistreringssystem. Anvendes i NIA og ITA

**DDD** = Definerede Døgn Doser. DDD beregnes ud fra WHO’s guideline[1]. Hvor der ikke er en definition fastsat af WHO anvendes definition fastsat af Region Hovedstadens Apotek

**ITA** = Intensiv Terapi Klinik

**KMA** = Klinisk Mikrobiologisk Afdeling

**MADS** = Klinisk Mikrobiologisk Afdelings database

**MO** = Mikroorganismer

**NIA** = Neuro Intensiv Klinik

**SSI** = Statens Serum Institut

**SPC** = Statistisk Proces Kontrol

**TIA** = Thorax Intensiv Klinik

**VRE** = Vancomycinresistente *Enterococcus faecium*

## Resumé:

**Ændring i antibiotikaforbrug ved indførelse af en antibiotikavejledning på tre intensive klinikker på Rigshospitalet.**

Lisbeth Kyndi Bergen, E-mail: lisbeth.kyndi.bergen@regionh.dk
Master of Public Health. Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet.
Vejleder: Tyra Krause Grove, overlæge, ph.d., Afdeling for Infektionsepidemiologi, Statens Serum Institut.
Bivejleder: Jacob Anhøj, overlæge, DIT, Diagnostisk Center, Rigshospitalet.

**Indledning:** Antibiotikaresistens er et stigende problem. Op til 50 % af indlagte patienter modtager ikke-indiceret antibiotika. I et folkesundhedsperspektiv er det vigtigt at sikre et restriktivt forbrug af antibiotika, så der fortsat er antibiotikatyper til behandling af kritisk syge. Tre intensive afsnit på Rigshospitalet implementerede 1/2 2015 en antibiotikavejledning specifikt gældende for den intensive patientgruppe i et kvalitetsudviklingsprojekt. Vejledningen forventes at reducere antibiotikaforbruget. Ét afsnit implementerer efter Forbedringsmodellen, de to andre implementerer vejledningen på vanlig vis. Masterafhandlingen er et delstudie til dette projekt. Formålet med afhandlingen er at undersøge, om der er en sammenhæng imellem indførelse af en antibiotikavejledning og antibiotika-/ antimykotikaforbrug, forekomsten af udvalgte mikroorganismer, indlæggelseslængde samt mortalitet. Desuden sammenlignes resultater fra de tre afsnit for at undersøge om der er en sammenhæng mellem implementeringsstrategi og ændringer i udfaldsvariable.

**Materiale og metode:** Masterafhandlingen er et prospektivt økologisk studie over 7 måneder, med baselinedata 24 måneder retrospektivt. Der anvendes et quasieksperimentelt design. Patienter indlagt på Rigshospitalets Neurointensiv afsnit (NIA), Intensiv Terapi Afsnit (ITA) og Thoraxintensiv afsnit (TIA) mellem 1/2 2013 og 31/8 2015 inkluderes, 1/2 2015 til 31/8 2015 er interventionsperioden. Antibiotikavejledningen anbefaler: 1) mikrobiologisk diagnostik inden antibiotikabehandling 2) indikation, dosering, forventet behandlingsvarighed og evt. afvigelser noteres i patientjournal 3) revurdering mindst dagligt samt 4) restriktion af kritisk vigtige antibiotika. Data indhentes fra følgende databaser: Indkøbsdata fra Region Hovedstadens Apotek, mikrobiologiske data fra MADS, indlæggelsesdata fra Grønt System, indlæggelsesdata for NIA i CIS. Data opgøres pr afsnit og måned i seriediagrammer og tilfældig variation over tid beregnes. Implementeringsdata indhentes ved et semistruktureret interview samt referat fra styregruppemøder.

**Resultater:** Der findes tilfældig variation for det samlede indkøb af antibiotika pr 1000 sengedage pr måned. For alle tre afsnit gælder at medianen er højere for baselineperioden end for hele studieperioden. I alle antibiotikaundergrupper er der tilfældig variation undtagen fluoroquinoloner i TIA, som har et signifikant fald i interventionsperioden. Andelen af kritiske antibiotika i forhold til

det samlede indkøb er for NIA 75 %, ITA 60 % og TIA 71 %. Der er tilfældig variation for alle tre afsnit, men med en faldende tendens fra sommeren 2014 for NIA og TIA. Indkøbsdata på antimykotika i DDD pr 1000 sengedage pr afsnit pr måned viser tilfældig variation i NIA og ITA, men i TIA er indkøbet reduceret statistisk signifikant fra maj 2014. Antallet af isolationsepisoder totalt og i undergrupper pr 1000 sengedage pr måned for de tre intensive afsnit viser at der er tilfældig variation i hele perioden for de tre afsnit. Antallet af episoder med *Candida species* pr 1000 sengedage pr måned viser at der er ikke-tilfældig variation startende inden interventions-perioden i NIA (okt. 2014), ITA (dec. 2014), og TIA (jan. 2015). Der blev fundet hhv. 3 (NIA), 30 (ITA) og 10 (TIA) *Candida species* i blod i studieperioden, med tendens til et stigende antal dage mellem hver patient med candidæmi i ITA og TIA. Den gennemsnitlige indlæggelses-længde og mortalitet pr måned pr afsnit viser tilfældig variation for hele studieperioden, men med faldende tendens for TIA i interventionsperioden. ”Antibiotic Stewardship” (AS) og Forbedringsmodellen er ikke som planlagt anvendt kontinuert og systematisk som implementeringsredskab i NIA.
**Diskussion:** En reduktion af antibiotikaforbruget og især de kritiske antibiotika målt på indkøbsdata, blev ikke opnået, omend der er en svag tendens mod et mindre totalindkøb. Det statistisk signifikante fald i antallet af episoder med *Candida species* i alle tre afsnit samtidig med faldet i antibiotikaindkøb kan betyde at *Candida species* er en overset indikator for ændret antibiotikaforbrug i AS. Det bør undersøges om der er dose-respons effekt mellem antibiotika og kolonisering/infektion med *Candida species.* Candidaæmi har en høj dødelighed og antimykotika er meget dyrt, så en reduktion af patienter med *Candida species* har meget store fordele både for patient og økonomi. Styrken i studiet er lille pga. en kort interventionsperiode på syv måneder. Overordnet set manglede implementeringen flere kerneelementer for at det skulle lykkes: Ledelsesforankring, målsætning, inddragelse af frontpersonale og allokering af ressourcer. Projektet mangler ledelsesopbakning og lokale implementerings-teams. AS og Forbedringsmodellens elementer blev ikke anvendt systematisk og kontinuert i NIA. Derfor kan man ikke vurdere AS og Forbedringsmodellens effekt. Graden af implementeringsindsats i afsnittene afspejler sig ikke i resultaterne, da TIA havde flest statistisk signifikante ændringer. En reduktion af resistente bakterier vil spare hospitalet for en ekstra udgift på 3.350 kr. pr indlagt patient i isolation pr døgn, så afsættelse af ressourcer til implementering af antibiotikavejledningen er både omkostningseffektivt og et løft i kvaliteten af patientbehandling. I 2016 skal Region Hovedstadens hospitaler indføre driftmålsstyring og Sundhedsplatformen. Ved at kombinere de to ting får man et godt værktøj til at følge kommende implementeringstiltag tidstro.

## English abstract:

**Change in use of antibiotics when an antibiotic guideline is introduced at three intensive care units at Rigshospitalet.**

Lisbeth Kyndi Bergen, E-mail: lisbeth.kyndi.bergen@regionh.dk

Master of Public Health. Faculty of Health Sciences. University of Copenhagen.

Supervisor: Tyra Krause Grove, Senior Consultant, MD, PhD, Department of Infectious Disease Epidemiology, Statens Serum Institut.

Secondary supervisor: Jacob Anhøj, Senior Consultant, MD, DIT, Diagnostic Center, Rigshospitalet.

**Introduction:** Antibiotic resistance is an increasing problem. Up to 50 % of patients receive non-indicated antibiotics. It is of great importance in a Public Health perspective to ensure a restrictive consumption of antibiotics to be able to treat critically ill patients in the future. Three intensive care units at Rigshospitalet, Denmark implemented an antibiotic guideline specific for the intensive patient group from 1$^{th}$ of February 2015 in a quality improvement project. The guideline was expected to reduce antibiotic consumption, especially broad-spectrum antibiotics. One unit use the Model of Improvement, the two other units implement as they usually do. This Master's Thesis is a part of this project. The purpose in this study is to investigate if there are any correlation between implementing the guideline and consumption of antibiotics and antimycotics, incidence of selected microorganisms, length of stay and mortality. Results of correlation with implementation methods and changes in outcomes are compared.

**Methods:** This Master's Thesis is a prospective ecological study for seven months, with a 24 month retrospective baseline. The design is quasiexperimental. Patients are included if hospitalized at Rigshospitalets Neurointensive Care Unit (NIA), Intensive Therapy Unit (ITA) or Thorax Intensive Unit (TIA) between 1$^{th}$ of February 2013 and 31$^{th}$ of August 2015. The 1$^{th}$ of February 2015 to 31$^{th}$ of August 2015is the intervention period. The guideline recommends 1) microbiological testing before treatment, 2) indication, dose, expected duration and any deviation from guideline must be noted in patients file, 3) reassessment on a daily basis, 4) critical important antibiotics are restricted. Data is collected from existing databases. Data are calculated in run charts per 1.000 beddays per month per unit and distribution of data points around the median are evaluated as random or non-random patterns. Data on implementing efforts are collected in semi structured interviews and from summary of meetings in the steering comitée.

**Results:** A non-random variation is found in the total purchase of antibiotics per 1.000 bed days per

month. In all three units the median is 3-7 % higher at baseline than for the total study period. The proportion of broad-spectrum antibiotics in relation to the total purchase for NIA 75 %, ITA 60 % and TIA 71 %. There is random variation, but with a decreasing tendency from the summer 2014 at NIA and TIA. The purchase of antimycotics in DDD per 1.000 bed days per month per unit shows random variation in NIA and ITA, but in TIA the purchase is significantly reduced from May 2014. The number of isolation periods shows random variation in total and in subgroups. The number of episodes with *Candida species* per 1.000 bed days per month shows non-random variation beginning before the intervention period; NIA (October 2014), ITA (December 2014), and TIA (January 2015). The average length of stay and mortality per month per unit shows random variation for the study period with a decreasing tendency for TIA in the intervention period. ”Antibiotic Stewardship” and the Model of Improvement were not used as originally planned in NIA.

**Discussion:** The objective to reduce purchase of antibiotics was not reached with statistical significance, all though there was seen a tendency towards a decreasing purchase. The statistically significant decrease in episodes with *Candida species* in all three units at the same time as the marginally decreasing purchase might mean that *Candida species* are an overlooked indicator for changes in antibiotic consumption. Further studies should be performed to see if there is a correlation and a dose-response effect between antibiotic dose and colonization or infection with *Candida species.* Candidemia has a high mortality rate and antimycotics are very expensive. Reduction in infection rates are therefore very relevant to both patient and economy. The strength in this study is poor due to the relatively small intervention period. Implementation lacked many core elements to ensure successful implementation: Leadership, targets, involvement of staff and resources. The project do not have leader support and local teams to optimize implementation. AS and the Model of Improvement were not used systematically and consistently, therefore it is not possible to evaluate their effect in implementing the guideline. The time spend with implementation is not linear to results; TIA had more statistically significant results with the less time spend than NIA.A reduction of isolation days is cost-effective, in Denmark a patient in isolation costs extra 3.350 d. kr. per day. In 2016 the Capital Region of Copenhagen are to implement both ‘driftmålsstyring’ (management of drift targets) and ‘Sundhedsplatformen’ (IT-platform for all patients’ information). By combining these two elements, the hospitals will have a good tool to follow implementation in real time.

## Introduktion

Antibiotikaresistens er et stigende problem i Danmark, og denne udvikling er især set inden for de sidste 10 år[2]. Det skyldes blandt andet et stigende forbrug af antibiotika hos mennesker[2,3], import af resistente mikroorganismer (MO) via rejseaktivitet [4,5,6], antibiotikaforbrug i husdyrsproduktion og til kæledyr[2] og resistente MO i fødevarer[4]. I Danmark er der overvågning af human og animalsk anvendt antibiotika og resistensudvikling[2]. Der er tiltagende politisk opmærksomhed på området, hvor bl.a. Sundhedsstyrelsen (SST) udgav en vejledning i 2012 vedrørende ordination af antibiotika for læger[7]. Formålet med vejledningen er en mere rationel antibiotikapolitik i sundhedssektoren, med henblik på at forebygge udvikling af antibiotikaresistens og sikre at bredspektrede antibiotika forbeholdes alvorligt syge eller kun bruges, hvor der ikke er alternativer.

Undersøgelser viser, at op til 50 % af indlagte patienter modtager antibiotika, der ikke er indiceret[8,9], herunder bredspektrede præparater, og ifølge Statens Serum Institut (SSI) er *"resistensudvikling i reglen proportional med antibiotikaforbruget"*[10]. Cirka 10 % af antibiotika til human anvendelse anvendes i sekundær sektor.

Resistensudviklingen medfører, at der ordineres mere bredspektrede antibiotika, som igen øger selektionstrykket og giver yderligere resistensudvikling over for flere antibiotika (multiresistens). Dette kan på sigt medføre, at der ikke er et antibiotikum til behandling af infektioner med visse multiresistente MO. I yderste konsekvens kan der mangle virksomt antibiotika til perioperativ profylakse ved komplekse operationer samt transplantationer. Desuden kan patienter dø af banale infektioner fx urinvejsinfektioner.

I et folkesundhedsperspektiv, er det vigtigt at sikre et restriktivt forbrug af antibiotika, så der fortsat er behandlingsmuligheder og antibiotikatyper til behandling af kritisk syge patienter[2]. Yderligere kan der, for den enkelte patient med en resistent MO under en hospitalsindlæggelse i isolation på enestue, være betydelige konsekvenser i forhold til ikke-isolerede. Der er statistisk signifikant øget risiko for depression[11], forebyggelige utilsigtede hændelser[12], mindre antal besøg[13] og mindre totaltid sammen med sundhedspersonale[13]. KORA estimerer en øget udgift for hospitalet på 3.350 kr. pr døgn pr patient i isolation[14].

Der er lavet flere internationale og nationale projekter med "Antibiotic Stewardship" (AS). AS er en tværfaglig indsats på hospitalet, hvor formålet er at få antibiotikaforbruget afstemt i overensstemmelse med hospitalets gældende antibiotikavejledning. Målet er ifølge McGowan[15] at forbedre behandlingsresultater for patienter, forbedre patientsikkerhed, reducere resistens og reducere de økonomiske omkostninger. Indsatsen er multimodal og består som hovedregel af et

team med ledelsesrepræsentation. AS-teamet rådgiver, underviser og auditerer afdelinger, indsamler kvalitetsdata, formidler tidstro data til ledelser og medarbejdere, vurderer indsatsen og evt. korrigerer eller iværksætter nye tiltag. Der kan være restriktioner for hvilke typer antibiotika de enkelte afsnit kan ordinere. Projekterne viser, at AS øger compliance med antibiotikavejledningen, reducerer hhv. forbruget af bredspektret antibiotika og andelen af resistente MO [8,16,17,18,19].

På Rigshospitalet i København er der en generel antibiotikavejledning, men der har ikke tidligere været en antibiotikavejledning specifikt målrettet den intensive patientgruppe.

Lægemiddelkomitéen og de intensive afsnit på Rigshospitalet har udarbejdet en antibiotikavejledning (bilag 1 a og b) specifikt gældende for den intensive patientgruppe. Arbejdet startede i 2012, vejledningen blev endelig godkendt i november 2014 og implementeringen startede 1. februar 2015. Formålet med vejledningen var at ændre antibiotikaordinationerne mod et mindre totalforbrug samt færre behandlingsdage.

Tre af Rigshospitalets intensive afsnit ønsker at monitorere patienterne tæt under implementering af den nye antibiotikavejledning, for at sikre at patienterne ikke får flere infektioner og heraf følgende komplikationer på baggrund af mindre antibiotikaforbrug. Afsnittene iværksætter afsnittene et kvalitetsudviklingsprojekt med afsæt i AS på denne baggrund. Formålet er at følge implementeringsgraden af antibiotikavejledningen, monitorere patienterne, måle forbrug af antibiotika samt monitorere om afsnittenes profil for isolationskrævende mikroorganismer og svampe ændrer sig over tid.

Afsnittene anvender forskellige implementeringsstrategier ved indførelse af den nye antibiotikavejledning (bilag 2). Denne masterafhandling er et delstudie til kvalitetsudviklingsprojektet.

## Problemformulering

Formålet er at undersøge, om der er en sammenhæng imellem indførelse af en antibiotikavejledning på tre intensive afsnit på Rigshospitalet og følgende udfaldsvariable:

- Antibiotika- og antimykotikaforbrug
- Isolationsepisoder med udvalgte MO, der enten er resistente eller kan være indikator for højt forbrug af antibiotika
- Episoder med fund af *Candida species* i mikrobiologiske prøver
- Indlæggelseslængde
- Mortalitet

Desuden sammenlignes de tre afsnits resultater for at undersøge, om der er en sammenhæng mellem implementeringsstrategi og eventuelle ændringer i udfaldsvariable.

## Materiale og Metoder

### Design:

Masterafhandlingen er et prospektivt økologisk studie over 7 måneder. Der indsamles baselinedata 24 måneder retrospektivt. Der anvendes et quasieksperimentelt design, der er velegnet til at evaluere interventioner over tid, hvor randomisering ikke er mulig[20,21].

### Studiested:

Rigshospitalet har lands- og landsdelsfunktion for flere specialer, herunder brandsår og forskellige former for transplantationer (fx hjerte, lunge, lever, knoglemarv).

Rigshospitalet har 5 højintensive afsnit: Neurointensivt afsnit, Thoraxintensiv afsnit, Intensiv terapi afsnit, Leverintensiv afsnit, Medicinsk hjerteintensiv afsnit samt 3 intensive neonatalafsnit.

### Studiepopulation:

Patienter indlagt på følgende tre intensive afsnit på Rigshospitalet:

- Neurointensiv 2093 (NIA) modtager akutte patienter herunder børn over 1 år med bl.a. hjernetraumer, høje rygmarvsskader, subarachnoidal blødning, sinustromboser eller Guillain Barré. NIA modtager desuden opvågningspatienter fra neurokirurgisk operationsgang. Antibiotika der gives til opvågningspatienterne indkøbes af NIA. Opvågningspatienterne inkluderes i NIA's data.
- Intensiv Terapi Afsnit 4131 (ITA) er et multidisciplinært intensivafsnit, hvor der indlægges patienter, herunder børn over 1 år, fra alle specialer, primært uden neuro- og thoraxanæstesiologiske problemstillinger. Afsnittet modtager fx patienter med multitraumer, brandsår, infektionsmedicinske eller hæmatologiske problemstillinger (hvoraf nogle i behandlingsforløbet er knoglemarvstransplanterede), svære infektioner, patienter efter kompleks planlagt kirurgi, levertransplantationer, til kompliceret respiratorbehandling samt nyretransplanterede børn. Der modtages ikke opvågningspatienter.
- Thoraxintensiv 4141 (TIA) modtager akutte patienter, herunder børn og nyfødte postoperativt efter akutte thoraxkirurgiske indgreb, samt efter traumer, hvor thorax er inddraget. Det drejer sig fx om stik-, skud- og trafikulykker samt thorakale aortaaneurismer og medfødte misdannelser. Desuden indlægges elektive patienter til opvågning efter større thoraxkirurgiske indgreb, herunder hjerte- og lungetransplantationer og indsættelse af et mekanisk hjerte. Patienter med et forventet opvågningsforløb under 24 timer indlægges primært på et underafsnit til TIA: Fast Track afsnit

3043FT, hvor der er 4 sengepladser. Ved pladsmangel samt i ferieperioder indlægges 3043FT patienterne på TIA.

## Studieperiode:

Patienter indlagt på NIA, ITA og TIA mellem 1. januar 2013 og 31. august 2015 inkluderes. Perioden 1. januar 2013 til 31. januar 2015 er baseline, 1. februar 2015 til 31. august 2015 er interventionsperioden. Studieperioden var egentligt fastsat til 1. februar 2012 til 31. januar 2015; 24 måneders baseline og 12 måneders intervention. Implementering af antibiotikavejledningen var planlagt til 1. februar 2014, men blev udskudt i flere omgange, og endelig startet 1. februar 2015. Denne forsinkelse betød, at interventionsperioden i dette studie blev 7 måneder i stedet for de planlagte12 måneder, selvom aflevering af masterafhandlingen blev udskudt et halvt år. Baseline var oprindeligt planlagt til 24 måneder, hvorfor der i marts 2015 blev trukket baselinedata i den mikrobiologiske database (MADS) fra 1. februar 2013. I september 2015 blev alle øvrige data trukket. De blev trukket fra 1. januar 2013. Det blev besluttet at inkludere januar 2013 i baseline i opgørelser, der ikke omfattede mikroorganismer. Det giver en baseline på 25 måneder for ikke-mikrobiologiske opgørelser.

## Implementering af antibiotikavejledning:

Den nye antibiotikavejledning til de intensive afsnit (uddrag fra vejledning: bilag 1b) som implementeres fra 1. februar 2015 og anbefaler følgende:

- Prøvetagning til mikrobiologisk diagnostik forud for iværksættelse af antibiotika.
- Beskrevet indikation, dosering og forventet behandlingsvarighed i patientjournal.
- Revurdering af indikation, præparatvalg, dosering og behandlingsvarighed mindst dagligt.
- Journalført årsag ved afvigelser fra instruksen i forbindelse med ordinationen.
- At kritisk vigtige antibiotika (carbapenemer, fluoroquinoloner og cefalosporiner) fortrinsvis anvendes, når patienten er/kan forventes at blive livstruende syg af infektionen, eller ved relevant mikrobiologisk diagnostik.

På alle tre afsnit implementeres vejledningen ved udlevering af lommekort (bilag 1a), undervisning én gang, gennemgang af vejledning på konference samt en mail. Et afsnit anvender desuden Forbedringsmodellen[22] (figur 1)som implementeringsredskab. Der planlægges ugentlige audits på indikation, revurdering og seponationsdato. Forbedringsmodellen kendes fra bl.a. Patientsikkert Sygehus[23], og anvendes internationalt som metode til at følge kvalitetsforbedringer af evidensbaseret viden over tid[22,23,24]. Forbedringsmodellen består af 3 trin og en PDSA-cyklus. De tre trin er at man 1) laver en målsætning, 2) man fastsætter hvilke målinger, der kan vise om

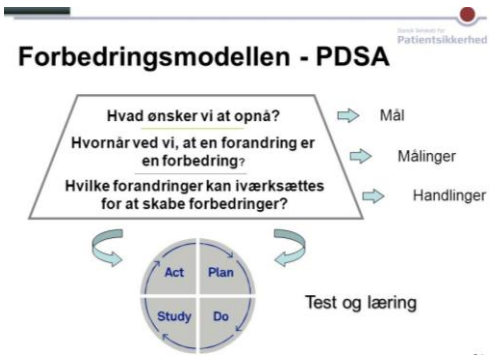
målsætningen nås samt 3) hvilke ændringer, der skal laves for at få en forbedring. PDSA står for Plan, Do, Study, Act. I PDSA-cyklus formulerer man en hypotese om hvilken effekt en ændring forventes at give, afprøver hypotesen i praksis i så lille skala som muligt men i højt tempo, indsamler data som sammenlignes med hypotesen, bekræfter eller justerer hypotesen og overvejer ændringer. Der er løbende afprøvninger og hvor hypotesen bekræftes, arbejdes der i stadig større skala.

Solberg et al[25] beskriver forskellen mellem indsamling af data i kvalitetsudviklingsprojekter, drift og forskning: I arbejdet med kvalitetsforbedringer tages stikprøver over mindre tidsenheder med tidstro feedback til involverede parter i modsætning til driftsdata, hvor alle data opgøres retrospektivt for at følge udviklingen i fastsatte længere tidsperioder og forskningsdata, der undersøger hypoteser i store populationer for at opnå ny viden, hvor resultater opgøres i før/efter interventionen.

De to øvrige afsnit fungerer som kontrolafsnit for Forbedringsmodellens anvendelighed ved implementering. Oversigt over afsnittenes implementeringsplan findes i bilag 2.

Implementeringsdata indhentes ved et semistruktureret interview hver måned med de tre implementeringsansvarlige læger i styregruppen (interviewguide: bilag 4). Desuden har de månedlige styregruppemøder et fast dagsordenspunkt ”Status for implementering”, hvor de fremmødte fra hvert afsnit fortæller, hvad der er arbejdet med ift. implementering, og de relevante problemstillinger drøftes.

Kvalitetsudviklingsprojektets styregruppe består af afsnitsansvarlige overlæger på de to medvirkende intensive afsnit, en afdelingslæge på det tredje intensive afsnit, overlæge i Task Force for halvering af infektioner i Region Hovedstaden, klinikchef i Neuroanæstesiologisk Klinik som er formand for Rigshospitalets lægemiddelkomité, overlæge i NIA, klinikchef i Klinisk Mikrobiologisk Afdeling (KMA), professor i neuroanæstesi, 7. semester medicinstuderende i NIA samt undertegnede. De to afsnitsansvarlige overlæger samt afdelingslægen er implementerings-ansvarlige i deres respektive afsnit.



Figur 1. Forbedringsmodellen fra Dansk Selskab for Patientsikkerheds hjemmeside.

## Elektroniske databaser og definition af indikatorer:

**Region Hovedstadens Apotek** *(apotekets indkøbs-database)*: Opgørelser over antibiotika- og antimykotikaforbrug (ACT-koderne J01 og J02) indhentes som DDD pr måned pr afsnit. For antibiotika beregnes antal defineret døgn dosis (DDD) pr 1000 sengedage/måned fordelt på antibiotikagrupperne under ACT-gruppe J01. Kritiske antibiotika er cefalosporin, carbapenem og fluoroquinolon.

For antimykotika beregnes på det samlede forbrug i DDD pr måned.

Antibiotika til opvågningspatienterne tæller med i opgørelsen på NIA og TIA (inkl. Fast Track 3043FT).

**MADS** *(KMA's database for mikrobiologiske prøvesvar)*: Positivt svar på udvalgte MO og specifikke resistensmønstre anvendes til at beregne antal isolationsepisoder pr 1000 sengedage pr måned pr afsnit samt episoder med *Candida species* pr 1000 sengedage pr måned pr afsnit. Udvalgte ikke resistente MO er valgt, fordi de er indikatorer på behandling med specifikke bredspektrede antibiotika: *Clostridium difficile* (specielt ciprofloxacin eller cefuroxim) eller længere varende behandlinger: *Candida species* eller *Stenotrophomonas maltophilia* (især meropenem). Alle valgte MO tælles med uanset patientens indlæggelseslængde og uanset tidspunkt for fund i forhold til indlæggelsestidspunkt. Det undersøges heller ikke om patienten havde positive fund med pågældende MO inden indlæggelse på intensiv. MO inkluderes, uanset om patienten har en kolonisation eller infektion. Patienter med to eller flere isolationskrævende MO indgår én gang for hver isolationskrævende MO. Patienter med to eller flere undertyper af *Candida species* indgår én gang for hver species. MO betegnes isolationskrævende, hvis MO er resistent overfor minimum ét antibiotikum, nævnt under den pågældende mikroorganisme i bilag 3.

**Grønt System** *(Patient administrativ database)*: Der trækkes data på ind- og udskrivelsesdato og klokkeslæt (opholdskoden) samt vitalstatus ved udskrivelse fra intensivt afsnit for alle indlagte patienter i studieperioden. Indlæggelseslængden for hver patient beregnes som tidsrummet mellem indlæggelses- og udskrivelsestidspunkt beregnet i hele timer. Sengedage beregnes som det samlede antal indlæggelsestimer i pågældende døgn for alle indlagte patienter i afsnittet/24. Første og sidste time af indlæggelsen tæller for en hel time på både indlæggelses- og udskrivningsdatoen. Ved beregninger inkluderes patienten i udskrivelsesmåneden.

Opvågningspatienterne på NIA og TIA (inkl. Fast Track 3043FT) registreres som indlagte og kan ikke trækkes ud af datamaterialet. De inkluderes derved med i opgørelserne i NIA og TIA. Data

anvendes til beregning af sengedage pr måned pr afsnit, den gennemsnitlige indlæggelsestid pr patient pr måned og mortalitetsrate under indlæggelse beregnet som andel af antal udskrevne patienter, der udskrives døde uanset årsag pr måned.

**CIS-data** *(intensiv registrerings database)*: Der trækkes data fra NIA på ind- og udskrivelsesdato og klokkeslæt samt vitalstatus ved udskrivelse af intensivpatienter i studieperioden. Opvågningspatienter registreres ikke i CIS-databasen. Disse data anvendes til at undersøge, hvad inklusion af opvågningspatienter på NIA betyder for indlæggelseslængde og mortalitet. Oversigt over MO der indsamles: se bilag 3.

## Statistisk analyse og opgørelse af data

Data på de valgte indikatorer indsættes i seriediagrammer, hvor y-aksen er værdien af den målte indikator og x-aksen er målepunkter i kronologisk tid og udvikling over tid beregnes for tilfældig variation. Median beregnes i baselineperioden fra 1. januar 2013 til 31. januar 2015 (fra 1. februar 2013 for resultater, der inkluderer MADS data).

Seriediagrammet kan afgøre om udvikling af valgte indikatorers variation er tilfældig (støj) eller ikke-tilfældig (statistisk signifikant signal). Ikke-tilfældig variation testes tidstro ved tilstedeværelsen af enten et skiftsignal eller krydssignal. Ikke-tilfældig variation findes i skiftsignalet ved usædvanligt lange serier af datapunkter på samme side af medianlinjen og i krydssignalet ved usædvanligt få kryds af kurven over medianlinjen i diagrammet. Grænser for antal serier og kryds for de to signaler afhænger af antal datapunkter og aflæses i en tabel. Et seriediagram indeholder optimalt mellem 20 og 30 målepunkter for at undgå type 1-fejl (falsk positiv) og type 2-fejl (falsk negativ) [26,27,28,29,30].

Patientdata og indkøb af udvalgte antibiotikagrupper og antimykotika beregnes i statistikprogrammet ”R” med assistance. MADS-data og CIS-data beregnes i Excel. Alle data sorteres på afsnit og pr måned. Seriediagrammer laves i skabelon udarbejdet af Bjørn Hesselbo, Udviklingskonsulent, Dataenheden, Enhed for Kvalitet, Udviklingsafdelingen Bispebjerg og Frederiksberg Hospitaler. Enkelte seriediagrammer udarbejdes i ”R” (vises i afhandlingen som tre små diagrammer på samme linje). Median beregnes for baselineperioden1. januar/februar 2013 – 31. januar 2015 og i ”R” for hele perioden.

Sengedage beregnes på følgende måde i statistikprogrammet ”R”: Data på samtlige inkluderede patienters indlæggelses- og udskrivelsestidspunkt (dato og klokkeslæt) trækkes i Grønt system. Det beregnes hvor mange patienter, der har været indlagt i hver time mellem 1. januar 2013 til 31. august 2015. De indlagte patienters indlæggelsestimer lægges sammen og divideres med 24 for

hvert enkelt døgn, for at få sengedage pr døgn. Patienter, der ikke er udskrevet pr 31. august 2015 tælles som udskrevet 31. august kl 24.00.

Styregruppen kan følge ændringer i NIA's indikatorer tæt i interventionsperioden og intervenere ved behov, da den medicinstuderende i styregruppen trækker kvalitetsdata i NIA. ITA og TIA følger ikke egne data systematisk under interventionsperioden.

Implementeringsarbejdet i de enkelte afsnit vurderes på baggrund af semistruktureret interview med styregruppens læger fra hver af de tre deltagende intensive afsnit samt referater fra styregruppemøder.

### Etiske overvejelser

Patienternes CPR-numre anvendes udelukkende til datatræk og sortering i MADS og Grønt System. Herefter anvendes samlede data uden personhenførbare data.

Der kræves ingen informeret samtykke eller information til de patienter, der indgår, ej heller godkendelse fra Den Regionale Videnskabsetiske Komité[31, 32]. Projektet er anmeldt i henhold til paraplyanmeldelsesordningen mellem Region Hovedstaden og Datatilsynet og godkendt af Louise Wanting, Region Hovedstaden med lokal j.nr 30-1426 og Region Hovedstadens paraplyanmeldelse for sundhedsvidenskabelig forskning nr.: 2007-58-0015. Der er givet skriftlig tilladelse til at benytte data fra afsnittene af projektleder professor Kirsten Møller, NIA, klinikchef Jan Bonde, ITA og klinikchef Peter Hasse Møller-Sørensen, TIA.

## Resultater

Nøgletal og overordnede data for de tre afsnit i studieperioden ses i skema 1. Data for sengedage, udskrivelser, mortalitet, isolationskrævende mikroorganismer samt svampe pr afsnit pr måned findes i bilag 5. Data på antibiotika- og antimykotikaindkøb i DDD pr afsnit pr måned findes i bilag 6.

Der er inkluderet i alt 15.429 patienter i de tre afsnit i hele studieperioden. Af de 7.772 inkluderede patienter i NIA er ca. 70 % opvågningspatienter og udgør dermed en stor andel af studiepopulationen. Hvor stor en andel opvågningspatienterne udgør i TIA kendes ikke.

Aldersfordelingen er ens for baseline og interventionsperioden i alle tre afsnit. I TIA er patienterne 9 og 6 år ældre end i hhv. NIA og TIA. Der er i alle tre afsnit stor alderspredning og selv om NIA og ITA ikke modtager børn under 1 år, så viser range, at der har været nyfødte. For NIA kan det være børn til opvågning.

I NIA er 48 % kvinder, i ITA og TIA er kvinders andel mindre hhv. 37 % og 29 %.

I NIA og TIA er det gennemsnitlige antal udskrivelser højere i interventionsperioden, måske som udtryk for enten et højere antal opvågningspatienter eller deres udvidelse af sengekapaciteten. Der har ligeledes været et gennemsnitligt højere antal sengedage i NIA og TIA, dette kan både være udtryk for øget kapacitet og højere belægningsprocent. I ITA ses også et gennemsnitligt højere antal sengedage i interventionsperioden, som må være udtryk for en højere belægningsprocent, da de ikke har udvidet kapaciteten i studieperioden.

I NIA er den mediane indlæggelseslængde pr måned1,85 dage, når opvågningspatienter er inkluderet og 5,84 dage når de er ekskluderet, som udtryk for den store andel opvågningspatienter i studiepopulationen i NIA. I NIA og ITA er den mediane indlæggelseslængde pr måned ens i baseline og interventionsperioden. For TIA er der et fald på 0,7 dage.

Antibiotikaindkøb i DDD er for alle tre afsnit faldet i interventionsperioden, ens antimykotikaforbruget kun er faldet i TIA.

| Skema 1 | **NIA** | **ITA** | **TIA** |
|---|---|---|---|
| Intensive sengepladser 2013/2015 | 16/20 | 24/24 | 19/23 |
| Sengepladser til opvågningspatienter *øvrige opvågningspatienter indlægges på intensive sengepladser | 6 | 0 | 4* |
| Antal inkluderede patienter i studieperiode, GS total/baseline/interventionsperiode (CIS-total) | 7.772/5.945/1.827 (2320) | 3.470/2.717/753 (-) | 4.187/2.974/1.213 (-) |
| Kønsfordeling, andel kvinder (%), baseline/interventionsperiode, GS | 48,1/47,3 | 36,8/37,9 | 29/28,8 |
| Patient alder: baseline/interventionsperiode median (range), GS | 56,7/57,9 (0-96,4)/(0-96,4) | 59,9/60,6 (0-97,7)/(0-93,6) | 65,6/66,8 (0-95,4) /(0-86,8) |
| Gennemsnitlige antal udskrivelser pr måned total/baseline/interventionsperiode (total: range) GS | 243/238/261 (GS:175-295) CIS-total:73 | 108/109/108 (89-125) | 130/119/173 (78-195) |
| Dødsfald i studieperiode, total/baseline/interventionsperiode, GS | 305/233/72 | 375/295/80 | 182/151/31 |
| Gennemsnitlige antal sengedage pr måned total/baseline/interventionsperiode, GS | 449/434/503 | 578/572/603 | 391/380/430 |
| Mediane indlæggelseslængde pr måned, baseline/interventionsperiode GS (CIS – hele perioden) | 1,85/1,88 (5,84) | 5,32/5,34 (-) | 3,11/2,40(-) |

| Skema 1, fortsat | NIA | ITA | TIA |
|---|---|---|---|
| Mediane antibiotikaindkøb pr 1000 sengedage pr måned DDD, total/baseline/interventionsperiode, (total: range) Apotek | 1.723/1.776/1.456 (33-167) | 2.678/2.888/2.632 (108-277) | 3.592/3.788/3.126 (81-372,5) |
| Mediane antibiotikaindkøb pr 1000 sengedage pr måned i 1000 kroner, total/baseline/interventionsperiode, (total: range) Apotek | 71,5/68/83 (38-167) | 146,5/145,5/147,5 (108-263) | 131,5/130,5/141 (81-372,5) |
| Mediane antimykotikaindkøb pr 1000 sengedage pr måned DDD, total/baseline/interventionsperiode, (total: range) Apotek | 98/76/135 (0-182) | 1.045/1.040/1.098 (235-793,5) | 923/1.120/686 (73,5-435,5) |
| Mediane antimykotikaindkøb pr 1000 sengedage pr måned i 1000 kroner, total/baseline/interventionsperiode, (total: range), Apotek | 1,4/0,5/10,6 (0-182) | 506/505/519,5 (235-793,5) | 196,5/208/135 (73,5-435,5) |
| Totale antal isolationskrævende mikroorganismer, total/baseline/interventionsperiode, (total: range)MADS | 195/141/54 (1-11) | 395/306/89 (8-20) | 121/88/33 (0-9) |
| Totale antal *Candida species*, total/baseline/interventionsperiode, (total: range)MADS | 206/152/54 (1-12) | 952/873/79 (12-48) | 408/349/59 (4-26) |

Skema 1: Nøgletal for intensive afsnit. (GS= data fra grønt system, CIS= data fra CIS, MADS=KMA-data, Apotek = data fra apoteket, intet: oplyst af afsnittet)

## Antibiotikaindkøb - total

I diagram 1, 2 og 3 vises de samlede indkøbsdata pr 1000 sengedage pr måned for antibiotika ACT-gruppe J01 i DDD fordelt på de tre intensive afsnit. I diagram 4 ses de tilsvarende data beregnet i R, med median beregnet for hele studieperioden fra 1. januar 2013 til 31. august 2015. Der ses tilfældig variation i alle beregninger. For alle tre afsnit gælder, at medianen er højere beregnet for baselineperioden end beregnet for hele studieperioden. For NIA er det mediane indkøb for hhv. baseline-/hele perioden 1776/1723 DDD for ITA er det 2888/2678 DDD og for TIA er det 3788/3592 DDD. Det er et fald i hhv. NIA på 3 %, ITA 7,3 % og TIA 5,2 % ift. baseline. En samlet opgørelse over det totale antibiotikaindkøb i DDD se bilag 6. Der findes tilfældig variation i antibiotikaindkøb i kroner pr måned for alle tre afsnit (data ikke vist).

I diagram 1, 2 og 3 ser man at 17 af 21 datapunkter ligger under medianen efter 1. februar 2015 (én måling i hhv. NIA og TIA samt to i ITA). Det tyder på at der er en trend mod et lavere forbrug, som ikke viser sig som ikke-tilfældig variation i seriediagrammet pga. den korte interventionsperiode.

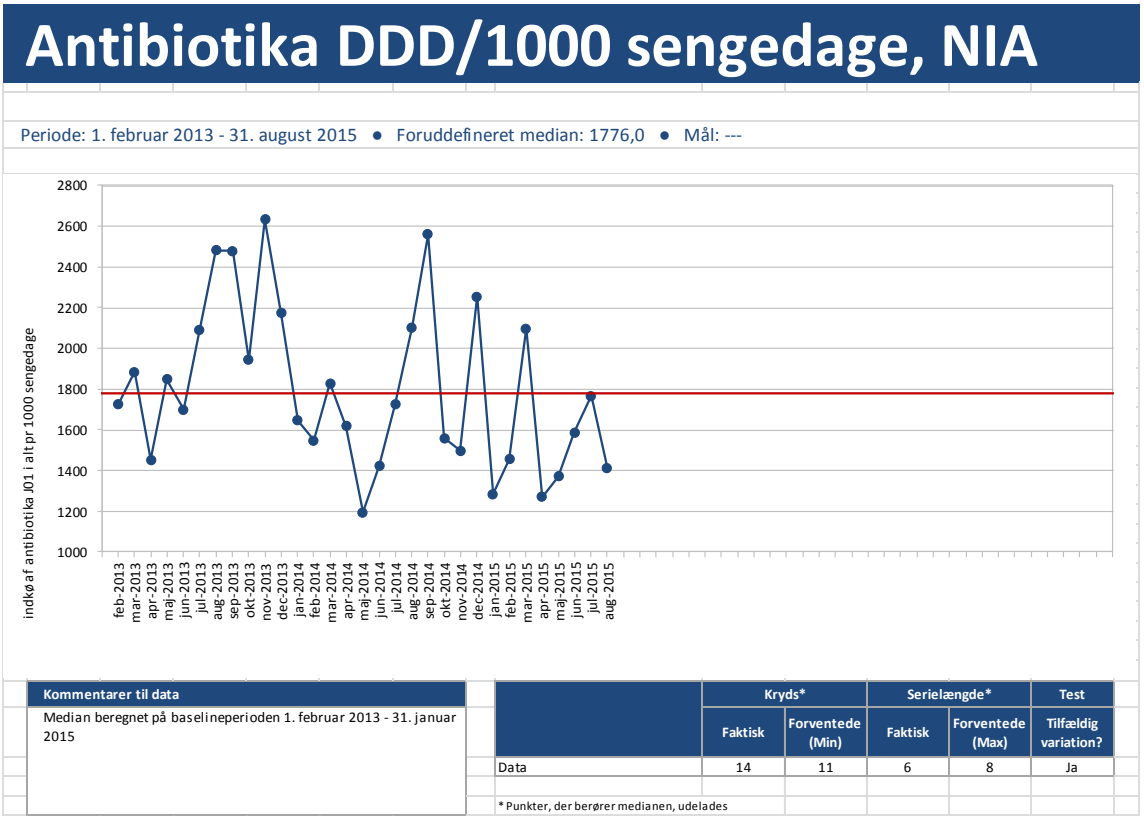



Diagram 1: viser indkøb af antibiotika i DDD pr 1000 sengedage i NIA.

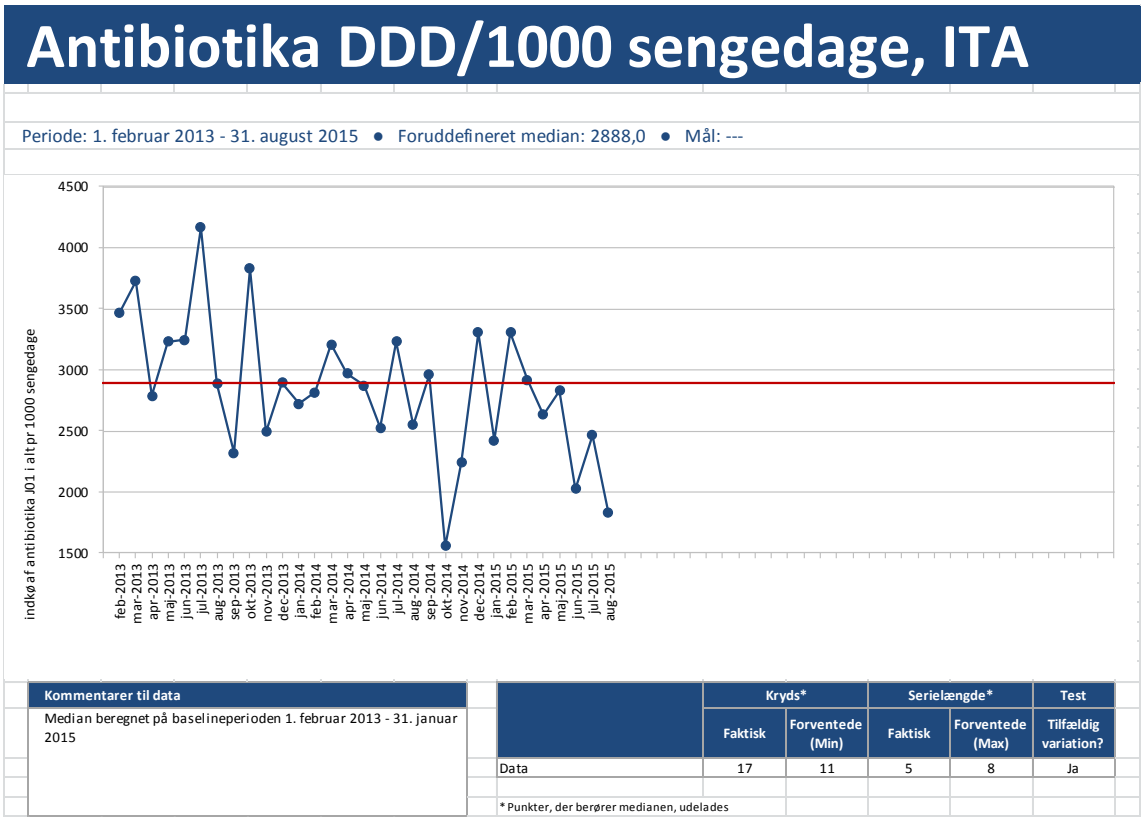



Diagram 2: viser indkøb af antibiotika i DDD pr 1000 sengedage i ITA.

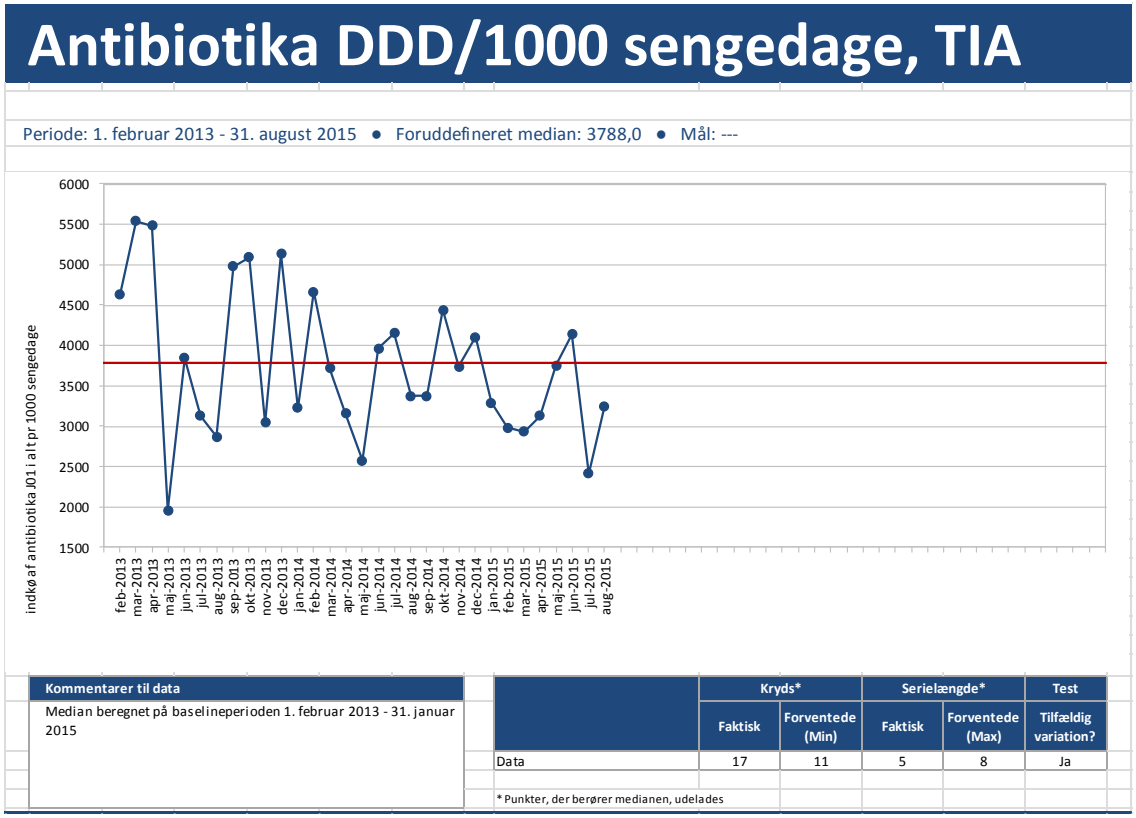



Diagram 3: viser indkøb af antibiotika i DDD pr 1000 sengedage i TIA.

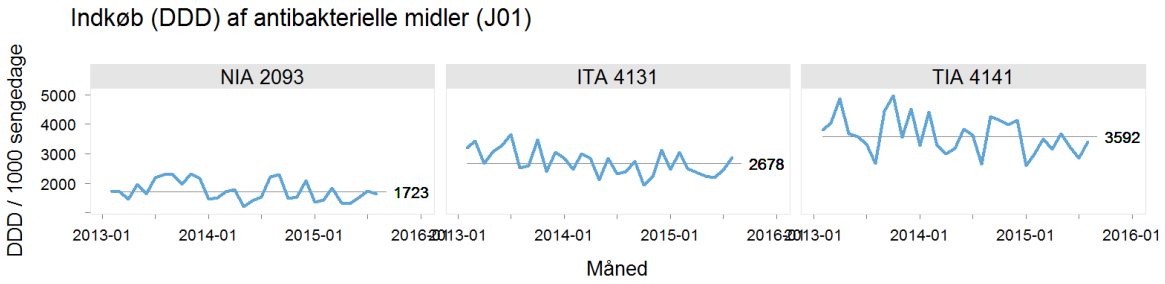



Diagram 4: Indkøb af antibiotika (DDD) totalt pr 1000 sengedage pr måned pr afsnit. Median er for hele studieperioden 1. januar 2013 – 31. august 2015.

## Antibiotikaindkøb – andel af kritiske antibiotika

De kritiske antibiotika er carbapenemer (fx meropenem), fluoroquinoloner (fx ciprofloxacin) og cefalosporiner (fx cefuroxim).

I diagram 5 ses det månedlige indkøb i DDD af de tre kritiske antibiotika pr 1000 sengedage pr afsnit. TIA har et statistisk signifikant fald i indkøbet af fluoroquinoloner, indikeret ved rød median. De øvrige viser tilfældig variation. Indkøb i DDD pr måned af antibiotika i øvrige undergrupper viser ingen variation (data ikke vist).

Diagram 6, 7 og 8 viser andelen af kritiske antibiotika i forhold til det samlede indkøb. Opgørelsen

viser, at NIA's indkøb af kritiske antibiotika er 75 % af det samlede antibiotikaindkøb, i ITA er det 60 % og i TIA er det 71 %. Der ses tilfældig variation over hele studieperioden for alle tre afsnit, dog med en faldende tendens fra juli 2014 for NIA og fra december 2014 i TIA, for igen at slutte med en stigning. Denne stigning kan for ITA forklares ved ekstraindkøb af Meropenem pga. restordre. For de øvrige afsnit er det svært at afgøre, men der ses ikke en tilsvarende stigning i indkøb af kritiske antibiotika, så stigningen kan skyldes et mindre indkøb af ikke-kritiske antibiotika.

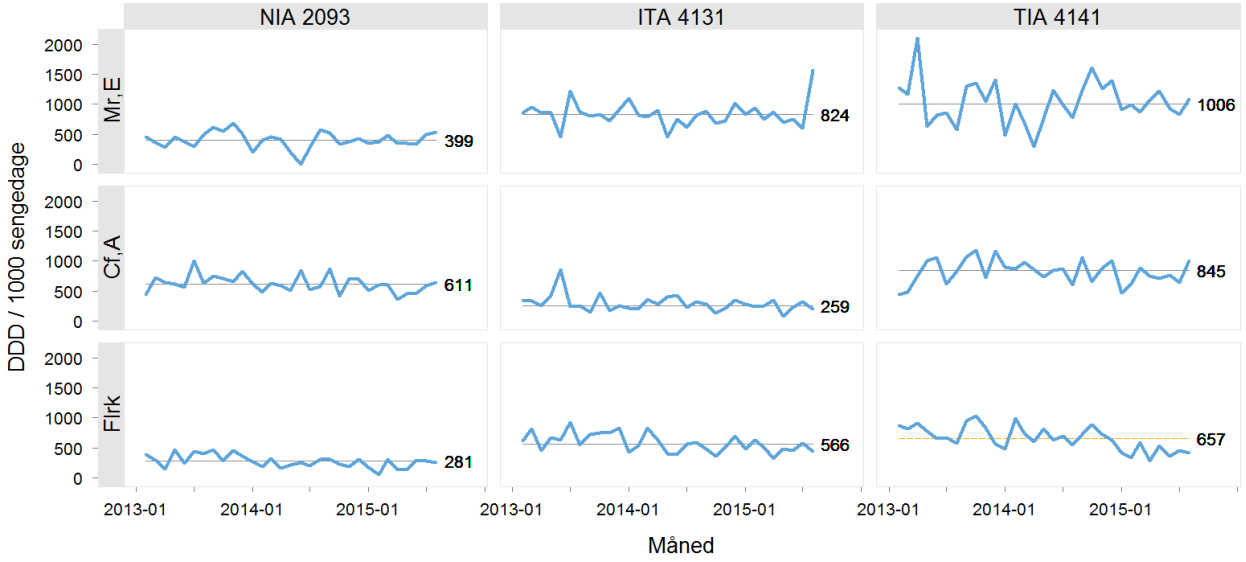



Diagram 5 viser indkøb i DDD pr 1000 sengedage pr måned af de tre kritiske antibiotika. Median er for hele studieperioden 1. januar 2013– 31. august 2015. Mr,E= Meropenem, Cf,A = Cefalosporiner og Flrk = Fluoroquinoloner i de 3 intensive afsnit.

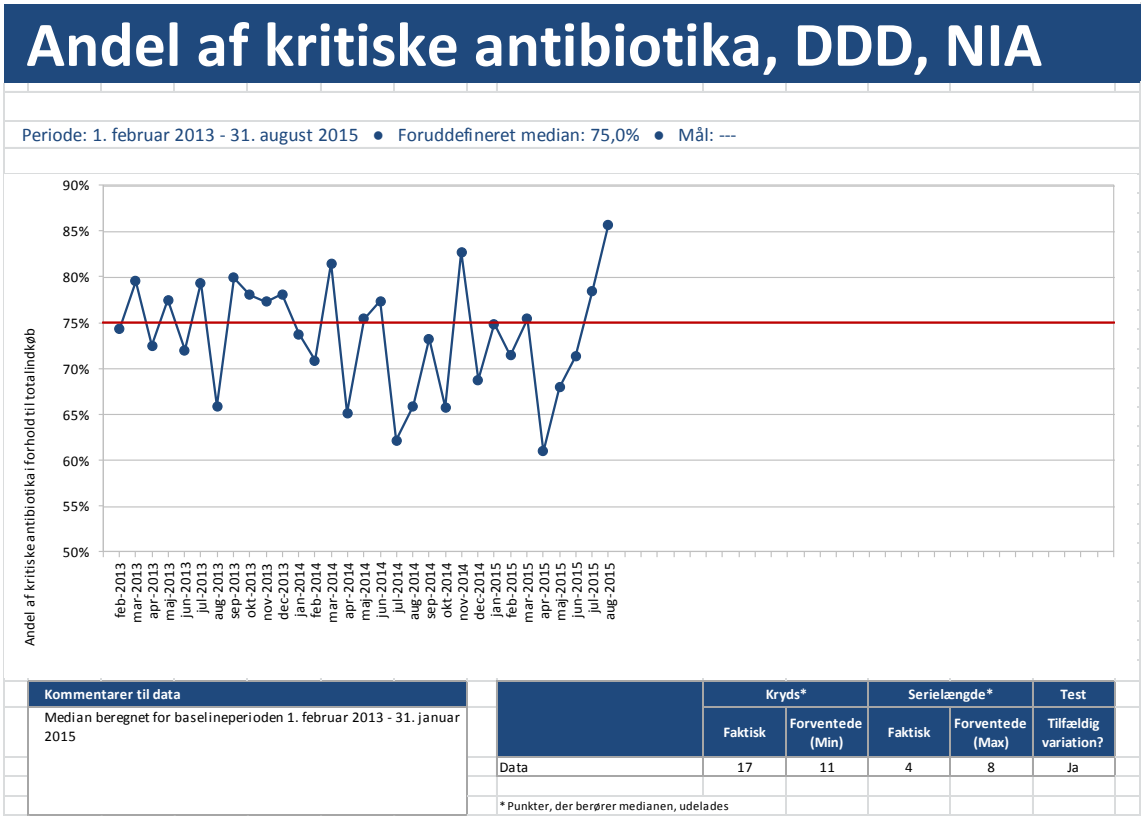



Diagram 6: Andel af indkøbte kritiske antibiotika i forhold til det totale indkøb af antibiotika (NIA).

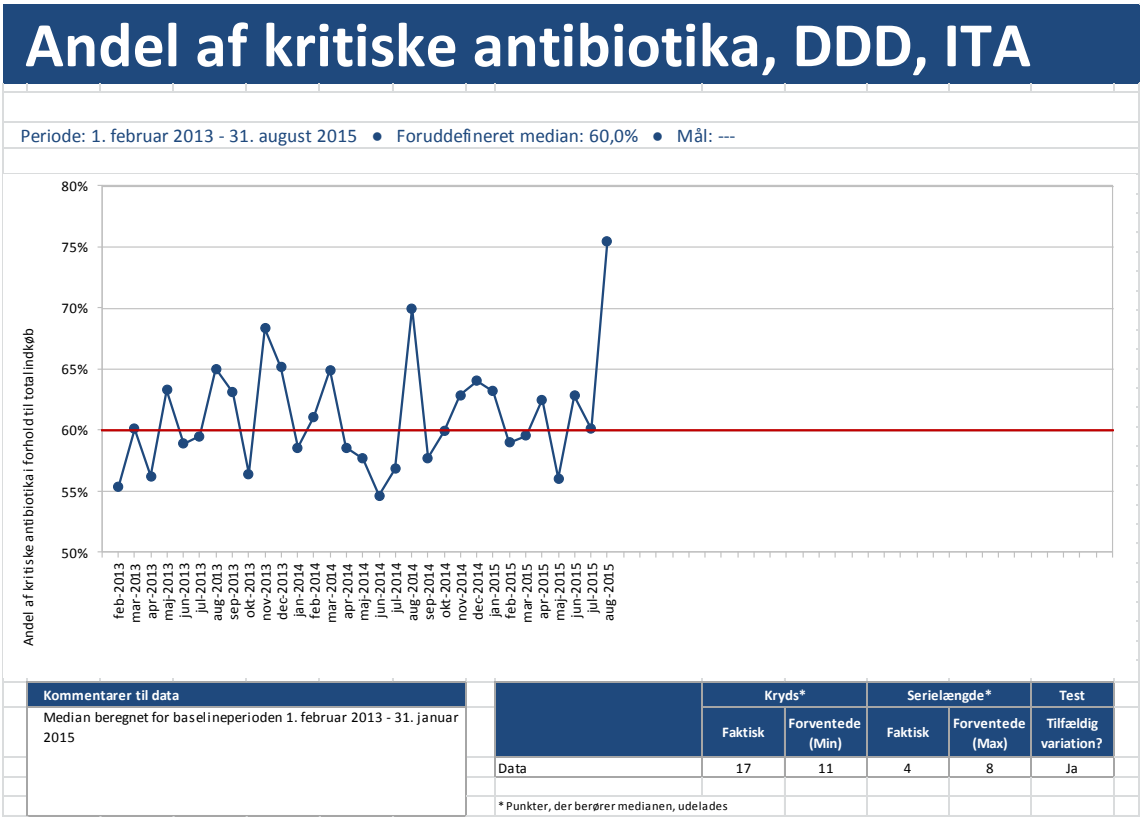
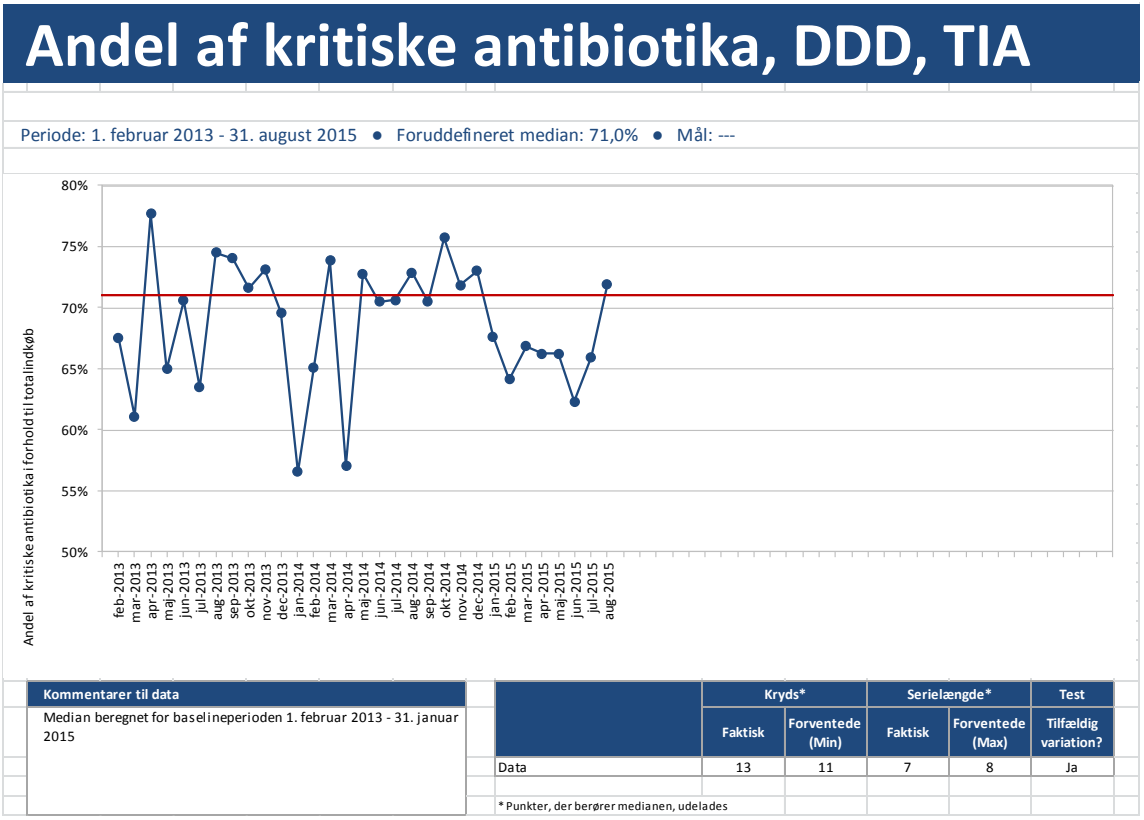



Diagram 7: Andel af indkøbte kritiske antibiotika i forhold til det totale indkøb af antibiotika (ITA).




| Kommentarer til data |
|---|
| Median beregnet for baselineperioden 1. februar 2013 - 31. januar 2015 |

| | Kryds* | | Serielængde* | | Test |
|---|---|---|---|---|---|
| | Faktisk | Forventede (Min) | Faktisk | Forventede (Max) | Tilfældig variation? |
| Data | 13 | 11 | 7 | 8 | Ja |

* Punkter, der berører medianen, udelades

Diagram 8: Andel af indkøbte kritiske antibiotika i forhold til det totale indkøb af antibiotika (TIA).

## Antimykotikaindkøb

Diagram 9, 10 og 11 viser antimykotikaindkøb i DDD pr 1000 sengedage pr afsnit. Medianen for DDD pr måned for de tre afsnit ligger på hhv. 76 for NIA, 1040 for ITA og 1120 for TIA. Opgørelsen viser at der er tilfældig variation i NIA og ITA, men i TIA er der en statistisk signifikant reduktion af antimykotikaforbrug, startende i maj 2014. Diagram 12 viser, at antimykotikaindkøbet i TIA er næsten halveret efter maj 2014 (median faldet fra 1458 til 767 DDD), hvor der ses en ny stabil proces. Det svarer til en gennemsnitlig reduktion på ca. 110.000 kr. pr måned (data ikke vist).

En samlet opgørelse over det totale antimykotikaindkøb i DDD se bilag 6

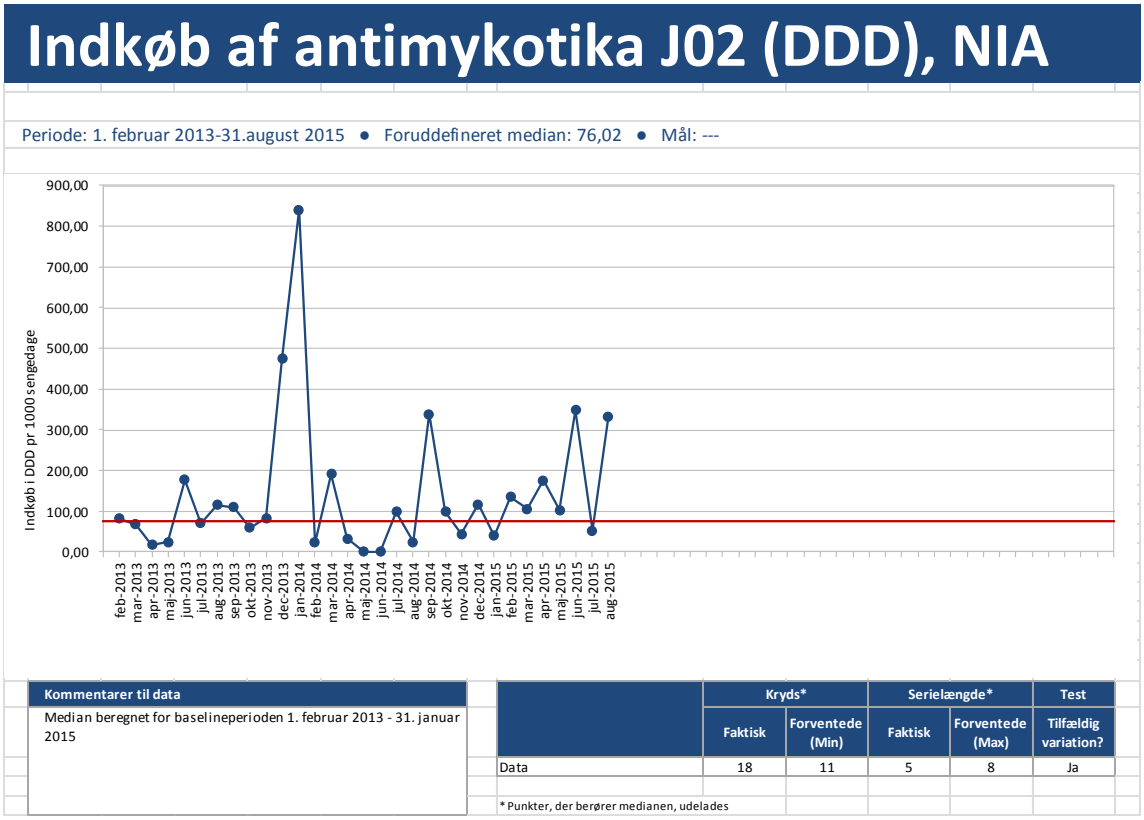



Diagram 9: Indkøb af antimykotika pr 1000 sengedage, NIA.

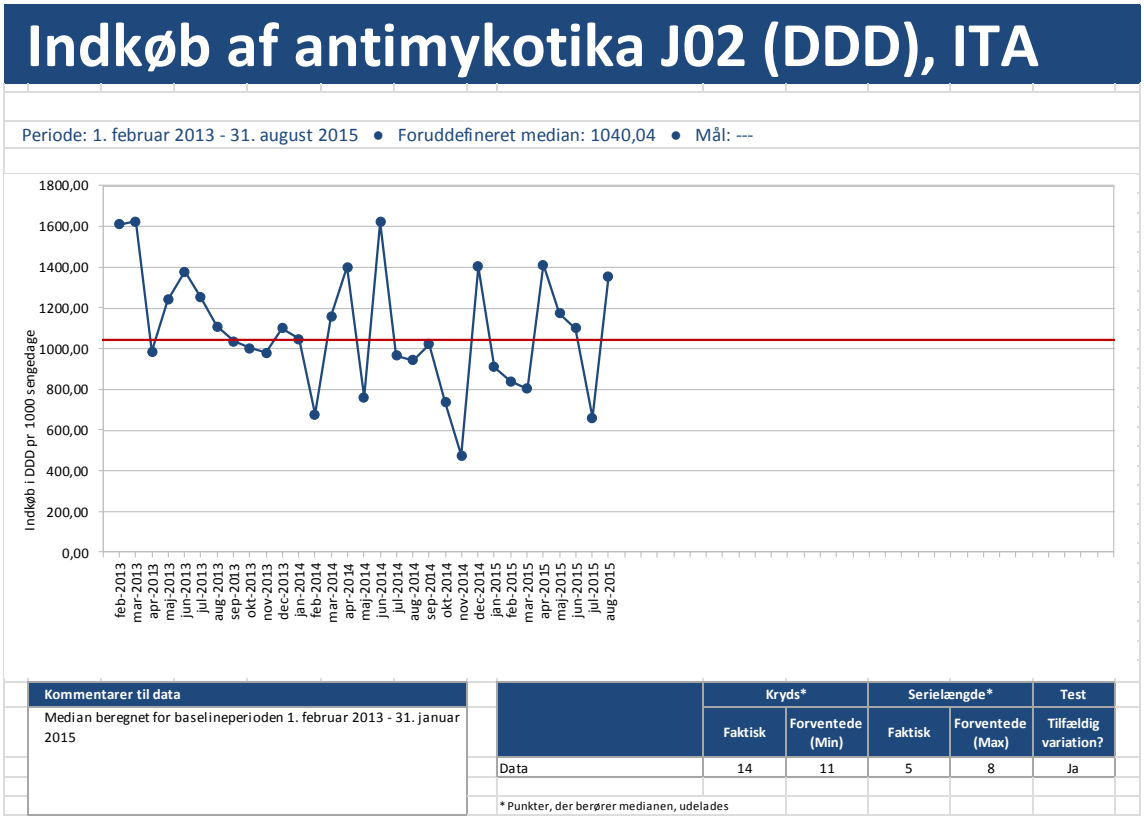



Diagram 10: Indkøb af antimykotika pr 1000 sengedage, ITA.

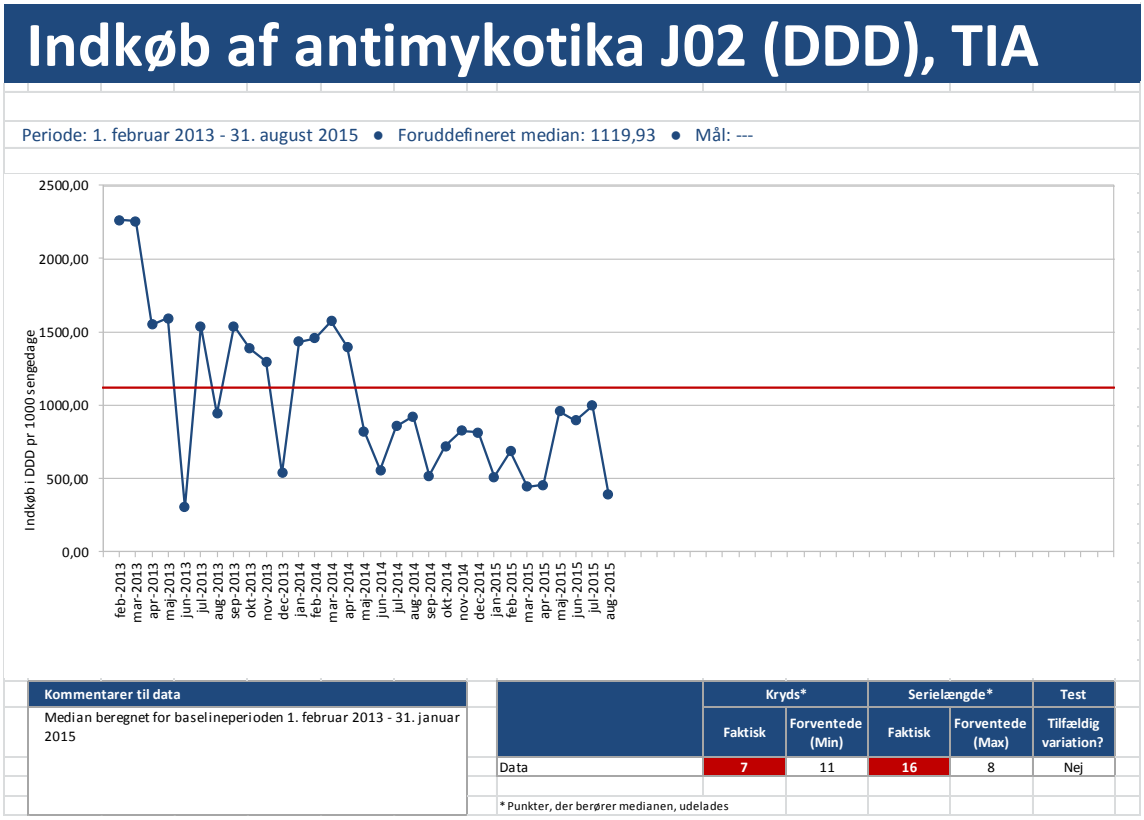



Diagram 11: Indkøb af antimykotika pr 1000 sengedage, TIA.

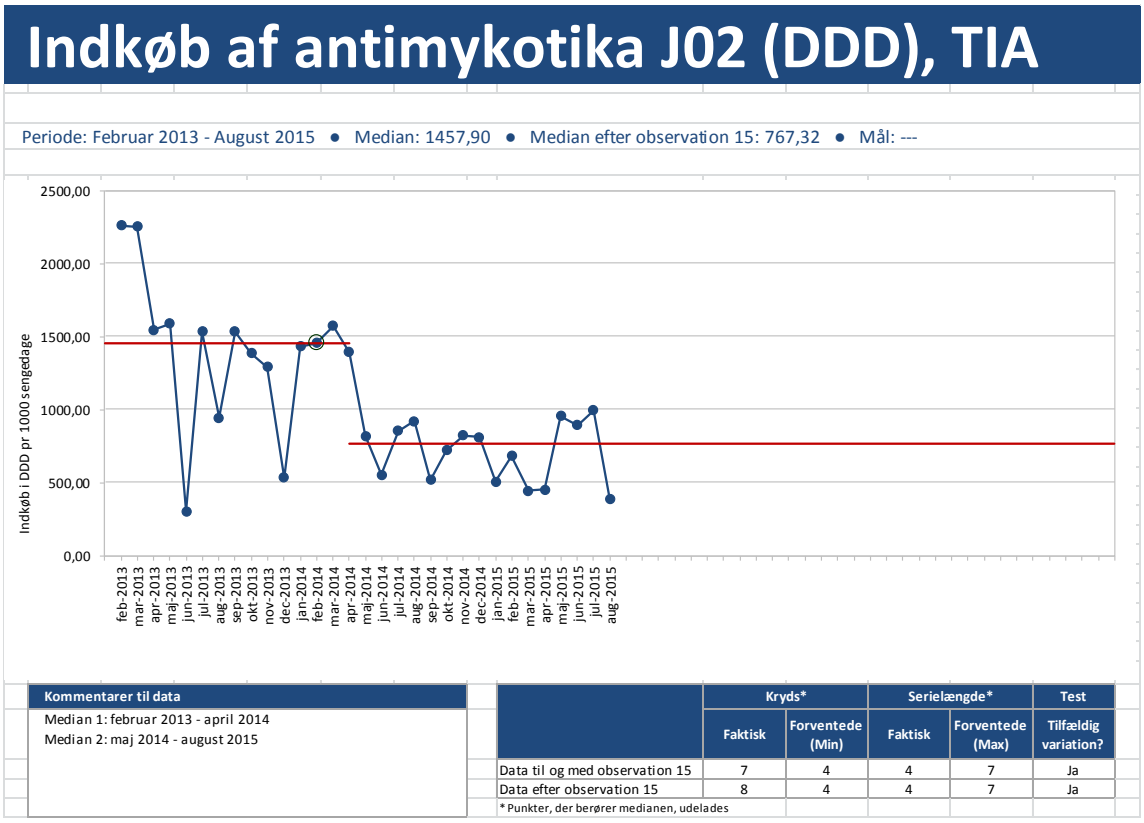



Diagram 12: Indkøb af antimykotika pr 1000 sengedage, TIA, med to medianer hhv. før og efter maj 2014

## Isolationsepisoder

En samlet opgørelse over antal isolationskrævende MO totalt og fordelt på undergrupper samt antal MO pr patient for hvert afsnit for hele undersøgelsesperioden: se skema 2.

Der er taget i alt 58.352 patientprøver i studieperioden, heraf er de 7.221 positive med én af de valgte MO (bilag 3). Ud af de 7.221prøver er i alt 2.277 ”1. prøver”, dvs. den 1. prøve hvor MO påvises hos hver patient.

Afsnittene tager mikrobiologiske prøver ved mistanke om infektion, desuden rutinescreenede ITA alle patienter to gange ugentligt indtil juni 2014. Patienterne blev screenet fra blod, trachealsekret, urin, ventrikelaspirat, fæces og evt. andre oplagte steder (fx sårpodning eller drænsekret).

Antallet af prøver pr 1000 sengedage i NIA og TIA har tilfældig variation i hele perioden. Andelen af prøver, der er positive med udvalgte MO, har også tilfældig variation med en median for baseline på hhv. 11 % og 9,5 %.

Antallet af prøver pr 1000 sengedage i ITA er faldet statistisk signifikant fra juni 2014, hvor de to ugentlige screeninger ophører. Hvis man laver median for hhv. perioden februar 2013 til maj 2014 og fra juni 2014 til august 2015 får man i begge perioder en normal variation i seriediagrammet. Andelen af prøver, der er positive med udvalgte MO, med median for hhv. perioden februar 2013 til maj 2014 og fra juni 2014 til august 2015 får man medianer på hhv. 14,1 % og 15 % og begge perioder har normal variation i seriediagrammet. Andelen af Candida species positive prøver (eksklusiv fæces) viser en meget faldende tendens med en median faldende fra ca. 8 % til ca. 4 % fra november 2014. Dette fald er sammenfaldende med det lavere antal fund af Candida species positive prøver (diagram 17) og ikke tidsmæssigt sammenfaldende med screeningsophør i ITA. Beregninger for prøver pr 1000 sengedage og positive prøvers andele ift. det totale antal prøver er ikke vist.

Da der kun er 4 positive prøver med Aspergillus, ekskluderes de fra analysen med svampe.

Samlet oversigt over antal episoder med isolationskrævende mikroorganismer og sengedage pr måned og afsnit, se bilag 5.

| Skema 2 | NIA | ITA | TIA |
|---|---|---|---|
| **Fordeling af patienter og mikroorganismer** | | | |
| Antal patientprøver i alt<br>Baseline/interventionsperiode<br>Baseline pr måned: median (range)<br>Intervention pr måned: median (range) | <br>11.055/3.895<br>453(327-597)<br>554(444-668) | <br>31.275/6.893<br>1.383(876-1.650)<br>1.049(848-1.098) | <br>16.022/3.710<br>685(510-833)<br>501 (434-677) |
| Antal positive prøver af valgte MO<br>Baseline/interventionsperiode<br>Baseline pr måned: median (range)<br>Intervention pr måned: median (range) | <br>1.194/432<br>48(25-74)<br>61(53-74) | <br>4.470/813<br>198,5(138-337)<br>114(65-160) | <br>1.557/275<br>59(138-337)<br><br>34(29-62) |
| Antal isolationskrævende MO*<br>Antal *Candida species**<br>**I alt**<br>*Kun 1. prøve pr mikroorganisme pr patient tælles med | 195<br>206<br>**401** | 395<br>952<br>**1.347** | 121<br>408<br>**529** |
| Antal patienter med 1 MO (isolationskrævende MO og *Candida species*) | 208 | 583 | 287 |
| Antal patienter med 2 MO (isolationskrævende MO og *Candida species*) | 58 | 223 | 87 |
| Antal patienter med 3 MO (isolationskrævende MO og *Candida species*) | 16 | 73 | 21 |
| Antal patienter med ≥4 MO (isolationskrævende MO og *Candida species*) | 7 | 24 | 1 |
| **Antal patienter i alt med én eller flere MO** | 289 | 903 | 396 |
| **Fordeling af mikroorganismer på art** | | | |
| ISOLATIONSKRÆVENDE MIKROORGANISMER: | | | |
| *Escherichia coli* | 39 | 58 | 12 |
| *Enterococcus faecium* | 66 | 135 | 34 |
| *Klebsiella oxytoca* | 4 | 5 | 3 |
| *Klebsiella pneumoniae* | 23 | 44 | 3 |
| *Pseudomonas aeruginosa* | 10 | 17 | 10 |
| *Stenotrophomonas maltophilia* | 43 | 86 | 41 |
| Toxinproducerende *Clostridium difficile* | 10 | 50 | 18 |
| **Ialt** | **195** | **395** | **121** |
| SVAMPE: | | | |
| *Aspergillus species* | 0 | 3 | 1 |
| *Candida albicans antal*<br>*(andel af totale antal Candida species)* | 153<br>(74 %) | 638 (67 %) | <br>287 (70 %) |

| Skema 2, fortsat | NIA | ITA | TIA |
|---|---|---|---|
| *Candida glabrata* | 32 | 175 | 69 |
| *Candida krusei* | 11 | 47 | 12 |
| *Candida species (ikke typebestemt)* | 1 | 9 | 10 |
| *Candida tropicalis* | 9 | 83 | 30 |
| ***Candida species* i alt (fundet i blod)** | **206 (3)** | **952 (30)** | **408 (10)** |

Skema 2: Oversigt over antal patienter med positive prøver for udvalgte MO fra 1. februar 2013 til 31. august 2015. Grå markering viser, hvilke grupper der er lavet subanalyse på ved fund af mere end 30 i én art af isolationskrævende mikroorganismer i studieperioden. MO betegnes isolationskrævende, hvis MO er resistent overfor minimum ét antibiotikum, nævnt under den pågældende mikroorganisme i bilag 3.

## Isolationsepisoder pr 1000 sengedage

Diagram 13, 14 og 15 viser antallet af isolationsepisoder pr 1000 sengedage pr måned for de tre intensive afsnit. Beregningen viser at antallet af isolationsepisoder pr 1000 sengedage varierer mellem 2,32-27,66 (median 13,37) for NIA (diagram 13), 11,51-42,18 (median 22,75) for ITA (diagram 14) og 0-23,62 (median 9,53) for TIA (diagram 15).

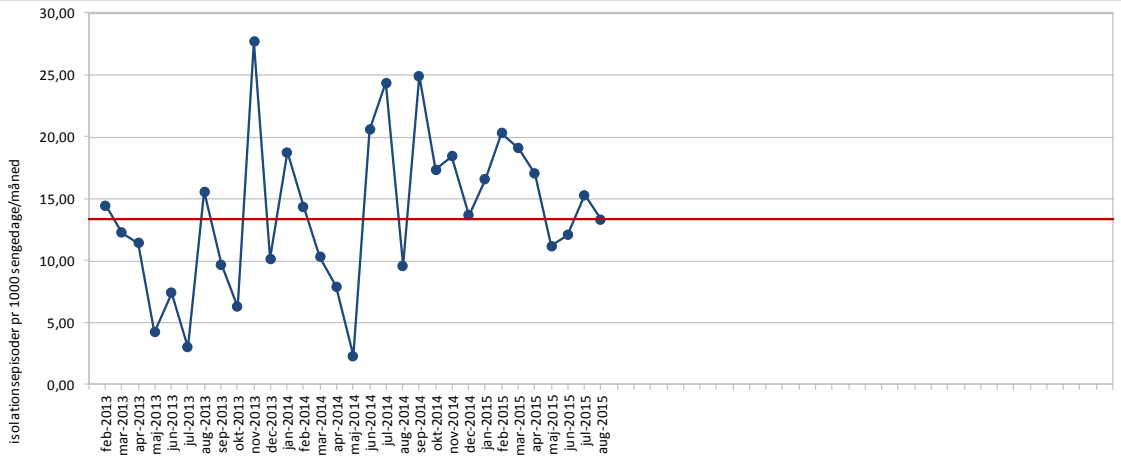
Resultatet viser at der er tilfældig variation over hele perioden for alle tre afsnit.

Der er undersøgt for ikke-tilfældig variation i undergrupper af isolationskrævende MO, hvor der er fundet mere end 30 i én art i studieperioden, markeret med grå farve i skema 2. Alle undergrupper har tilfældig variation (data ikke vist).

Det minimalt ændrede antibiotikaforbrug ses ikke som færre isolationsepisoder i afsnittene. Der har i interventionsperioden været udbrud med Vancomycinresistente *Enterococcus faecium* (VRE) i NIA (februar, marts og april) og ITA (marts og april), hvilket kunne have medvirket til flere isolationsepisoder, men disse udbrud ses ikke tydeligt i diagram 13 og 14.

# Isolationsepisoder/1000 sengedage, NIA

Periode: 1. februar 2013 - 31. august2015 ● Foruddefineret median: 13,37 ● Mål: ---




**Kommentarer til data**

Median = 13,37
Median beregnes på baselinedata fra 1. februar 13-31. januar 15
Spredning: 2,32 - 27,66
Spredning beregnes på hele perioden 1. februar 13-31. august 15

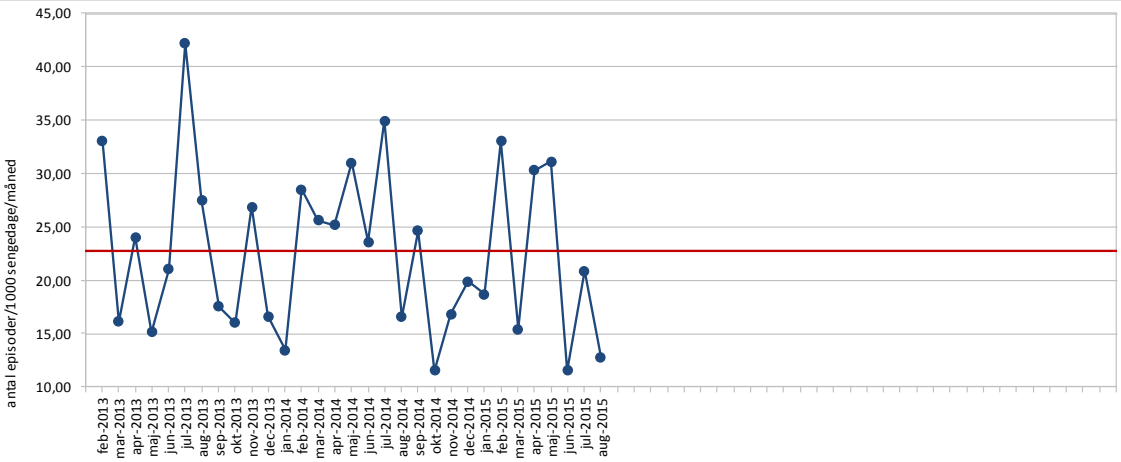
| | Kryds* | | Serielængde* | | Test |
|---|---|---|---|---|---|
| | Faktisk | Forventede (Min) | Faktisk | Forventede (Max) | Tilfældig variation? |
| Data | 13 | 11 | 8 | 8 | Ja |

* Punkter, der berører medianen, udelades

Diagram 13: Antal isolationsperioder pr 1000 sengedage pr måned i NIA.

# Isolationsepisoder/1000 sengedage, ITA

Periode: 1. februar 2013 - 31. august 2015 ● Foruddefineret median: 22,75 ● Mål: ---




**Kommentarer til data**

Median = 22,75
Median beregnes på baseline fra 1. februar 13 - 31. januar 15
Spredning = 11,51-42,18
Spredning beregnes på hele perioden 1. februar 13-31.august 15

| | Kryds* | | Serielængde* | | Test |
|---|---|---|---|---|---|
| | Faktisk | Forventede (Min) | Faktisk | Forventede (Max) | Tilfældig variation? |
| Data | 15 | 11 | 6 | 8 | Ja |

* Punkter, der berører medianen, udelades

Diagram 14: Antal isolationsperioder pr 1000 sengedage pr måned i ITA.

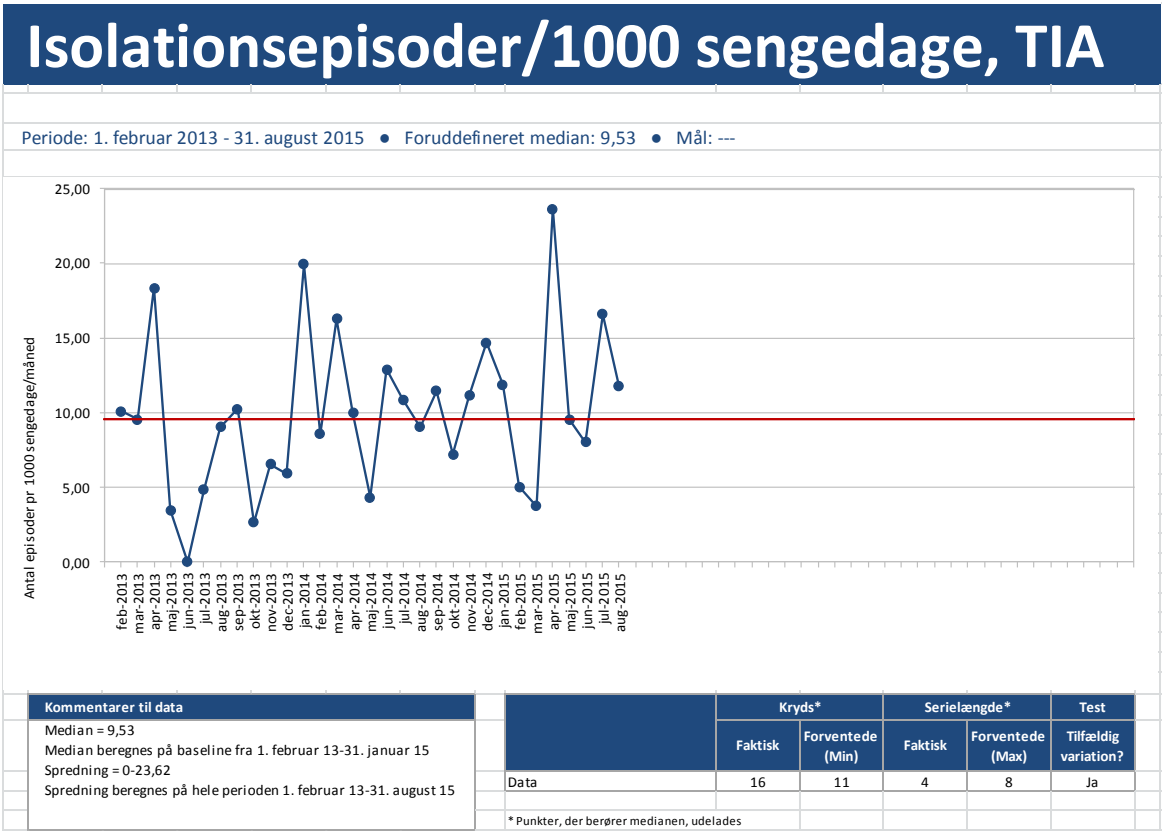



Diagram 15: Antal isolationsperioder pr 1000 sengedage pr måned i TIA.

## Episoder med Candida species pr 1000 sengedage

En samlet opgørelse over antal *Candida species* pr patient for hvert afsnit for hele undersøgelsesperioden: se skema 2. Oversigt over antal episoder med *Candida species* og sengedage pr måned og afsnit: Se bilag 5.

Diagram 16, 17 og 18 viser antallet af episoder med *Candida species* pr 1000 sengedage pr måned for de tre intensive afsnit. Medianen er 16,23 for NIA, 61,39 for ITA og 38,29 for TIA. Resultatet viser, at der er ikke-tilfældig variation i NIA, startende oktober 2014 (diagram 16) og ITA startende december 2014 (diagram 17), altså inden interventionsperioden.

TIA (diagram 18) har værdier været under medianen i de sidste 8 målinger, da det er på grænsen til at være en ikke-tilfældig variation, trækkes data på sengedage og episoder med *Candida species* i TIA for september 2015. Da data for september ligger under medianen på 38,29 findes også ikke-tilfældig variation for TIA startende i januar 2015. TIA's data for september er ikke med i øvrige beregninger i afhandlingen.

Der blev fundet hhv. 3 (NIA), 30 (ITA) og 10 (TIA) *Candida species* i blod i studieperioden. Der ses en tendens til et stigende antal dage mellem patienter med candidæmi med en median på 24 dage for ITA og 99 dage for TIA (data ikke vist). På TIA er de sidste tre af de ti episoder med

candidæmi i hhv. maj 2014, oktober 2014 og maj 2015 altså sammenfaldende med det mindre antimykotikaforbrug. På grund af det lave antal patienter med candidæmi i NIA, beregnes data ikke for NIA.

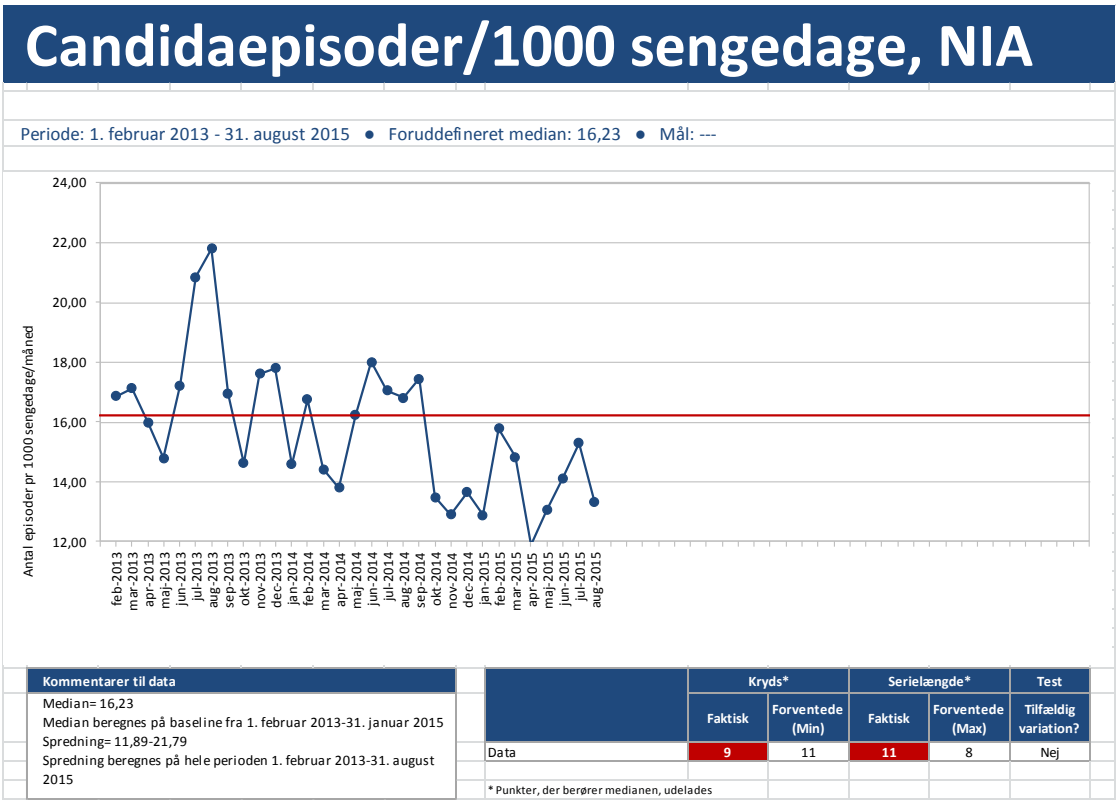



Diagram 16: Antal episoder med *Candida species* pr 1000 sengedage pr måned i NIA.

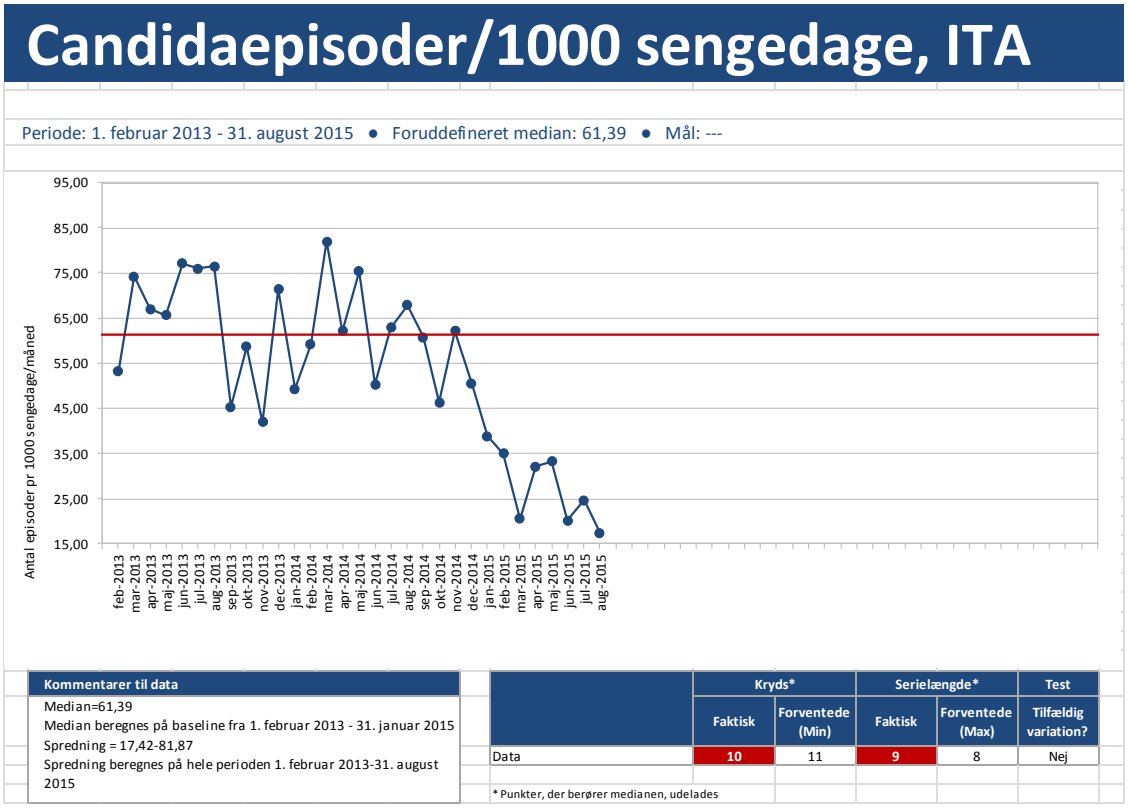



Diagram 17: Antal episoder med *Candida species* pr 1000 sengedage pr måned i ITA.

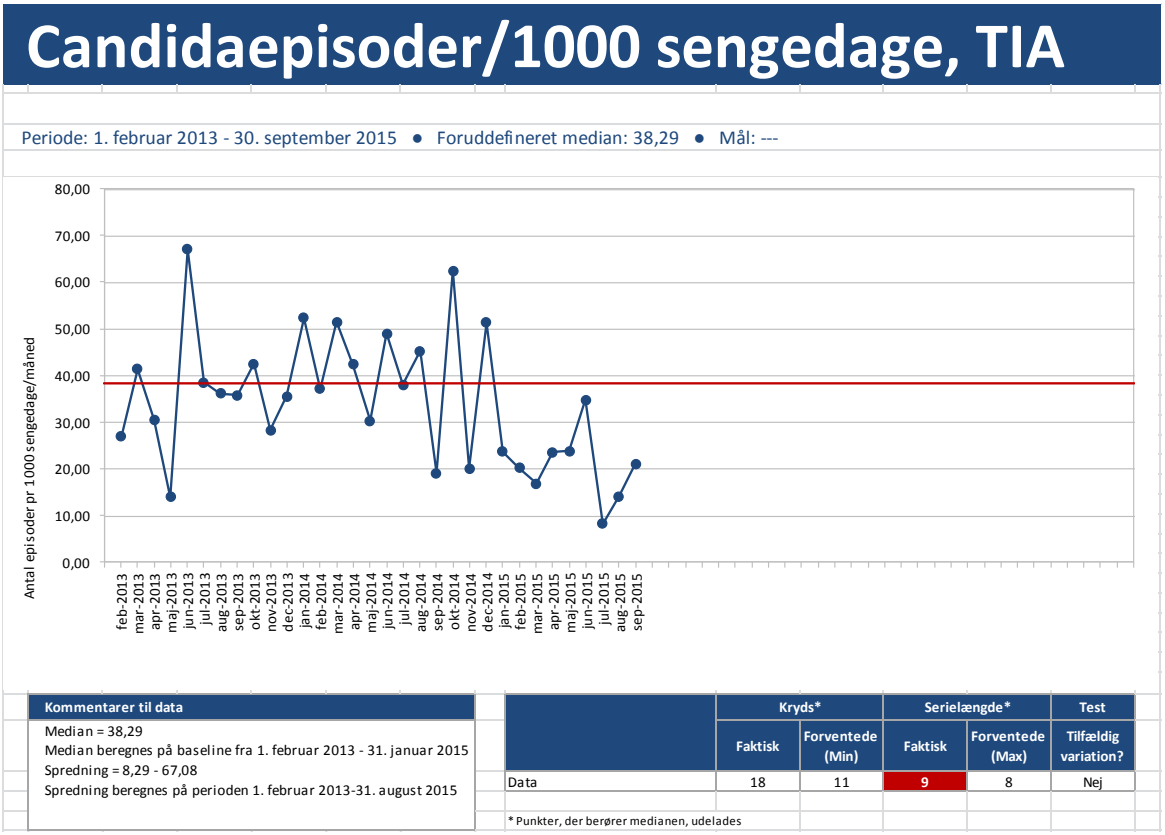



Diagram 18: Antal episoder med *Candida species* pr 1000 sengedage pr måned i TIA.

## Indlæggelseslængde

Diagram 19, 20 og 21 viser den gennemsnitlige indlæggelsestid pr måned pr afsnit. Medianen i baselineperioden er 1,85 dage for NIA, 5,32 dage for ITA og 3,11 dage for TIA. Der ses tilfældig variation for hele studieperioden.

Ved beregning af indlæggelseslængde med CIS-data fra NIA er den gennemsnitlige indlæggelseslængde 5,92 dage for hele studieperioden og indlæggelseslængden varierede fra 4,23-8,38 dage pr måned), median for baselineperioden er: 5,84, der er tilfældig variation for hele perioden i CIS-data (data ikke vist).

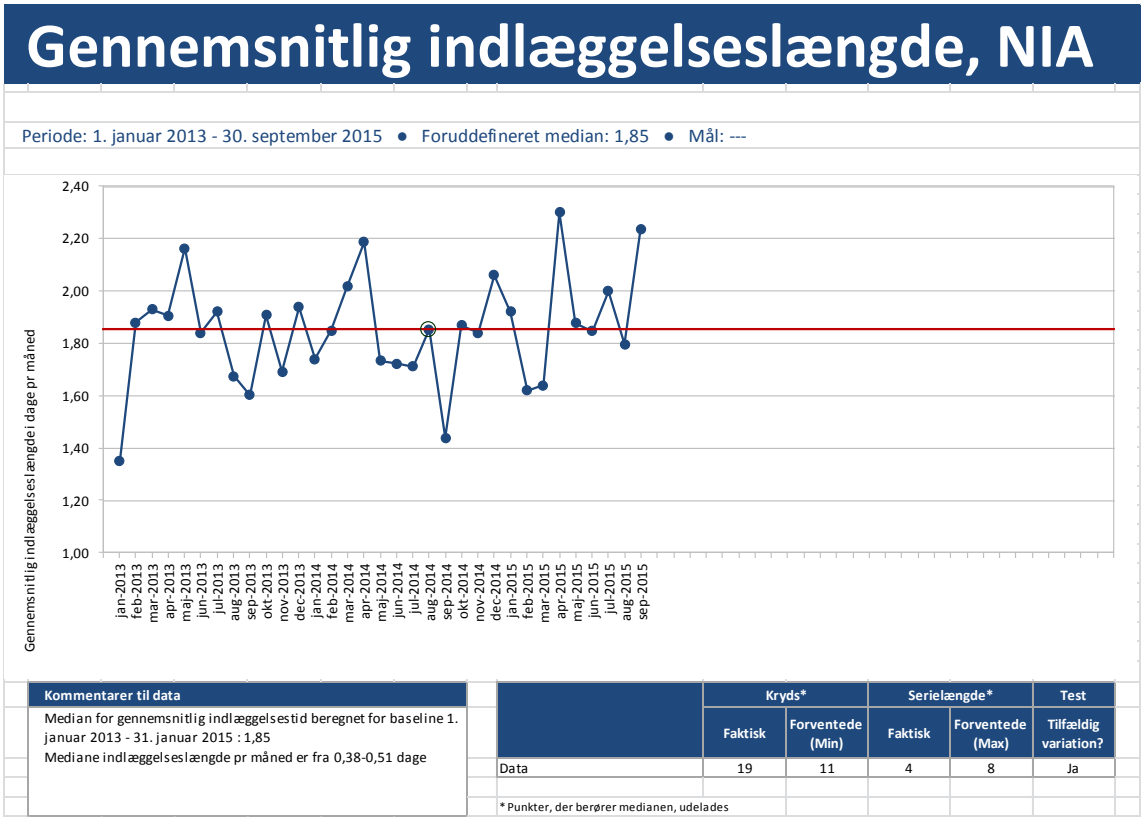



Diagram 19: Den gennemsnitlige indlæggelseslængde i dage pr måned i NIA

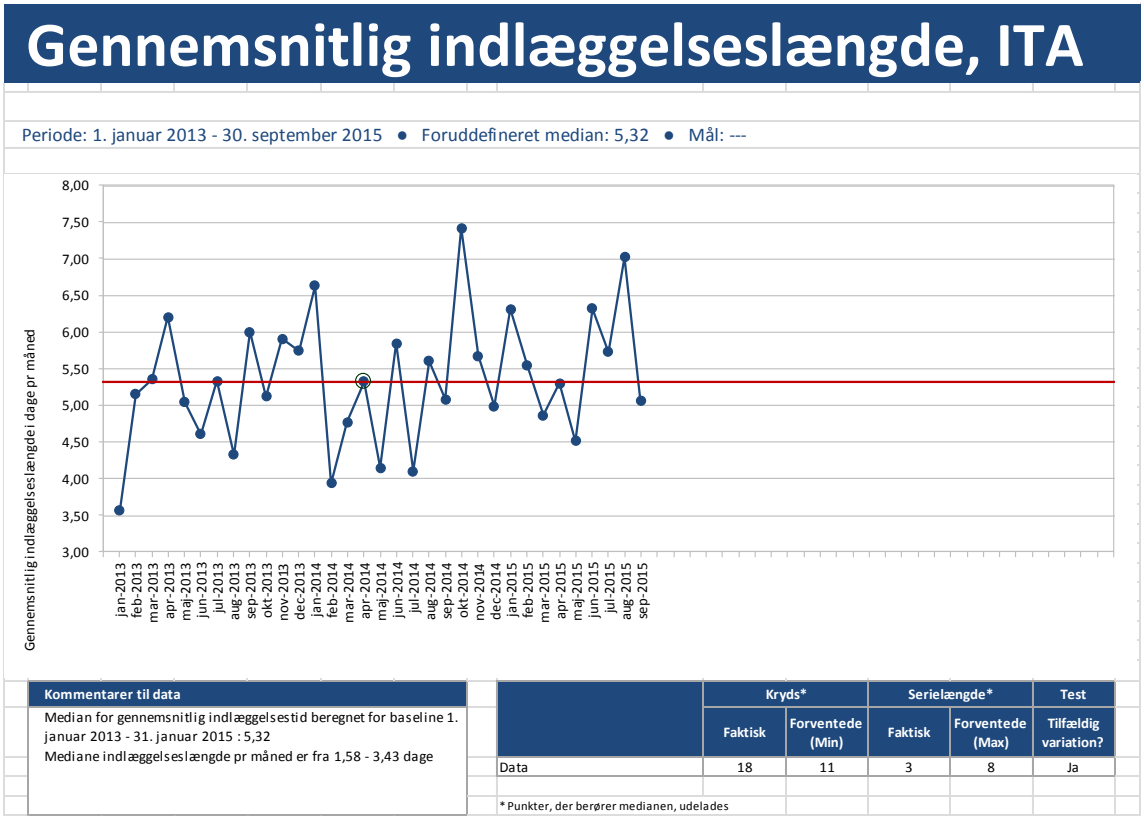



Diagram 20: Den gennemsnitlige indlæggelseslængde i dage pr måned i ITA

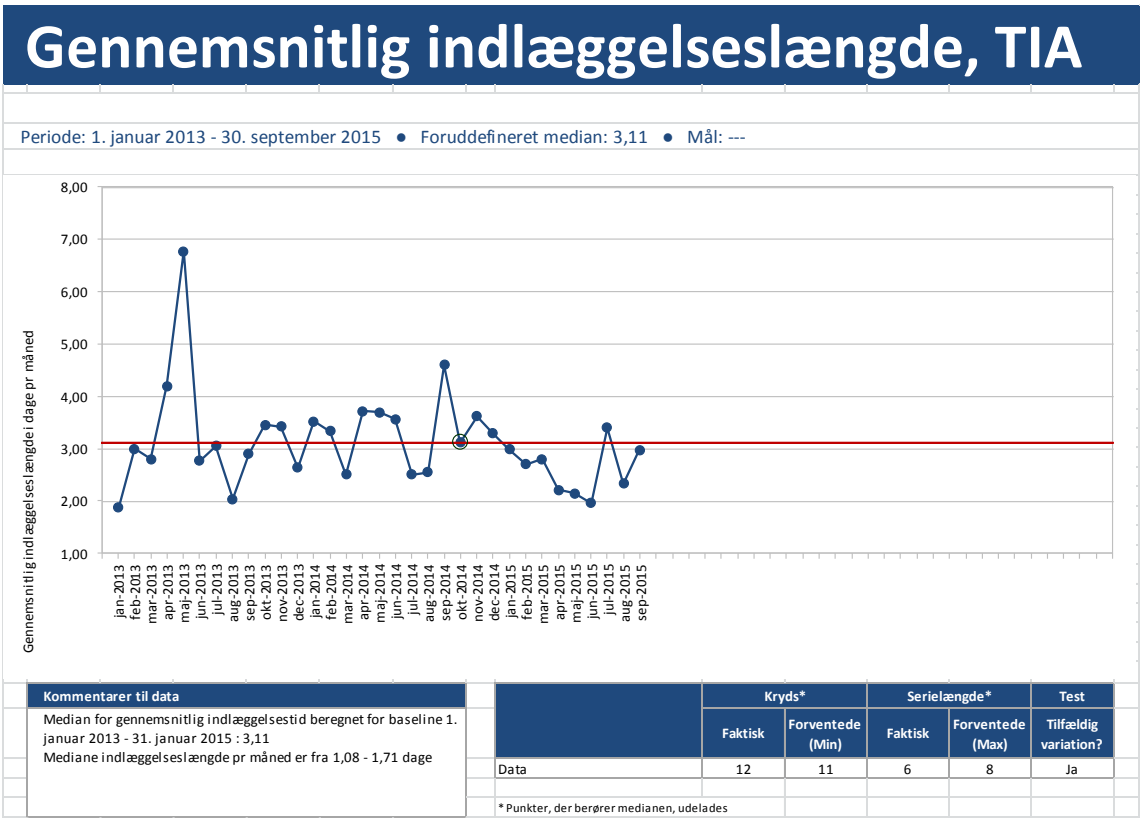



Diagram 21: Den gennemsnitlige indlæggelseslængde i dage pr måned i TIA

## Mortalitet.

Diagram 22, 23 og 24 viser antallet af patienter, der er udskrevet døde i forhold til antal udskrevne i alt pr måned pr afsnit. Medianen i baselineperioden er 3,83 % for NIA, 10,42 % for ITA og 4,76 % for TIA. Der ses tilfældig variation for hele studieperioden, men med faldende tendens for TIA i interventionsperioden.

Ved beregning af mortalitet med CIS-data fra NIA er den gennemsnitlige andel af intensivpatienter, der udskrives døde, 13,41 % for hele studieperioden, varierende fra 4,55 % til 23,61 %, median for baselineperioden er 13,40 %. Der er tilfældig variation for hele perioden (data ikke vist).

Der er altså knap ti procentpoint forskel på beregninger afhængig af om opvågningspatienterne i NIA er med eller ej.

Samlet oversigt over antal udskrivelser og antal døde ved udskrivelse pr afsnit og måned, se bilag 5.

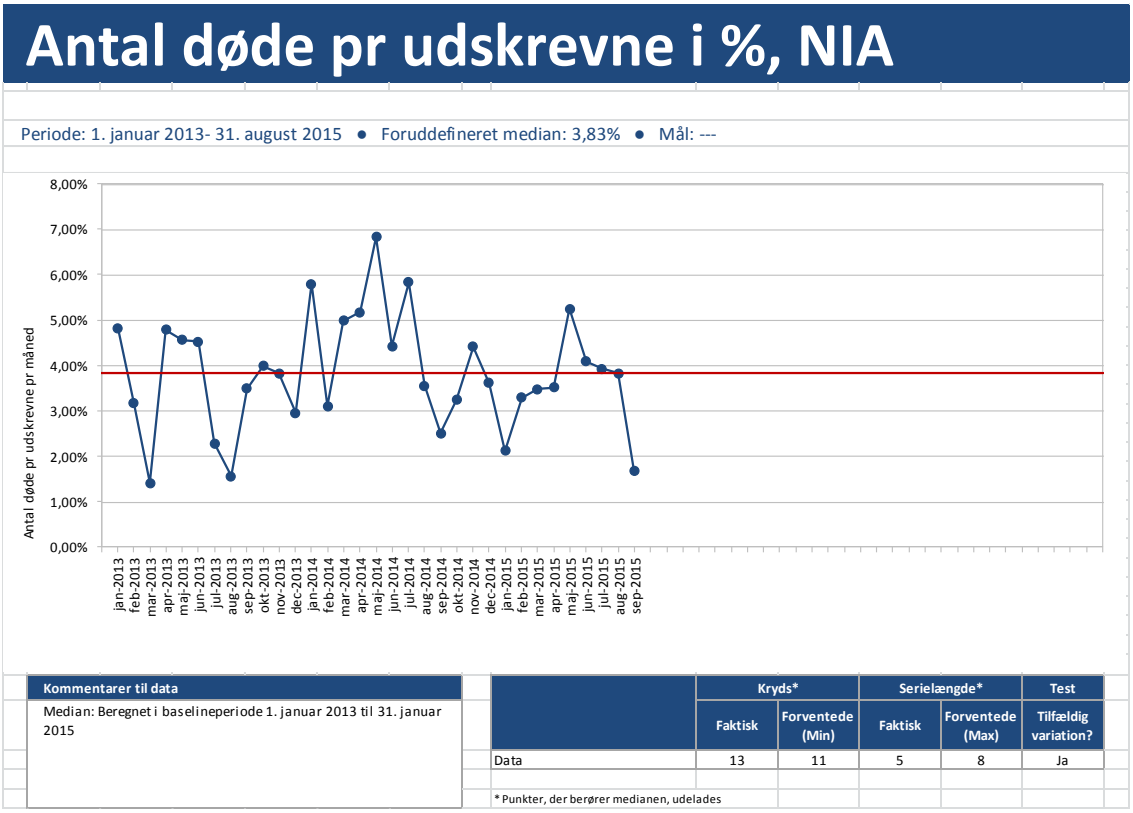



Diagram 22: Antal patienter udskrevet døde i forhold til antal udskrevne patienter i alt, NIA

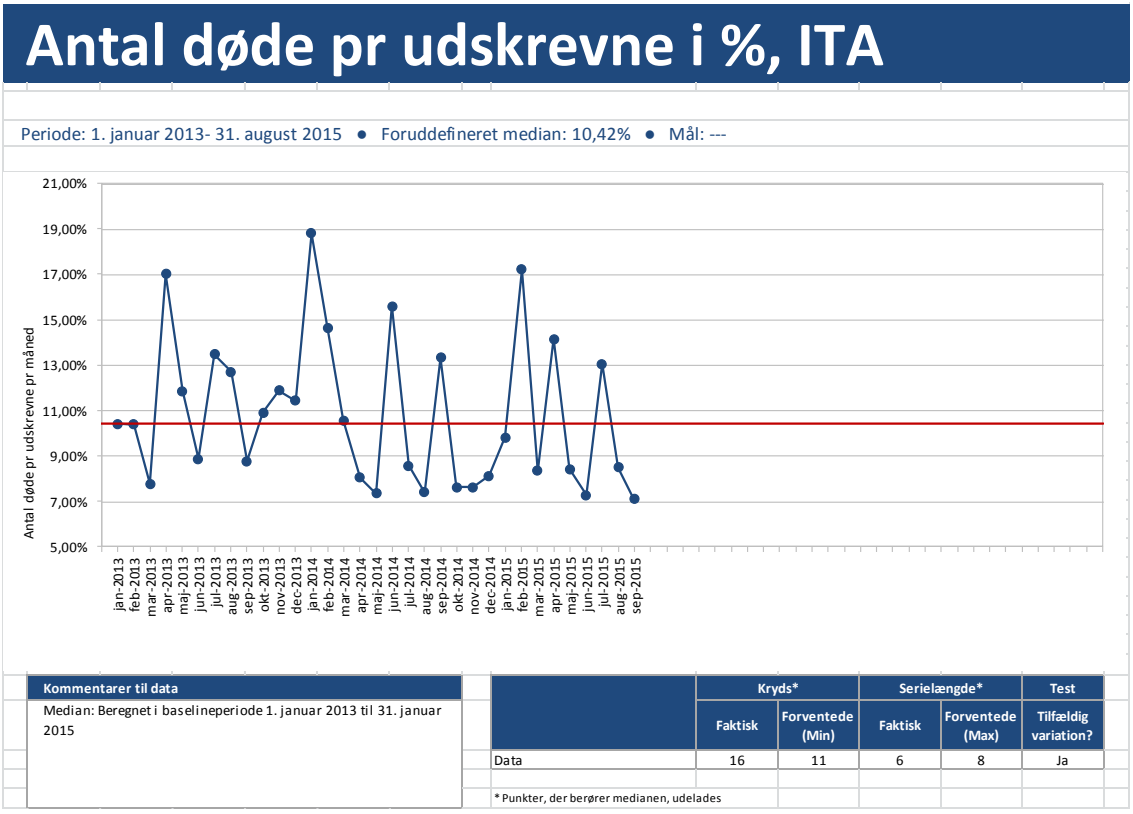



Diagram 23: Antal patienter udskrevet døde i forhold til antal udskrevne patienter i alt, ITA

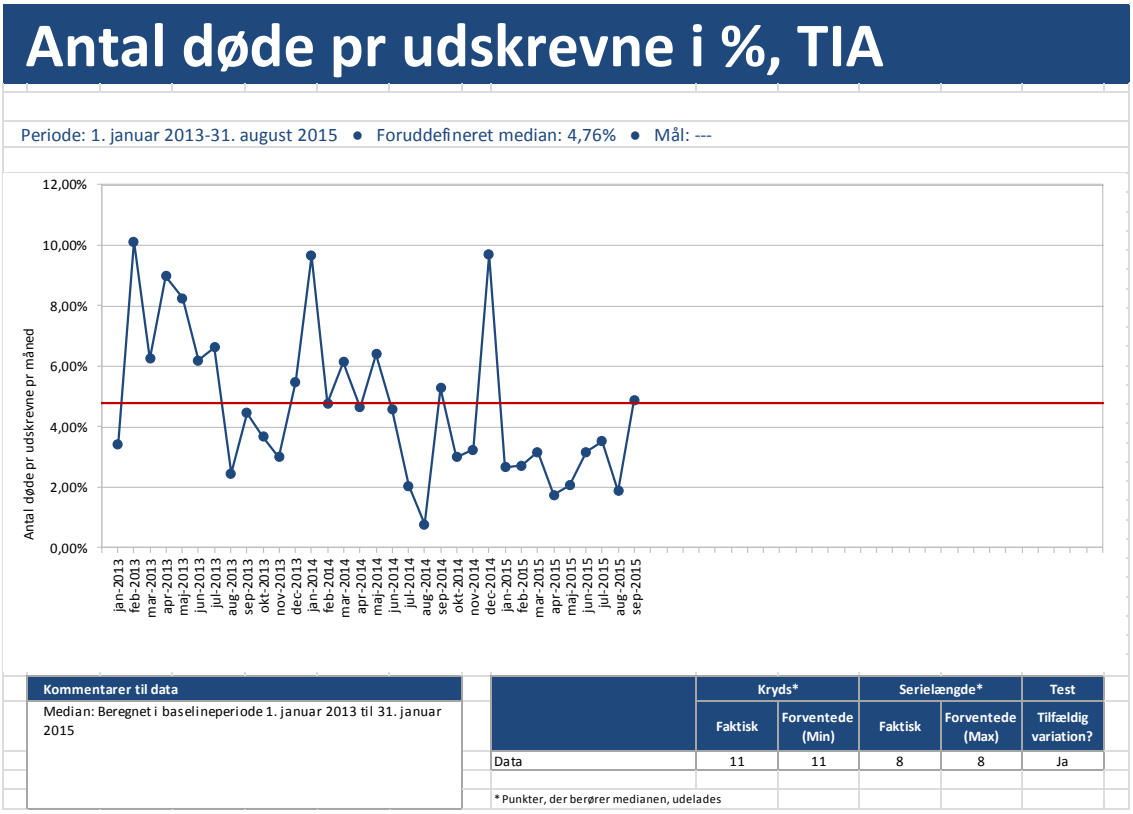



Diagram 24: Antal patienter udskrevet døde i forhold til antal udskrevne patienter i alt, TIA

## Implementeringsindsats i interventionsperioden.

Bilag 7 viser de samlede svar fra de semistrukturerede interviews samt uddrag af referater fra styregruppemøderne.

### NIA

Alle nyansatte læger er introduceret til antibiotikavejledningen og har fået udleveret kittelkort (bilag 1a). Lægerne er undervist 8 gange, der er auditeret 36 journaler og lavet 27 planlagte case gennemgange og vejledningen blev diskuteret 25-30 gange. Der har været ét møde samt fem konferencer med tilbagemelding af resultater. Auditresultater er drøftet én gang med ledelsen (august 2015), og afsnittets formelle implementeringsgruppe har afholdt 8 møder. NIA har været repræsenteret ved alle styregruppemøder, og den implementeringsansvarlige overlæge deltog tre gange. Forbedringsmodellen er ikke som planlagt anvendt kontinuert og systematisk som implementeringsredskab.

Forhold der kan have betydning for implementering: Afsnittet har ”*skruet ned for”* implementeringen i ferieperioden (juni, juli og august 2015) samt et udbrud med VRE i februar, marts og april 2015.

### ITA

Alle nyansatte læger er introduceret til antibiotikavejledningen og har fået udleveret kittelkort. Lægerne er undervist 2 gange og har som eneste afsnit undervist sygeplejepersonale to gange. Der er auditeret 70 journaler uden tilbagemelding af resultat og ingen planlagte case gennemgange. Vejledningen blev diskuteret 10-15 gange. Auditresultater er drøftet én gang (juli 2015) med ledelsen. Der er ingen formel implementeringsgruppe, men der er afholdt fire møder i afsnittets antibiotikagruppe. Den implementeringsansvarlige overlæge deltog i styregruppemøderne tre gange.

Forhold der kan have betydning for implementering: Kvalitetsorganisation i ITA blev omorganiseret fra maj 2015, antibiotikavejledning blev nedprioriteret mens omorganiseringen foregik, samt overlægens fravær i marts. ITA havde udbrud med VRE i marts og april 2015, dette er ikke nævnt af overlæge under interviewene som en betydende faktor.

### TIA

Alle nyansatte læger er introduceret til antibiotikavejledningen og har fået udleveret kittelkort. Der blev lavet ti journalaudits som udgangspunkt for ti case gennemgange på ti konferencer, hvor vejledningen også blev diskuteret. Der har været tre tilbagemeldinger pr mail. Der har ikke været en formel implementeringsgruppe, men styregruppemedlemmet drøftet antibiotikavejledning/implementering med afsnittets teamleder tre gange og har drøftet

auditresultater én gang (juni 2015) med ledelsen. Den implementeringsansvarlige afdelingslæge deltog én gang i styregruppemøderne.
Forhold der kan have betydning for implementering: De lokale retningslinjer blev tilrettet efter 1. februar 2015, så de stemte overens med den nye antibiotikavejledning inden implementering i afsnittet startes. Afdelingslægen fra styregruppen var på barsel i april 2015.

# Diskussion

## Overordnede resultater

Hovedformålet med implementering af en antibiotikavejledning var at reducere antibiotikaforbruget og herunder de kritiske antibiotika målt på indkøbsdata på de tre intensive afsnit på Rigshospitalet. Dette mål blev ikke opnået med statistisk signifikant sikkerhed, undtaget i TIA hvor der ses en statistisk signifikant reduktion i forbruget af fluoroquinoloner begyndende i december 2014 (diagram 5). Der er tilfældig variation i totalindkøb, om end der ses en svag tendens mod et mindre forbrug i alle tre afsnit vurderet på forskellen i medianen for baseline perioden sammenlignet med hele perioden og særligt faldende andel af de kritiske antibiotika i TIA. Undersøgelsen viste et statistisk signifikant fald i antallet af episoder med *Candida species* i alle tre afsnit. Da fremvækst af *Candida species* kan være en følge af antibiotikabehandling, kan der være en sammenhæng mellem den tidsmæssigt sammenfaldende tendens til et lavere antibiotikaforbrug (reduktion på 3-7 % af den mediane værdi) og antallet af episoder med *Candida species.* Indkøb af antimykotika er kun statistisk signifikant reduceret i TIA, der har formået næsten at halvere den mediane værdi efter maj 2014, og der er tidsmæssig sammenhæng med reduktionen af antallet af Candida species tilfældene. Målt på patienter med candidæmi ses også en tendens til flere dage mellem hver ny patient i ITA og TIA. Der er ikke lavet opgørelse på NIA, der kun havde tre tilfælde af candidæmi i hele studieperioden. Det er ikke undersøgt, om patienterne kan have haft candidæmi allerede ved indlæggelsen.
Overordnet set har implementeringen været præget af manglende målsætning og ledelsesopbakning. Implementering vha. Forbedringsmodellen blev ikke anvendt, som det var planlagt i NIA. Graden af planlagt implementeringsindsats afspejler sig ikke i resultaterne, da TIA har de fleste statistisk signifikante ændringer i udfaldsvariable (forbrug af fluoroquinoloner og antimykotika samt episoder med *Candida species*).

## Antibiotika-/antimykotikaforbrug

Der ses et lille fald (NIA på 3 %, ITA 7,3 % og TIA 5,2 % ift. baseline) i den mediane værdi for det totale indkøb af antibiotika (DDD) i alle tre afsnit, når man sammenligner medianen for baseline og for hele studieperioden (diagram 1, 2, 3 og 4). For NIA og ITA er de sidste fem målinger under medianen og for TIA er det 7 målinger, hvorefter målingen igen krydser medianen. Det tyder på, at der er en trend mod et lavere forbrug, som ikke viser sig som ikke-tilfældig variation i seriediagrammet muligvis på grund af den relativt korte interventionsperiode. I TIA er der en tendens mod en lavere andel af kritiske antibiotika, som dog ikke er statistisk signifikant. For NIA og ITA ses denne tendens ikke. Som tidligere nævnt kan opvågningspatienter ikke skelnes fra intensivpatienter i NIA og TIA. Styregruppens implementeringsansvarlige læger fra NIA og TIA anslår, at hhv. 5 % og 50 % af antibiotika-forbruget anvendes til opvågningspatienter til perioperativ profylakse, der ikke er omfattet af antibiotikavejledningen. Dette betyder at eventuelle variationer i antibiotikaforbrug bliver vanskeligere at detektere på disse afsnit, særlig i TIA.

Den forholdsvis lille reduktion af antibiotikaindkøb i NIA kan skyldes et meget lavt indkøb af antibiotika i DDD for antibiotika, måske pga. et allerede mere restriktivt forbrug, der derved gør det sværere ved at reducere indkøbsmængden, men også ”fortynding” af data med opvågningspatienter. I august 2015 køber ITA en større mængde Meropenem, ifølge ITA-overlæge i styregruppen pga. den varslede restordre. Dette indkøb afspejler sig i hhv. diagram 5 og 7.

For de øvrige afsnit er det svært at afgøre hvad stigningen i andelen af kritiske antibiotika skyldes i de sidste 2 måneder af interventionsperioden. Umiddelbart ser det ikke ud som om der er indkøbt ekstra Meropenem, og der ses ikke en stigning i indkøb af øvrige kritiske antibiotika. Stigningen kan skyldes et mindre indkøb af ikke-kritiske antibiotika.

Antibiotikavejledningen for de intensive afsnit var over to år undervejs, og endelig godkendt af Rigshospitalets lægemiddelkomité i november 2014. I det arbejde deltog bl.a. styregruppens implementeringsansvarlige læger. Diskussioner blandt læger i afsnittene om antibiotikavejledningens indhold under denne proces kan have ændret antibiotikaforbruget langsomt over tid og allerede påvirket antibiotikaordinationer tidligere end den officielle implementeringsdato (Hawthorne-effekten).

Rigshospitalet offentliggjorde i november 2014 i personalebladet ”IndenRigs”, at de tre afsnit havde reduceret antibiotikaindkøbet fra 2012/13 til 2013/14. For ITA var faldet på 13 % og statistisk signifikant. I artiklen stod, at det skyldtes den nye vejledning. Dette til trods for at den endnu ikke var implementeret. Artiklen blev omtalt offentligt flere steder bl.a. i Dagens Medicin[33].

## Isolationsepisoder

Det minimalt ændrede antibiotikaforbrug har ikke haft statistisk signifikant effekt på isolationsepisoder i afsnittene. Faldet i antibiotikatrykket er sikkert ikke stort nok og interventionsperioden på syv måneder kan være for kort til at se en ændring i isolationskrævende MO, da der er en forsinkelse mellem reduktion af antibiotika og resistensudvikling på nogle måneder[16].

I NIA og ITA har der i foråret 2015 været udbrud med VRE, hvilket burde have medført flere isolationsepisoder, dette fremgår dog ikke tydeligt at seriediagram 13 og 14. En øget forekomst af VRE i interventionsperioden pga. manglende overholdelse af de hygiejniske forholdsregler vil kunne lede til en underestimering af effekten af interventionen. Trods screening af patienter for VRE pga. udbruddet i NIA og ITA i foråret 2015 ses ikke en stigning i antallet af prøver pr 1000 sengedage pr måned. Data ikke vist.

## Episoder med fund af Candida species

Der er i alle tre afsnit signifikant færre episoder med fund af *Candida species* hos patienter startende i oktober 2014 for NIA, december 2014 for ITA og januar 2015 for TIA. Dette falder tidsmæssigt sammen med en tendens til et mindre indkøb af antibiotika, men er ikke sammenfaldende med det statistisk signifikante fald i forbruget af antimykotika i TIA. Dette forbrug falder 8 måneder før faldet i antallet af *Candida species*, og samtidig med at antallet af dage mellem fund af patienter med candidæmi øges, kun tre af de ti candidæmier observeres efter maj 2014. Der ses tilsvarende et stigende antal dage mellem candidæmi i ITA, som dog ikke afspejler sig i ITA's forbrug af antimykotika, hvilket måske skyldes at størstedelen anvendes som profylakse eller empirisk behandling i afsnittet.

Fundet af et svagt faldende antibiotikaindkøb og et samtidigt statistisk signifikant fald af *Candida species* episoder i alle tre afsnit kan indikere, at *Candida species* er en mere følsom og en tidlig markør for antibiotikabehandling end de øvrige undersøgte MO, da antibiotikabehandling giver plads til *Candida species* vækst umiddelbart, mens udvikling af resistens foregår med en tidsmæssig forsinkelse.

Det blev undersøgt om det faldende antal fund med *Candida species* kunne tilskrives et faldende antal prøver. I NIA og TIA var antallet af prøver taget pr 1.000 sengedage pr måned og andelen af positive prøver for udvalgte MO i forhold til alle prøver pr måned stabilt, så det faldende antal fund af *Candida species* kan ikke forklares ud fra antallet af prøver. I ITA viser andelen af *Candida species* positive prøver (eksklusiv fæces) i forhold til alle prøver pr 1.000 sengedage pr måned en

meget faldende tendens (halvering af den mediane værdi) fra november 2014. Dette fald er ikke tidsmæssigt sammenfaldende med screeningsophøret i juni 2014 i ITA, hvorfor faldet ikke tilskrives det faldende prøveantal efter ophør med screening.

Det var overraskende at finde et statistisk signifikant fald i antallet af *Candida species* i alle afsnit. CDC har udgivet en guideline vedrørende centrale elementer i AS[17]. Overvågning af Candida species indgår ikke som en anbefalet indikator i denne guideline. Et ekspertpanel har diskuteret kvalitetsmål for AS[34]. Her blev syv patogene MOs egnethed til at indgå som indikator i AS vurderet. *Candida species* fik 10 % i "strong agreement" hvor de øvrige MO scorede over 80 %. *Candida species* kan altså være en overset indikator for ændret antibiotikaforbrug i AS. Ændringen i antallet af *Candida species* kan også skyldes et ændret mønster i antibiotikaforbrug eller en ændret patientpopulation. Da denne afhandling følger data under implementering af evidensbaseret viden i et kvalitetsudviklingsprojekt (mindre antibiotika medfører mindre resistens), kan det ikke bruges til at erkende ny viden (påvise kausalitet mellem antibiotika og *Candida species*). Der er ikke fundet litteratur ved søgning i PubMed og Google Scholar, der undersøger dose-respons sammenhæng mellem antibiotika og *Candida species* kolonisation/infektion, men det er fundet at antibiotika, herunder de bredspektrede antibiotika samt behandlingslængde og antallet af antibiotika alle er risikofaktorer:

Smits et al[35] viste at patienter, der fik antibiotika under indlæggelse, havde en markant højere forekomst af *Candida species* positive prøver på femte dag ift. indlæggelsesdagen, hvis de fik antibiotika, og højere forekomst hvis de fik tetracyklin ift. penicillin. Pittet et al[36] fandt at kritisk syge kirurgiske patienters risikofaktorer for at udvikle infektion med *Candida species* var behandlingslængde med antibiotika, og graden af kolonisation med *Candida species*. Kun koloniserede patienter udviklede en infektion, og de svært koloniserede (højt Candida kolonisations index) havde den største risiko. Charles et al's[37] studie med kritisk syge medicinske patienter finder at bredspektrede antibiotika var højsignifikant associeret med *Candida species* kolonisation. Bross et al[38] finder. at $\geq$ 2 antibiotika er risikofaktor for candidæmi. Der er altså god grund til at fokusere på antibiotikas rolle ved infektioner med *Candida species*. Derfor bør det undersøges om der er dose-respons effekt mellem antibiotika og kolonisering/infektion med *Candida species* i en klinisk kontrolleret og randomiseret undersøgelse[25]. Hvis der findes en association, må man overveje om *Candida species* skal være et element i AS, da *Candida species* infektioner udgør en ikke-ubetydelig patientrisiko og en økonomisk byrde for hospitalet. Fungæmier er blandt de fem hyppigste hospitalserhvervede bakteriæmier i Danmark[39] og i ITA er *Candida species* det hyppigste

fund i positive bloddyrkninger (KMA opgørelse fra 2014, ikke publiceret). Candidæmi har en dødelighed på 55 % [36] til 60 % [40], og en overdødelighed på 38-49 % [40]. Der var i studieperioden 43 patienter med candidaæmi. Desuden er Fluconazolresistens i *Candida species* et stigende problem bl.a. i USA[41] og i Danmark[42]. Danmark har et af det højeste forbrug af svampemidler i Europa[43]. Mykologisk laboratorium skriver på Statens Serum Instituts hjemmeside d. 14. september 2015 at hyppigheden af Fluconazol resistente *Candida* blodinfektioner nu er på over 40 % på 5 af Danmarks 11 mikrobiologiske afdelinger[42].

## Indlæggelseslængde og mortalitet

Indlæggelseslængde og mortalitet blev monitoreret i interventionsperioden som såkaldte ”ulempeindikatorer”, der følges for at sikre at interventionen ikke har en negativ påvirkning på patienterne. Hvis indlæggelseslængde og mortalitet var steget eller faldet under interventionsperioden, ville man ikke umiddelbart kunne konkludere, at det var pga. ændret antibiotikaforbrug, men man ville være nødt til at analysere data yderligere.

Der er tilfældig variation for både indlæggelseslængde og mortalitet i alle tre afsnit, i TIA ses dog en nedadgående trend for både indlæggelseslængde og mortalitet fra hhv. november 2014 og januar 2015.

## Implementering

En interventionsperiode på syv måneder er meget kort når der skal laves systemforandringer i en stor organisation. Ændringer tager lang tid, specielt når der ikke bygges en lokal ledelsesforankret implementeringsorganisation op omkring projektet. Ved ledelse mener jeg lægefaglig leder på klinikledelsesniveau.

Implementeringsarbejdet blev planlagt på forskellig måde og med forskellig tids- og arbejdsindsats i afsnittene (bilag 7). NIA planlagde at implementere vejledningen efter Forbedringsmodellen[22, 30]. Trods flere tilløb i NIA, bl.a. ved undervisning og opstart af ”implementeringscafé”, lykkedes det ikke at arbejde efter Forbedringsmodellen. Dermed kunne Forbedringsmodellens effekt på implementering ikke vurderes.

Hvis NIA havde anvendt Forbedringsmodellen, lavet en målsætning for reduktion af antibiotika, fulgt data på målsætningen ugentligt og givet tidstro tilbagemelding i seriediagrammer til medarbejdere, kunne effekten af interventionen være fulgt tidstro. Det kunne have understøttet implementeringen i afsnittet samt været en motivationsfaktor for personalet.

Der var ugentlige audits i NIA på antibiotikaordinationer (indikation, revurdering og seponeringsdato) med tilbagemelding på konferencer og diskussioner af, hvad der kunne ændres,

men uden målsætning for hvor mange ordinationer, der skulle være korrekte.
NIA's forsøg på at lave systematisk implementering blev samtidigt bremset eksternt, da Region Hovedstaden besluttede at stoppe al indsamling af patientdata til brug for kvalitetsarbejde uden patientens samtykke den 13. marts 2015. Sundhedsstyrelsen havde påpeget, at der ikke var hjemmel i lovgivningen til dette. Denne beslutning blev ophævet d. 7. maj, men allerede i juni blev implementeringen atter neddroslet i 12 uger pga. sommerferie. Reelt var der således kun få uger af de 7 måneder, hvor projektet kørte fuldt ud.
Det midlertidige forbud mod at bruge patientdata i kvalitetsarbejde i Region Hovedstaden gav anledning til usikkerhed om, hvad man måtte i styregruppen. Inden implementering ønskede man at følge bl.a. infektionsrate og mortalitet tæt, da en reduktion i antibiotikaforbrug ikke måtte medføre en øget infektionsrate og højere mortalitet. Da der blev givet tilladelse fra Region Hovedstaden til at se kvalitetsdata på patientniveau igen, blev der fortsat ikke trukket data på infektionsrate og mortalitet.
Rigshospitalets lægemiddelkomité efterspurgte ikke resultater i forbindelse med implementeringen, og der var kun ét møde med klinikledelsen i hvert afsnit. De implementeringsansvarlige læger, der deltog i projektet havde ikke personaleledelsesansvar, og havde dermed ikke sanktionsmuligheder til at påvirke implementeringen ift. non-compliante læger. I NIA var det styregruppens medlemmer, der afsatte tid til implementeringsarbejdet prioriteret af den afsnitsansvarlige overlæge. I TIA og ITA synes prioritering af implementering af vejledningen ikke vægtet særlig højt: Der var en enkelt læge på opgaven, der var ingen implementeringsstrategi, og der var sparsom ledelsesinvolvering. Når projektet alligevel viste nogle resultater og svage tendenser kan det være "ildsjælenes" fortjeneste, da de ydede en ekstra indsats.
Offentliggørelse af data på antibiotikaforbruget i november 2014, der viser en reduktion i alle tre afsnit fra 2012/13 til 2013/14 blev vist ved lægernes implementeringsundervisning den 15. januar 2015 lige inden kick-off af implementering af antibiotikavejledningen. Det viste fald kan give lægerne et indtryk af at selv uden vejledning falder antibiotikaindkøbet, dermed bliver motivationen til at følge vejledningen mindre, specielt sammen med det manglende ledelsesfokus. Man kan sige, at den brændende platform blev sparket væk under projektet, inden det kom igang.
Monofaglighed kan også være en begrænsende faktor i implementeringen af antibiotikavejledningen. Sygeplejersker og farmaceuter er ikke medlemmer af styregruppe og inddrages ikke i projektet.
Dette implementeringsprojekt manglede Forbedringsmodellen anvendt i dens fulde skala, AS's

bundletilgang[15,17]samt kerneelementerne i en optimal implementeringsproces: Ledelsesforankring, målsætning, inddragelse af frontpersonale og allokering af ressourcer[44]. Der burde have været nedsat en styregruppe med formand over klinikchefniveau og klinikledelsesrepræsentanter fra alle tre afsnit. Den aktuelle styregruppe burde have været en arbejdsgruppe med projektleder, kommissorium, mål og fast tilbagemelding af resultater til styregruppen. Styregruppen kan via ledelseskompetencen sikre et kontinuert forløb i processen og sikre arbejdsgruppen gode arbejdsbetingelser.

Afsættelse af ressourcer til implementering af antibiotikavejledningen er omkostningseffektivt for hospitalet, da der er en ekstra udgift på 3.350 kr. pr indlagt patient i isolation pr døgn[14], og det giver samtidigt et løft i kvaliteten af patientbehandling. På Rigshospitalet er der gennemsnitligt 40 isolerede patienter hver dag viser en undersøgelse foretaget i oktober 2014 og oktober 2015(data fra Infektionshygiejnisk Udvalg). Der vil være yderligere besparelser, hvis det viser sig, at et reduceret antibiotikaforbrug reducerer antallet af patienter med *Candida species* infektioner.

## Styrker

Dette studie er quasieksperimentelt, da det ikke var muligt at randomisere patienter og afsnit. Ifølge Schechner et al[20] og Wagner et al[45] er tidsseriestudier specielt anvendelige i quasieksperimentelle studier, fordi tidsperspektivet inddrages og undersøger, om den formodede årsag går forud for udfaldet, dvs. om det imødekommer svagheden i økologiske studier mht. temporalitet. Der kan være andre faktorer, der kan påvirke udfaldsvariablene, som også varierer imellem baseline og interventionsperioden, og de kan dermed fungere som confoundere i dette studiedesign, dette bliver beskrevet yderligere under svagheder.

Det er yderligere en styrke, at alle data trækkes fra de samme elektroniske databaser for alle tre afsnit. Dermed er ændringer i indikatorerne baseret på samme data og forudsætninger. De tre afsnits resultater skal sammenlignes på egne data over tid. Afsnittene kan ikke sammenlignes pga. forskellige specialer, patientsammensætning, resistensmønstre, forskellig tradition for valg af antibiotika samt inklusion af opvågningspatienter i NIA og TIA.

Indlæggelseslængden for den enkelte patient og dermed afsnittenes sengedage er beregnet med stor nøjagtighed ved at anvende de reelle indlæggelsestimer pr døgn for den enkelte patient. Normalt beregnes indlæggelseslængden i hele døgn med eksklusion af indlæggelses- og/eller udskrivelsesdagen. Da et intensiv afsnit modtager patienter døgnet rundt, bliver indlæggelseslængden og dermed antal sengedage mere nøjagtig i denne afhandlings opgørelse. Kuster et al[46] sammenligner bl.a. forskel i antibiotikaforbrug DDD/100 sengedage ved forskellige

opgørelsesmetoder. Det viste en forskel på 26 % i undersøgelsens neurointensive afsnits forbrug, hhv. 78,945 DDD/100 sengedage (inklusiv udskrivelsesdagen) og 106,616 DDD/100 sengedage (eksklusiv udskrivelsesdagen). Forskellen mellem de to beregningsmetoder bliver større jo mindre indlæggelseslængden er[46].

Ifølge Schechner et al[20] er styrken i økologiske studier af antibiotikaforbrugets effekt på resistens, at data er lette at få via eksisterende databaser, let at udføre, generaliserbar og reproducerbar. Man ser ikke kun effekten på patientniveau, men også de afledte effekter af antibiotikatrykket i et afsnit fx smitteoverførsel af resistente MO mellem patienter.

Der er ikke kommet nye patientgrupper i de tre afsnit som følge af strukturændringer, ændringer i specialeplanlægningen, fusioner eller ændringer i sygdommes epidemiologi i studieperioden. Der er ikke kommet nye behandlings- og plejemetoder, der skønnes at have betydning for antibiotikaindkøbet i interventionsperioden. Der er dog ikke indhentet oplysninger om ændringer i behandlings- og plejemetoder i baselineperioden.

Antibiotikabehandling er ikke ændret som følge af ændringer i standardsortiment, eller restordre på antibiotikatyper, dog blev det udmeldt i juni 2015, at Meropenem vil være i restordre med forventet virkning fra 1. september 2015, altså sammenfaldende med interventionsperiodens ophør. KMA anbefalede i stedet Tazocin, som er ikke er et kritisk antibiotika. Der ses en stigning i Meropenem indkøb (diagram 5) og i andelen af kritiske antibiotika i ITA (diagram 7). Dette skyldes, ifølge ITA's overlæge i styregruppen, at ITA købte ekstra Meropenem pga. den varslede restordre fra september. Helt så markant ser det ikke ud for andelen af kritiske antibiotika i NIA og TIA (diagram 6 og 8), men der er en stigende tendens for de hhv. 4 og 2 sidste måneder i interventionsperioden.

Patientdata er sorteret så hver patient kun optræder én gang pr mikroorganisme i hele studieperioden, de tæller dermed ikke med ved evt. genindlæggelse.

Der er beregnet indkøbsdata pr 1000 sengedage, hvilket sikrer, at det kun er aktuelle sengedage, der inkluderes i beregninger, men data siger intet om turn-over.

Fund af *Candida species* i fæces er ekskluderet af undersøgelsen, da det er en naturlig del af tarmfloraen hos de fleste mennesker. Det gør estimatet af kolonisation/infektion mere præcis.

## Svagheder

Den største svaghed i studiet er den korte opfølgningstid. Implementering af antibiotika-vejledningen blev planlagt til februar 2014, men blev udskudt i flere omgange, hvorfor interventionsperioden blev reduceret fra de planlagte 12 til 7 måneder. Styrken i studiet bliver

mindre pga. den korte interventionsperiode. En negativ test af tilfældig variation betyder ikke at der ikke sker ændringer i interventionsperioden, syv måneder er bare for kort tid til at detektere signaler (type 2 fejl). Ved en positiv test skal ændringerne ske inden interventionsperiodens start, da en ikke-tilfældig variation kræver mere end 8 på hinanden følgende observationer på den samme side af medianen ved et forløb på de 32 observationer, der er i dette studie. Disse grænser svarer til et signifikansniveau på 5 %[26,27].

Ifølge Schechner et al[20] er ulemperne i økologiske studier af antibiotikaforbrugets effekt på resistens, at associationen mellem påvirkning og udfald er på afsnitsniveau, og ikke på individniveau. Det vil sige, at man ikke kan se om de patienter, der får antibiotika, er de samme, som får påvist isolationskrævende MO og svampe. De to associationer kan være forskellige fx ingen association på afsnitsniveau, men på individniveau.

Ifølge Wagner et al[45] kan mulige confoundere i tidsseriestudier være sæsonvariation, samtidigt opstående interventioner, som påvirker udfaldet, eller ændringer i patientsammensætning. Confoundere er forsøgt imødegået ved at have en lang baseline (to år), samt interviewe de tre implementeringsansvarlige læger fra afsnittene hver måned i interventionsperioden om nye tiltag eller andre forandringer, der kunne påvirke udfaldsvariablene. Patientsammensætningen skønnes uændret gennem hele studiet.

Formålet med afhandlingen er ikke at estimere det korrekte antal udfald, men at følge ændringer over tid. Der er en del confoundere som kan påvirke resultaterne:

Opvågningspatienter: Der er risiko for type 2 fejl i alle beregninger for NIA og TIA på grund af inklusion af opvågningspatienters data. Der inkluderes et stort antal patienter, hvor man ikke forventer variation i udfaldsdata pga. en ændret antibiotikavejledning for intensivpopulationen. Det betyder at variationen mindskes og signalet kan ”drukne”. Det antages, at opvågningspopulationen er ens for hele perioden. Både NIA og TIA har udvidet antallet af sengepladser til intensive patienter i flere omgange i baselineperioden. Beregningerne for antibiotika, antimykotika, isolationsepisoder og fund af *Candida species* i afhandlingen blev lavet pr 1.000 sengedage, så opvågningspatienternes andel i data mindskes, når intensivpopulationen øges. Ved beregninger på baggrund af NIA’s CIS-data (uden opvågningspatienter) blev der også fundet tilfældig variation af data i indlæggelseslængde og mortalitet, men en ca. 3 gange højere værdi end i data, hvor opvågningspatienterne var inkluderet.

Antibiotika- og antimykotikadata: Børn og patienter med fx nedsat nyrefunktion får mindre doser antibiotika og antimykotika og bariatriske patienter får større doser. De tæller alle som én indlagt

patient. Det vil sige at alder, mindre doser til specifikke grupper og vægt kan have indflydelse på forbrug pr 1000 sengedage, men det skønnes at være jævnt fordelt i hele studieperioden.
Antibiotikadata er baseret på indkøbsdata i denne afhandling. Det indkøbte antibiotika er ikke ensbetydende med administreret antibiotika. Et delstudie til dette kvalitetsudviklingsprojekt har undersøgt hvordan indkøbsdata relaterer sig til administreret antibiotika i NIA. Data er trukket i CIS på administreret antibiotika til intensive patienter og sammenholdt med indkøbsdata, hvor antibiotika anvendes til intensive patienter, opvågningspatienter samt til spild og udlån.
Undersøgelsen viser, at indkøbsdata relaterer sig til administrationsdata med cirka 10 % forskel pr måned gennem hele perioden (data er drøftet i styregruppen flere gange, men ikke publiceret).
<u>*Candida species* fund:</u> *Candida species* er en naturlig del af mundhulefloraen hos ca. 50 % af normalbefolkningen[47], men da det er umuligt på økologiske data at adskille patienter med ”naturlig vækst” og ”antibiotikainduceret vækst” er alle fund af Candida species i mundhule inkluderet i undersøgelsen.
<u>Smittespredning:</u> Det er ikke kun antibiotikabehandling, der kan give patienter resistente MO og svampe. Der ses også smittespredning mellem patienterne via personale og udstyr.
<u>Udbrud med en eller flere af de udvalgte MO:</u> Både NIA og ITA havde udbrud med VRE i interventionsperioden. Udbrud med isolationskrævende MO vil øge risikoen for smittespredning og dermed risiko for at antallet af isolationsepisoder øges. Til gengæld vil udbrudshåndtering og evt. infektionshygiejniske indsatser kunne påvirke smittespredning generelt i positiv retning. I interventionsperioden var der udbrud med VRE i NIA (februar til april 2015) og ITA (april og maj 2015), det kan have øget antibiotikaindkøbet i ITA, da det er praksis på Rigshospitalet at eradikere koloniserede patienter. NIA afstod efter rådgivning fra KMA at eradikere patienter med VRE under udbruddet. De fleste af patienterne var ”kun” koloniserede og krævede derfor ikke antibiotika til behandling.
Der er flere parametre, der giver øget usikkerhed på estimaterne og dermed kan påvirke variationen. Det antages at parametrene er jævnt fordelt i hele studieperioden, så der er tale om tilfældig måleusikkerhed:
I alt 32 % af patienterne har fået påvist mere end én af de udvalgte MO. For en del af disse patienter (ikke beregnet) er det isolationskrævende mikroorganismer. Hver isolationskrævende MO tæller som én episode, selvom patienten kun kan isoleres én gang. Det betyder, at de beregnede isolationsepisoder er højere end det antal patienter, der reelt vil være isolationskrævende.
I denne afhandling angives MO som isolationskrævende ved resistens overfor blot ét af de valgte

antibiotika. *Escherichia coli* og *Klebsiella species*, skal være resistente for minimum 2 antibiotika inden patienten isoleres. Det betyder, at isolationsepisoder pr 1000 sengedage reelt er mindre end beregnet i denne afhandling.

Patienternes mikrobiologiske status ved indlæggelsen er ikke undersøgt, det er heller ikke undersøgt om, de får påvist isolationskrævende MO eller *Candida species* efter udskrivelsen. Det var i dette studie ikke muligt at ekskludere allerede "positive" patienter samt følge patienterne op efter udskrivelse fra de intensive afsnit. Da resistens udvikles over tid, og patienterne ofte har en kortere varende indlæggelse i intensiv, kan resistens opdages efter udskrivelsen.

### Fremadrettede anbefalinger

Der bør laves flere studier som undersøger om *Candida species* er en tidlig indikator for ændret antibiotikaforbrug og dermed bør indgå i AS.

Ved kommende implementeringsprojekter anbefales Forbedringsmodellen anvendt i dens fulde skala sammen med inddragelse af kerneelementerne i en optimal implementeringsproces, med en ledelsesforankret styregruppe og en tværfaglig arbejdsgruppe med en projektleder.

Der bør være en opfølgningstid på mindst et år ved vurdering af antibiotikavejledningens effekt, da selve implementeringen i en stor organisation tager tid og resistensudviklingen er tidsmæssigt forskudt i forhold til ændringer i antibiotikaforbrug.

Anvendelse af seriediagrammer kan styrke implementeringsprocessen, da de kan bruges til tidstro opfølgning på resultater, korrektion af implementeringsindsats, som motivationsfaktor og til at følge data tæt og stoppe projektet hvis "ulempeindikatorer" ændrer sig i uønsket retning.

## Perspektivering

Nye eller ændrede vejledninger kan være meget svære at implementere. Det kræver stort ledelsesfokus og vilje, selv med anbefalinger hvor evidensen er meget høj. Implementering kræver, at man har en strategi, arbejder målrettet og følger op på de mål man sætter sig.

Læger kan, forståeligt nok have svært ved at se antibiotikapolitikken i et folkesundheds perspektiv, når de står ansigt til ansigt med en akut syg patient og dennes pårørende. Men den manglende implementering er et folkesundheds og etisk problem. Der er evidens for, at mindre antibiotika er bedre for både patienterne og resistensudviklingen. Denne viden bør ledelsen adressere, så kvaliteten i patientbehandlingen løftes, der fortsat er antibiotika til behandling af kritisk syge og til gavn for samfundsøkonomien. Hvis det viser sig i nye undersøgelser at antibiotikaforbrug er associeret med *Candida species* infektioner, styrker det yderligere behovet for at bruge antibiotika

med omtanke, da candidaæmier har en høj dødelighed og behandling er meget dyrt.
Indenfor det næste år skal region Hovedstadens hospitaler indføre driftmålsstyring og Sundhedsplatformen. Ved at kombinere de to ting får man et godt implementeringsværktøj til at følge udvalgte data tidstro, anvende seriediagrammer aktivt i interventionsfasen samt mulighed for at korrigere manglende compliance hurtigt.

## Interessekonflikter

Ingen

## Referencer


1. WHO Collaborating Centre for Drug StatisticsMethodology. *Guidelines for ACT classification and DDD assignment 2013*. (2013).

2. Statens Serum Institut & National Veterinary Institute - Technical University of Denmark and National Food Institute - Technical University of Denmark. *DANMAP 2014*. (2014). at <http://www.danmap.org>

3. Statens Serum Institut. *Epi-nyt nr 43, 2013*. (2013). at <http://www.ssi.dk/pdf.ashx?title=Uge-43---2013---EPI-NYT&url=http%3a%2f%2fwww.ssi.dk%2fAktuelt%2fNyhedsbreve%2fEPI-NYT%2f2013%2fUge+43+-+2013.aspx%3fpdf%3d1>

4. Statens Serum Institut. ESBL producerende Enterobakterier ( Escherichia coli og Klebsiella pneumoniae ). (2012). at <http://www.ssi.dk/pdf.ashx?title=ESBL-producerende-Enterobakterier-(Escherichia-coli-og-Klebsiella-pneumoniae)-&url=http%3a%2f%2fwww.ssi.dk%2fService%2fSygdomsleksikon%2fE%2fESBL.aspx%3fpdf%3d1>

5. Tham, J., Walder, M., Melander, E. & Odenholt, I. Duration of colonization with extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli in patients with travellers' diarrhoea. *Scand. J. Infect. Dis.* **44,** 573–7 (2012).

6. Tängdén, T., Cars, O., Melhus, A. & Löwdin, E. Foreign travel is a major risk factor for colonization with Escherichia coli producing CTX-M-type extended-spectrum beta-lactamases: a prospective study with Swedish volunteers. *Antimicrob. Agents Chemother.* **54,** 3564–8 (2010).

7. Sundhedsstyrelsen. Vejledning om ordination af antibiotika. (2012). at <http://sundhedsstyrelsen.dk/publ/Publ2012/11nov/AntibiotikaOrdvejl.pdf>

8. Cairns, K. A. *et al.* Prescribing trends before and after implementation of en antimicrobial stewardship program. *MJA* **198,** 262–266 (2013).

9. Ansari, F. *et al.* Outcomes of an intervention to improve hospital antibiotic prescribing: interrupted time series with segmented regression analysis. *J. Antimicrob. Chemother.* **52,** 842–8 (2003).

10. Statens Serum Institut. Fakta om antibiotikaresistens. (2012). at <http://www.ssi.dk/pdf.ashx?title=Fakta-om-antibiotikaresistens&url=http%3a%2f%2fwww.ssi.dk%2fSmitteberedskab%2fOm+overvaagning%2fAntibiotikaforbrug%2fFakta+om+antibiotikaresistens.aspx%3fpdf%3d1>

11. Day, H. R. *et al.* Do contact precautions cause depression? A two-year study at a tertiary care medical centre. *J. Hosp. Infect.* **79,** 103–7 (2011).

12. Stelfox, H. T., Bates, D. W. & Redelmeier, D. a. Safety of patients isolated for infection control. *JAMA* **290,** 1899–905 (2003).

13. Morgan, D. J., Diekema, D. J., Sepkowitz, K. & Perencevich, E. N. Adverse outcomes associated with Contact Precautions: a review of the literature. *Am. J. Infect. Control* **37,** 85–93 (2009).

14. Jakobsen, M., Skovgaard, C., Jensen, M., Wolf, R. & Rasmussen, S. *KORA - Omkostninger ved husdyr-MRSA for sundhedsvæsenet i Danmark*. (2015). at <http://www.kora.dk/udgivelser/udgivelse/i11589/Omkostninger-ved-husdyr-MRSA-for-sundhedsvaesenet-i-Danmark>

15. McGowan, J. E. Antimicrobial Stewardship—the State of the Art in 2011: Focus on Outcome and Methods. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* **33,** 331–337 (2012).

16. Knudsen, J. D. & Andersen, S. E. A multidisciplinary intervention to reduce infections of ESBL- and AmpC-producing, gram-negative bacteria at a University Hospital. *PLoS One* **9,** e86457 (2014).

17. Centers for Disease Control and Prevention. Core Elements of Hospital Antibiotic Stewardship Programs. 1–25 (2014). at <http://www.cdc.gov/getsmart/healthcare/implementation/core-elements.html>

18. Arpi, M. *et al.* Antibiotic stewardship er etableret på Herlev Hospital. *Ugeskr. læger* **netudgave,** 1–4 (2013).

19. Kaki, R. *et al.* Impact of antimicrobial stewardship in critical care: a systematic review. *J. Antimicrob. Chemother.* **66,** 1223–30 (2011).

20. Schechner, V., Temkin, E., Harbarth, S., Carmeli, Y. & Schwaber, M. J. Epidemiological interpretation of studies examining the effect of antibiotic usage on resistance. *Clin. Microbiol. Rev.* **26,** 289–307 (2013).

21. Zhang, F., Wagner, A. K. & Ross-Degnan, D. Simulation-based power calculation for designing interrupted time series analyses of health policy interventions. *J. Clin. Epidemiol.* **64,** 1252–61 (2011).

22. Langley, G. J. *et al. The improvement guide: A practical approach to enhancing organizational performance*. (Jossey-Bass, A Wiley Imprint, 2009).

23. TrygFonden, Danske Regioner & Dansk Selskab forPatientsikkerhed. Patientsikkert Sygehus. at <http://www.patientsikkertsygehus.dk/>

24. Ravn, B., Rhode, P. & Bek, T. in *Kvalitetsudvikling i praksis* (eds. Mainz, J. et al.) 333–348 (Munksgaard Danmark, 2011).

25. Solberg L, Mosser G, M. S. The Three Faces of Performance Measurement: Improvement, Accountability and Research. *J. Qual. Improv.* **23,** 135–37 (1997).

26. Anhøj, J. & Olesen, A. V. Run charts revisited: A simulation study of run chart rules for detection of non-random variation in health care processes. *PLoS One* **9,** e113825 (2014).

27. Anhøj, J. Diagnostic Value of Run Chart Analysis: Using Likelihood Ratios to Compare Run Chart Rules on Simulated Data Series. *PLoS One* **10,** e0121349 (2015).

28. Anhøj, J. & Bjørn, B. Statistisk processtyring i sundhedsvæsenet. *Ugeskr. læger* 1764–1768 (2009).

29. Andersen, S. E. & Kjærgaard, J. Kontrolkort – et nyttigt , grafisk redskab til analyse af processers variation over tid. *Ugeskr. læger* 895–898 (2009).

30. Anhøj, J. *Kompendium i kvalitetsudvikling - Rammer og redskaber*. (Munksgaard, 2015).

31. Ministeriet for sundhed og forebyggelse. LOV nr 593 af 14/06/2011 Lov om videnskabsetisk behandling af sundhedsvidenskabelige forskningsprojekter.

32. Justitsministeriet. LOV nr 429 af 31/05/2000 Lov om behandling af personoplysninger.

33. Nielsen, S. B. Intensiv afdeling mindsker brug af antibiotika. *Dagens Medicin* (2014). at <http://www.dagensmedicin.dk/nyheder/intensiv-afdeling-mindsker-brug-af-antibiotika/>

34. Morris, A. M. *et al.* Use of a structured panel process to define quality metrics for antimicrobial stewardship programs. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* **33,** 500–6 (2012).

35. Smits, B. J., Prior, a P. & Arblaster, P. G. Incidence of candida in hospital in-patients and the effects of antibiotic therapy. *Br. Med. J.* **1,** 208–10 (1966).

36. Pittet, D., Monod, M., Suter, P. M., Frenk, E. & Auckenthaler, R. Candida colonization and subsequent infections in critically ill surgical patients. *Ann. Surg.* **220,** 751–758 (1994).

37. Charles, P. E. *et al.* Candida spp. colonization significance in critically ill medical patients: a prospective study. *Intensive Care Med.* **31,** 393–400 (2005).

38. Bross, J., Talbot, G. H., Maislin, G., Hurwitz, S. & Strom, B. L. Risk factors for nosocomial candidemia: a case-control study in adults without leukemia. *Am. J. Med.* **87,** 614–620 (1989).

39. Gradel, K. O. *et al.* The Danish Collaborative Bacteraemia Network (DACOBAN) database. *Clin. Epidemiol.* **6,** 301–8 (2014).

40. Gudlaugsson, O. *et al.* Attributable mortality of nosocomial candidemia, revisited. *Clin. Infect. Dis.* **37,** 1172–1177 (2003).

41. Frieden, T. *Antibiotic resistance threats in the United States, 2013*. *Centers for Disease Control and Prevention* (2013). doi:CS239559-B

42. Mykologisk laboratorium & Statens Serum Institut. Candida. at <http://www.ssi.dk/Forskning/Forskningsomraader/Infektioner/Infektiose agens/Svampe/Candida.aspx>

43. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). *Surveillance of antimicrobial consumption in Europe 2011*. (2014). doi:10.2900/16577

44. Sundhedsstyrelsen. *Implementeringsforskning om forebyggelse - en baggrundsrapport*. (2010).

45. Wagner, a K., Soumerai, S. B., Zhang, F. & Ross-Degnan, D. Segmented regression analysis of interrupted time series studies in medication use research. *J. Clin. Pharm. Ther.* **27,** 299–309 (2002).

46. Kuster, S. P. *et al.* Quantitative antibiotic use in hospitals: comparison of measurements, literature review, and recommendations for a standard of reporting. *Infection* **36,** 549–59 (2008).

47. Statens Serum Institut. Candidiasis. *Sygdomsleksikon* (2015). at <http://www.ssi.dk/Service/Sygdomsleksikon/C/Candidiasis.aspx>

# Bilag

## Bilag 1a: Rigshospitalets antibiotikavejledning til intensive afsnit, 1. febr. 2015

(PIXI-udgave til kittellomme: 4 siders folder – A5 størrelse)

REGION H Rigshospitalet

1. februar 2015

### Antimikrobiel behandling på Rigshospitalets intensivafdelinger

**Den gode ordination:**

**Indikation**

Fokus: fx sepsis, pneumoni, meningitis
Strategi for antibiotika: Målrettet, præemptiv, profylaktisk eller empirisk behandling

**Antibiotikavalg**

Antimikrobielt præparat(-er) og administrationsvej

**Revurdering**

Behandlingen revurderes efter senest 48 timer og omlægges til målrettet behandling tidligst muligt iht. positive mikrobiologiske fund.

**Tentativ behandlingslængde**

Tentativ behandlingslængde og seponeringsdato

Kittelfolderen er udviklet i samarbejde med Lægemiddelkomitéen, Rigshospitalet

v. 7.0

**Tabel 2. Målrettet antimikrobiel behandling baseret på mikrobiel ætiologi**
Præparatvalg er en anbefaling som altid skal sammenholdes med aktuelle resistensbestemmelse.

| Ætiologi | Morfologi | Behandling |
|---|---|---|
| Staphylococcus aureus | Grampos. kokker i hobe | 1. Dicloxacillin<br>2. Cefuroxim<br>*(evt. + fusidin)* |
| Meticillinresistent Staph. aureus | Grampos. kokker i hobe | 1. Vancomycin *(evt. + fusidin)*<br>2. Rifampicin, fusidin<br>3. Linezolid *(evt. + fusidin)* |
| Koagulasenegativ stafylokok | Grampos. kokker i hobe | |
| | *Oftest udtryk for kolonisering eller forurening. Ved behov behandles iht. resistensmønster. Specielt vedr. kateterinfektion: Skift af kateter (fx CVK) under dække af én dosis vancomycin.* | |
| Streptococcus pyogenes | Grampos. kokker i kæde | Penicillin<br>Clindamycin |
| Streptococcus pneumoniae | Grampos. diplokokker *(evt. korte kæder)* | Penicillin |
| Neisseria meningitidis | Gramneg. diplokokker | Penicillin |
| Enterococcus faecalis | Grampos. kokker i kæde | Ampicillin |
| Enterococcus faecium | Grampos. kokker i kæde | Vancomycin |
| Enterobacteriaceae *(Escherichia coli, Klebsiella, Enterobacter)* | Gramneg. stave *(store)* | 1. Cefuroxim<br>2. Meropenem<br>*(evt. + ciprofloxacin)* |
| Haemophilus *(fx influenzae)* | Gramneg. stave *(små)* | Cefuroxim |
| Acinetobacter | Gramneg. stave *(store)* | Iht. resistensmønster, ofte tostofbehandling |
| Pseudomonas *(fx aeruginosa)* | Gramneg. stave *(store, ofte bevægelige)* | 1. Meropenem, Ciprofloxacin<br>2. Piperacillin-tazobactam, Ciprofloxacin |
| Stenotrophomonas maltophilia | Gramneg. stave *(store)* | Ceftazidim + Sulfametoxazol-trimetoprim *(ud fra resistensmønster)* |
| | *Oftest kun kolonisering uden behandlingsbehov* | |
| Clostridium difficile | *(toxin påvises ved PCR af fæces)* | Vancomycin gastrointestinalt |
| | *Ved pseudomembranøs enterocolitis også metronidazol i.v.* | |
| Mycoplasma, Chlamydia, Legionella | *(påvises ved PCR af trakealsekret)* | Clarithromycin, doxycyklin eller moxifloxacin |
| | *Ved svær infektion suppl. med ciprofloxacin, clarithromycin eller rifampicin* | |

### Antimikrobiel behandling

**Tabel 1. Empirisk antimikrobiel behandling ved klinisk infektion hos voksne**
Behandlingen revurderes efter senest 48 timer og omlægges til målrettet behandling tidligst muligt iht. positive mikrobiologiske fund. Anbefalet varighed er den samlede varighed af empirisk og evt. efterfølgende målrettet behandling.

| Klinisk tilstand | | Varighed | Empirisk Behandling |
|---|---|---|---|
| Neutropen feber | Varighed af feber < 2 dage | 5 dage | Meropenem<br>Ciprofloxacin |
| | *Ved varighed af feber > 2 dage suppleres med vancomycin, echinocandin. Ved mistanke om Pseudomonas overvejes øget dosering af begge præparater* | | |
| Svær Sepsis / Septisk Shock | Immunkompetent patient | 7 dage | Meropenem<br>Ciprofloxacin |
| | *Hos immunsupprimeret patient overvejes supplement med vancomycin, echinocandin* | | |
| Bakteriel meningitis | | 2 dage<br>7 dage | Ampicillin<br>Ceftriaxon |
| | *Ampicillin seponeres, hvis Listeria afkræftes – eller ikke påvises inden for to døgn efter diagnostisk lumbalpunktur. Der gives adjuverende dexametason.* | | |
| Hjerneabsces | | 6-12 uger | Meropenem<br>Metronidazol |
| | *Ved otitis / mastoiditis vælges i stedet ceftriaxon, metronidazol* | | |
| Pneumoni | Erhvervet uden for hospital | 7 dage | Cefuroxim |
| | *Ved mistanke om atypisk pneumoni tillægges clarithromycin* | | |
| | Erhvervet på hospital / VAP | 7 dage | Meropenem |
| | *Ved mistanke om Pseudomonas infektion tilføjes ciprofloxacin og dosis øges* | | |
| Endocarditis | | 4-6 uger<br>2 uger | Meropenem<br>Gentamicin |
| | *Gælder for endocarditis i native klapper<br>Ved nyrefunktionspåvirkning: meropenem + moxifloxacin* | | |
| Perforeret colon / Diverticulitis *("fækal peritonitis")* | | 7 dage | Meropenem<br>Ciprofloxacin<br>Metronidazol<br>Fluconazol |
| Nekrotiserende fasciitis | | 10 dage | Meropenem<br>Ciprofloxacin<br>Clindamycin |
| Invasiv svampeinfektion | | 14 dage | Fluconazol |
| | *Hos immundefekt, klinisk ustabil eller tidligere azolbehandlet patient startes med echinocandin* | | |

**VAP:** Respirator-associeret pneumoni

Eksempel på

### Det gode notat:

**Ved indlæggelse**

- Resumé: Tidligere et døgns behandling med cefuroxim på mistanke om pneumoni. Ikke initialt dyrket
- Mistænkt hospitalserhvervet pneumoni og svær sepsis
- I forbindelse med overflytning til intensiv dyrket fra relevante foci og skiftet til empirisk meropenem og ciprofloxacin i.v. Revurderes dagligt i henhold til mikrobiologiske fund.
- Forventet behandlingslængde 7 døgn
- Ved klinisk forværring overvejes andet fokus og formodet ætiologi. Bredere empirisk dækning iht. VIP.

**Under behandling**

- Tre døgns empirisk behandling med meropenem og ciproxin forudgået af et døgn med cefuroxim på indikation svær sepsis på baggrund af hospitalserhvervet pneumoni. Nu klinisk og paraklinisk bedring.
- Fund af Staph. aureus og Haemophilus influenzae i trachealsekret; begge følsomme for cefuroxim
- Behandling målrettes: sep. meropenem og ciprofloxacin; rp. cefuroxim
- Behandling forudseponeret til om 3 døgn. Samlet varighed 7 døgn

Kittelfolderen bygger på VIP-dokument:
"Antibiotikavejledning, Rigshospitalets intensivafdelinger"

## Bilag 1 b: Rigshospitalets antibiotikavejledning til intensive afsnit, 2014

Uddrag fra antibiotikavejledningen specifik målrettet den intensive patientgruppe på Rigshospitalet, 1. februar 2015

***"4. Procedure***

*Følgende procedure anbefales med udgangspunkt i Sundhedsstyrelsens vejledning, december 2012 (link):*

- *Der foretages prøvetagning til mikrobiologisk diagnostik forud for iværksættelse af AB.*
- *Ved iværksættelse af AB angives indikation, dosering og forventet behandlingsvarighed i patientjournal*.*
- *Indikation, præparatvalg, dosering og behandlingsvarighed revurderes mindst én gang dagligt, typisk i forbindelse med stuegang.*
- *Kritisk vigtige antibiotika** anvendes fortrinsvis, når patienten er eller kan forventes at blive livstruende syg af infektionen, eller der foreligger relevant mikrobiologisk diagnostik, der berettiger brug af disse præparater.*
- *Ved afvigelser fra vejledningen journalføres årsagen i forbindelse med ordinationen.*

**Ved patientjournalen forstås "ordnede optegnelser, som oplyser om patientens tilstand, diagnostik, planlagte og udførte undersøgelser, behandlinger og observationer af patienten", herunder OPUS Notat, EPM og CIS-EMM. Se også tværgående vejledning for journalføring, "Journalføring - vurderinger og indhold" (link til VIP) og vejledning for 4131 og 2093, "Journalføring på Intensiv terapi Klinik 4131 og Neurointensivafsnit 2093" (link til VIP).*

***Ved kritisk vigtige antibiotika forstås carbapenemer (fx meropenem), quinoloner (fx ciprofloxacin) og cefalosporiner (fx cefuroxim)."*

## Bilag 2: Oversigt over implementeringstiltag i de tre intensive afsnit

Planlagte interventioner i de tre intensive afsnit inden interventionsperioden (1. februar – 31. august 2015) starter.

| **Implementeringstiltag:** | NIA | ITA | TIA |
|---|---|---|---|
| Anvendelse af Forbedringsmodellen | X | | |
| Undervise alle afsnittets læger i vejledning | X | | |
| Undervise plejepersonale i afsnittet | X | | |
| Gennemgang af patientcases på konferencer | X | | |
| Antibiotikaaudit med feedback | X | | |
| Udlevere vejledning i lommeformat (bilag 1a) | X | X | X |
| Udsendelse af spørgeskema vedr. lommeudgavens anvendelse primo februar og primo maj | X | X | X |
| Morgenundervisning til alle anæstesi/intensivlæger i antimikrobiel behandling på intensivafdelingerne. 1 time primo februar 2015 | X | X | X |
| Standard mail til læger vedr. ny vejledning i afsnittet | X | X | X |
| Gennemgang af vejledning på konference | | X | |

## Bilag 3: Oversigt over isolationskrævende mikroorganismer og svampe, der inkluderes i projektet

**Følgende data indhentes i MADS:**

| | Cefu-roxim (cefalosporin) | Mero-penem (carbapenem) | Cipro-floxacin (fluoro-quinoloner) | Tobramycin eller gentamycin (amino-glykosid) | Vanco-mycin | ESBL* Fra 9/7 2013 | 0 og 1 er resistent<br>2 er intermediær<br>3 er følsom |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| *Enterococcus faecium* | | | | x | x | | Naturlig resistent overfor cefur og mero, g+ |
| ***Enterobacteriaceae:*** | | | | | | | |
| *Escherichia coli* | x | x | x | x | | x | Vanco virker kun på g+ |
| *Klebsiella species:*<br>*K. pneumoniae*<br>*K. oxytoca* | x | x | x | x | | x | Vanco virker kun på g+ |
| | | | | | | | |
| *Clostridium difficile* | | | | | | | Kun toxinproducerende |
| *Pseudomonas aeruginosa* | | x | x | | | | Kun CF-ptt har mucoide PA, mucoide smitter ikke mellem CF, mucoide og non-mucoide tælles sammen |
| *Stenotrophomonas maltophilia* | | | | | | | Alle, uanset resistens<br>Meget resistent naturligt, næsten kun følsom for sulfotrim<br>Primært lungeinfektioner |
| *Svampe:* | | | | | | | |
| *Aspergillus/skimmel* | | | | | | | Aspergillus og skimmel lægges sammen i Excel |
| *Candida/gær:*<br>*Candida albicans*<br>*Candida glabrata*<br>*Candida krusei*<br>*Candida tropicalis*<br>*Candida species* | | | | | | | Følgende ekskluderes:<br>"gær"<br>Candida- alle species |

* ESBL: erhvervet resistens mod mindst tre antibiotikagrupper, f.eks. cefalosporiner, fluoroquinoloner, aminoglykosider, eller resistent mod carbapenemer.
Data fra den første positive prøve pr MO hos patienten anvendes. Patienten kan have flere resistente MO og kan tælle med flere gange. Svampe er ikke isolationskrævende, men kan være en indikator for antibiotikaforbruget.

## Bilag 4: Interviewguide - skema

Interviewguide til implementeringstiltag til 3 afsnitsansvarlige læger x 1 pr måned

# Implementeringsstrategier

| **Interview eller spørgeskema** | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Vedrørende implementering af antibiotikavejledning for de intensive afsnit (NIA, ITA og TIA) på Rigshospitalet | | | | |
| Afsnit: | Dato: | Interviewede: | | |
| Afdelingsundervisning | Antal gange i denne måned | Varighed i alt | | Bemærkninger |
| Nyansatte læger | | | | |
| Læger | | | | |
| Plejepersonale | | | | |
| Møde i afsnittets implementeringsgruppe | | | | |
| Planlagte case gennemgange | | | | |
| Konferencer diskussion af vejledning | | | | |
| Kittelkort udleveres til nye | | | | |
| | | | | |
| Audit journaler tværsnit | | Antal: | | |
| Audit journaler alle patienter | | Antal: | | |
| Tilbagemelding på audit til personale | Mail:<br>Møde:<br>Konference:<br>Andet: | Mail:<br>Møde:<br>Konference:<br>Andet: | | |
| Auditresultat drøftet i afsnitsledelsesgruppen | | | | |
| Styregruppemedlem deltaget i styregruppemøde | Ja<br><br>Nej | | | |
| Anvendes PDSA | | | | |
| Andre tiltag der kan have betydning for implementering | | | | |
| Er der ændringer i antibiotikabehandling fx pga. nye vejledninger, behandlingsmetoder, restordre og lign. | | | | |
| Andre bemærkninger | | | | |

## Bilag 5: Samlet oversigt over sengedage, isolationskrævende mikroorganismer, Candida species, udskrivelser samt døde pr måned pr afsnit

| Måned | Sengedage | | | Isolations-krævende mikroorganis | | | Candida species | | | Udskrivelser (*=CIS-data) | | | | Døde | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | NIA | ITA | TIA | NIA | ITA | TIA | NIA | ITA | TIA | NIA | NIA* | ITA | TIA | NIA | ITA | TIA |
| jan-13 | 309 | 342 | 165 | | | | | | | 229 | *77* | 96 | 88 | 11 | 10 | 3 |
| feb-13 | 415 | 546 | 297 | 6 | 18 | 3 | 7 | 29 | 8 | 221 | *62* | 106 | 99 | 7 | 11 | 10 |
| mar-13 | 409 | 620 | 314 | 5 | 10 | 3 | 5 | 46 | 13 | 212 | *66* | 116 | 112 | 3 | 9 | 7 |
| apr-13 | 438 | 583 | 327 | 5 | 14 | 6 | 3 | 39 | 10 | 230 | *65* | 94 | 78 | 11 | 16 | 7 |
| maj-13 | 473 | 595 | 575 | 2 | 9 | 2 | 10 | 39 | 8 | 219 | *73* | 118 | 85 | 10 | 14 | 7 |
| jun-13 | 406 | 571 | 313 | 3 | 12 | 0 | 8 | 44 | 21 | 221 | *68* | 124 | 113 | 10 | 11 | 7 |
| jul-13 | 336 | 474 | 415 | 1 | 20 | 2 | 6 | 36 | 16 | 175 | *53* | 89 | 136 | 4 | 12 | 9 |
| aug-13 | 321 | 510 | 332 | 5 | 14 | 3 | 7 | 39 | 12 | 192 | *72* | 118 | 163 | 3 | 15 | 4 |
| sep-13 | 413 | 684 | 391 | 4 | 12 | 4 | 2 | 31 | 14 | 258 | *78* | 114 | 135 | 9 | 10 | 6 |
| okt-13 | 479 | 563 | 377 | 3 | 9 | 1 | 8 | 33 | 16 | 251 | *74* | 110 | 109 | 10 | 12 | 4 |
| nov-13 | 398 | 596 | 459 | 11 | 16 | 3 | 6 | 25 | 13 | 235 | *74* | 101 | 134 | 9 | 12 | 4 |
| dec-13 | 393 | 603 | 338 | 4 | 10 | 2 | 6 | 43 | 12 | 203 | *58* | 105 | 128 | 6 | 12 | 7 |
| jan-14 | 480 | 669 | 402 | 9 | 9 | 8 | 1 | 33 | 21 | 276 | *74* | 101 | 114 | 16 | 19 | 11 |
| feb-14 | 418 | 457 | 350 | 6 | 13 | 3 | 8 | 27 | 13 | 226 | *54* | 116 | 105 | 7 | 17 | 5 |
| mar-14 | 486 | 586 | 369 | 5 | 15 | 6 | 2 | 48 | 19 | 241 | *75* | 123 | 147 | 12 | 13 | 9 |
| apr-14 | 507 | 596 | 402 | 4 | 15 | 4 | 9 | 37 | 17 | 232 | *68* | 112 | 108 | 12 | 9 | 5 |
| maj-14 | 431 | 452 | 462 | 1 | 14 | 2 | 8 | 34 | 14 | 249 | *72* | 109 | 125 | 17 | 8 | 8 |
| jun-14 | 389 | 636 | 388 | 8 | 15 | 5 | 7 | 32 | 19 | 226 | *67* | 109 | 109 | 10 | 17 | 5 |
| jul-14 | 411 | 430 | 368 | 10 | 15 | 4 | 6 | 27 | 14 | 240 | *78* | 105 | 147 | 14 | 9 | 3 |
| aug-14 | 417 | 605 | 332 | 4 | 10 | 3 | 12 | 41 | 15 | 225 | *82* | 108 | 130 | 8 | 8 | 1 |
| sep-14 | 402 | 610 | 525 | 10 | 15 | 6 | 8 | 37 | 10 | 279 | *83* | 120 | 114 | 7 | 16 | 6 |
| okt-14 | 519 | 778 | 417 | 9 | 9 | 3 | 5 | 36 | 26 | 278 | *74* | 105 | 134 | 9 | 8 | 4 |
| nov-14 | 543 | 595 | 449 | 10 | 10 | 5 | 7 | 37 | 9 | 295 | *90* | 105 | 124 | 13 | 8 | 4 |
| dec-14 | 513 | 554 | 409 | 7 | 11 | 6 | 7 | 28 | 21 | 249 | *84* | 111 | 124 | 9 | 9 | 12 |
| jan-15 | 544 | 643 | 337 | 9 | 12 | 4 | 4 | 25 | 8 | 283 | *67* | 102 | 113 | 6 | 10 | 3 |
| feb-15 | 444 | 515 | 397 | 9 | 17 | 2 | 10 | 18 | 8 | 274 | *70* | 93 | 147 | 9 | 16 | 4 |
| mar-15 | 472 | 584 | 533 | 9 | 9 | 2 | 11 | 12 | 9 | 288 | *79* | 120 | 190 | 10 | 10 | 6 |
| apr-15 | 589 | 562 | 381 | 10 | 17 | 9 | 6 | 18 | 9 | 256 | *91* | 106 | 172 | 9 | 15 | 3 |
| maj-15 | 537 | 483 | 419 | 6 | 15 | 4 | 10 | 16 | 10 | 286 | *87* | 107 | 195 | 15 | 9 | 4 |
| jun-15 | 497 | 695 | 373 | 6 | 8 | 3 | 6 | 14 | 13 | 269 | *83* | 110 | 190 | 11 | 8 | 6 |
| jul-15 | 458 | 527 | 483 | 7 | 11 | 8 | 4 | 13 | 4 | 229 | *59* | 92 | 142 | 9 | 12 | 5 |
| aug-15 | 526 | 861 | 426 | 7 | 11 | 5 | 7 | 15 | 6 | 225 | *63* | 125 | 177 | 9 | 10 | 3 |
| sep-15 | | | | | | | | | 9 | | | | | | | |
| **TOTAL** | **14.063** | **18.184** | **12.359** | **195** | **395** | **121** | **206** | **952** | **417** | **7.772** | ***2.320*** | **3.470** | **4.187** | **305** | **375** | **182** |

## Bilag 6: Indkøb af antibiotika og antimykotika, DDD pr måned pr afsnit

| Indkøb af antibiotika og antimykotika (DDD) pr måned pr afsnit | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Antibiotika J01 | | | Antimykotika J02 | | |
| | NIA | ITA | TIA | NIA | ITA | TIA |
| 01-02-2013 | 716 | 1.892 | 1.375 | 25 | 550 | 373 |
| 01-03-2013 | 770 | 2.309 | 1.740 | 28 | 885 | 670 |
| 01-04-2013 | 636 | 1.622 | 1.793 | 7 | 610 | 487 |
| 01-05-2013 | 874 | 1.921 | 1.124 | 11 | 723 | 521 |
| 01-06-2013 | 690 | 1.851 | 1.202 | 84 | 818 | 175 |
| 01-07-2013 | 702 | 1.974 | 1.299 | 29 | 714 | 482 |
| 01-08-2013 | 797 | 1.472 | 952 | 39 | 525 | 392 |
| 01-09-2013 | 1.024 | 1.585 | 1.945 | 35 | 528 | 511 |
| 01-10-2013 | 929 | 2.153 | 1.916 | 24 | 685 | 542 |
| 01-11-2013 | 1.046 | 1.487 | 1.397 | 40 | 551 | 488 |
| 01-12-2013 | 856 | 1.745 | 1.733 | 188 | 656 | 246 |
| 01-01-2014 | 790 | 1.820 | 1.294 | 330 | 631 | 484 |
| 01-02-2014 | 646 | 1.283 | 1.633 | 11 | 452 | 586 |
| 01-03-2014 | 888 | 1.881 | 1.370 | 80 | 528 | 552 |
| 01-04-2014 | 820 | 1.770 | 1.268 | 16 | 821 | 515 |
| 01-05-2014 | 515 | 1.296 | 1.190 | 0 | 453 | 331 |
| 01-06-2014 | 553 | 1.606 | 1.538 | 0 | 732 | 257 |
| 01-07-2014 | 708 | 1.388 | 1.528 | 38 | 613 | 332 |
| 01-08-2014 | 876 | 1.539 | 1.117 | 10 | 405 | 340 |
| 01-09-2014 | 1.028 | 1.803 | 1.769 | 141 | 616 | 172 |
| 01-10-2014 | 810 | 1.210 | 1.850 | 39 | 448 | 379 |
| 01-11-2014 | 812 | 1.333 | 1.678 | 23 | 370 | 344 |
| 01-12-2014 | 1.156 | 1.829 | 1.677 | 63 | 835 | 365 |
| 01-01-2015 | 698 | 1.559 | 1.109 | 21 | 504 | 208 |
| 01-02-2015 | 646 | 1.701 | 1.183 | 73 | 540 | 231 |
| 01-03-2015 | 990 | 1.703 | 1.560 | 47 | 412 | 177 |
| 01-04-2015 | 748 | 1.479 | 1.191 | 83 | 823 | 243 |
| 01-05-2015 | 735 | 1.364 | 1.572 | 60 | 659 | 365 |
| 01-06-2015 | 788 | 1.407 | 1.545 | 187 | 530 | 376 |
| 01-07-2015 | 809 | 1.298 | 1.164 | 26 | 457 | 373 |
| 01-08-2015 | 742 | 1.572 | 1.382 | 152 | 712 | 189 |
| **TOTAL** | **24.797** | **50.853** | **45.094** | **1.909** | **18.785** | **11.705** |
| **Gennemsnit** | **800** | **1.640** | **1.455** | **62** | **606** | **378** |
| **Median - baseline** | **803** | **1.684** | **1.462** | **28** | **612** | **386** |

## Bilag 7: Data fra interview om implementering

### Oversigt: Svar fra semistruktureret interview i NIA, ITA og TIA Februar - august 2015

| 2015 | Afsnit | februar | marts | april | maj | juni | juli | august | sum |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Kittelkort udleveret til nyansatte læger** | NIA | ja | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 5 | ja til alle nye |
| | ITA | ja | 0 | mangler | 1 | 0 | 0 | 0 | ja til alle nye |
| | TIA | 0 | 0 | barsel | 0 | 0 | 1 | 4 | alle på nær én i april |
| **Undervisning, nyansatte læger** | NIA | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| | ITA | 1 | 0 | mangler | 1 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| | TIA | 0 | 0 | barsel | 5 * | 0 | 1 | 4 | 5** |
| **Undervisning, læger** | NIA | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 | 0 | 1 | 8 |
| | ITA | 1 | 0 | mangler | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | TIA | 0 | 0 | barsel | 5 * | 3 * | 1 * | 1 * | 10 |
| **Undervisning, plejepersonale** | NIA | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | ITA | 1 | 1 | mangler | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| | TIA | 0 | 0 | barsel | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| **planlagte case gennemgange** | NIA | 0 | 0 | 10 | 16 | 1 | 0 | 0 | 27 |
| | ITA | 0 | 0 | mangler | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | TIA | 0 | 0 | barsel | 5 * | 3* | 1* | 1* | 10 |
| **konference diskussion af vejledning** | NIA | > 5 | 5 | 5 til 10 | 5 | 4 | 2 | 1 | ca. 25-30 |
| | ITA | <5 | x flere | mangler | 0 | 4 | 0 | 0 | ca. 10-15 |
| | TIA | 0 | 0 | barsel | 5 * | 3* | 1 * | 1* | 10 |
| **Journalaudit** | NIA | 0 | 0 | 8 | 16 | ja*** | 0 | 5-6 gange | 36*** |
| | ITA | 0 | 0 | mangler | 0 | 0 | 30 | 40 | 70 |
| | TIA | 0 | 0 | barsel | 5* | 3* | 1* | 1* | 10 |

| 2015 | Afsnit | februar | marts | april | maj | juni | juli | august | sum |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **tilbagemelding på audit til personale: mail/møde/konference/andet** | NIA | 0/0/0/0 | 0/0/0/0 | 0/1/1/0 | 0/0/1/0 | 0/0/1/0 | 0/0/0/0 | 0/0/2/0 | 0/1/5/0 |
| | ITA | 0/0/0/0 | 0/0/0/0 | mangler | 0/0/0/0 | 0/0/0/0 | 0/0/0/0 | 0/0/0/0 | 0/0/0/0 |
| | TIA | 0/0/0/0 | 0/0/0/0 | barsel | 0/0/5/0 | 1/0/3/0 | 1/0/1/0 | 1/0/1/0 | 3/0/10/0 |
| **Auditresultat drøftet i afsnitledelses gruppen** | NIA | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| | ITA | 0 | 0 | mangler | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| | TIA | 0 | 0 | barsel | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| **Møder i afsnittets implementeringsgruppe** | NIA | 1 | 1 | 2 | 2 | 1 | 0 | 1 | 8 |
| | ITA | 2 | 1 | mangler | 0 | 1 | 0 | 0 | 4 |
| | TIA | 0 | 2 | barsel | 0 | 1 | 0 | 0 | 3 |
| **Deltaget møde i styregruppe** | NIA | ikke afholdt | ikke afholdt | ja | ja | ja | nej | nej | 3 |
| | ITA | | | mangler | 0 | ja | ja | ja | 3 |
| | TIA | | | barsel | nej | ja | nej | nej | 1 |
| **Anvendes PDSA** | NIA | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | ITA | 0 | 0 | mangler | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | TIA | 0 | 0 | barsel | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| **Bemærkninger** | Obs spørgsmål med "journalaudits alle patienter" og "journalaudits tværsnit" er slået sammen<br>*: Ved konference<br>**: Maj tæller ikke med da det ikke er specifikt rettet mod nyansatte<br>***: Der var ikke indsamlet et konkret tal, derfor er auditgruppen i NIA kontaktet for at få de korrekte data: Fra ultimo april til medio juni er der auditeret 36 journaler og ingen i august, men primo september, hvorfor august data ikke tælles med. | | | | | | | | |

## Bilag 7, fortsat: Data fra interview af 3 læger om implementering

# Spørgsmål og kommentarer i forbindelse med semistruktureret interview

## Ændringer i antibiotika og lign. der kan have betydning for implementering

**NIA**

**Februar:** Afsnittet har efter tidligere anbefaling fra KMA eradikeret VRE-bærere uden infektioner, dette er stoppet efter aftale med Klinikchef i KMA

**August:** Meropenem er i restordre, men fås stadig er reserveret til specielle formål, der anvendes Tazocin i stedet.

**ITA**

**Juni:** Ændret antibiotikabehandling til en speciel gruppe af traumepatienter fra ortopædkirurgisk klinik.

**August:** Det blev meldt ud for 3-4 uger siden at Meropenem er i restordre. Der er skrevet til lægegruppen for ca. 14 dage siden, men da havde nogle ændret til Tazocin allerede.

**TIA**

**August:** Restordre på Meropenem fra september.

## Andre tiltag der kan have betydning for implementering

**NIA**

**Februar:** VRE-udbrud i afsnittet i januar/februar har sat fokus på antibiotisk behandling herunder antibiotisk behandling for VRE uden kliniske symptomer

**Marts:** VRE-udbrud

**Maj:** Nye kursister scorer godt – fortalt læger dette til morgenkonference

**Juni og juli:** Ferieperiode

**August:** Ferieperiode. Nye læger med start 1. august har ikke fået samme intro som øvrige nystartede læger, da kursisterne pga. ferie ikke er startet samtidigt.

**ITA**

**Februar:** Der er lavet audit på 5 traumepatienter om ex-vejledningen følges, men ikke den nye vejledning

**Maj**: Kvalitetsorganisation i afsnit er ved at blive omorganiseret, antibiotikavejledning er blevet nedprioriteret mens omorganiseringen foregår

**TIA**

**April:** Afdelingslæge har barsel

## Andre bemærkninger

**NIA**

**Maj:** læger stiller spørgsmålstegn ved væsentlighed af revurdering af antibiotika efter 2 dage.

**Juni:** Svampebehandling: Caspofungin ændret til Anidulafungin

**ITA**

**Marts:** Eget fravær i 11 dage

**TIA**

**Februar:** Lokale instrukser skal tilpasses vejledningen og godkendes af klinikchef og teamleder (afsnitsansvarlig overlæge) på TIA inden implementering. Afdelingslægen planlægger fokusmåned (undervisning, oplæg, opfølgning på patienterne), men afventer at teamleder kommer tilbage fra ferie. Afdelingslægen overvejer forslag til ensretning af journalnotater i afsnittet. Der er ingen implementeringsgruppe.

**Maj:** Afsnittets læger har både intensiv og operationsgang. Afdelingslægen har svært ved at nå til konference, når han er sat til at arbejde på operationsgangen.

**August:** Afdelingslægen er på operationsgangen. Den store turn-over på intensiv/operationsgang (40 læger) gør at der er mange, der skal introduceres til vejledningen. De nye læger, der kom fra NIA havde lommekort med og kendte vejledningen.

### Bemærkninger vedr. implementering på styregruppemøder i interventionsperiode:

Styregruppen består af følgende medlemmer, grå baggrund = den implementeringsansvarlige læge i afsnittet:

NIA: Afsnitsansvarlig overlæge DS, klinikchef og formand for Rigshospitalets lægemiddelkomité KG, professor KM, stud med (7. semester) MHO og fra juni 2015 overlæge BU

ITA: Teamansvarlig overlæge MS

TIA: Afdelingslæge MSø

KMA: Klinikchef NFM

Task Force for halvering af infektioner i Region Hovedstaden: Overlæge JA

Tilknyttet styregruppen som MPH-studerende: Hygiejnesygeplejerske Lisbeth Kyndi Bergen (LKB)

Indtil 14/4 2015 foregik styregruppemøderne uden dagsorden og referat. Der blev ikke afholdt møder i februar og marts.

I det følgende er uddrag/redigerede resuméer fra punkter i referater, hvor der er drøftet implementering i afsnittene

**Styregruppemøde 14/4 2015**

Ingen dagsorden, men følgende blev drøftet:

**Journalaudits:** Med baggrund i regionens beslutning om at regionens hospitaler ikke må anvende patienthenførbare data (CPR) til journalaudits og kvalitetsarbejde, blev muligheder for at følge projektet diskuteret. Det forventes at den regionale arbejdsgruppe vedr. patientdata og kvalitetsudvikling melder ud primo juni hvordan man skal forholde sig.

Konklusion: KM taler med KG eller BU inden næste møde, hvor det besluttes hvordan vi følger implementeringsgraden af vejledningen ved anvendelse af journalaudits.

**Validitet af overvågningsdata**: MS fortæller at der er tvivl om den statistiske metodes validitet i kontrolkort (blandt læger på ITA).

**Styregruppemøde 13/5 2015**

**Diskussion af den statistiske metode ved overvågningsdata i kvalitetsforbedringsprojekter**

Da dette er et kvalitetsforbedringsprojekt er det vigtigt at måle indikatorer over tid. Det er seriediagram bedst til. Det er en valid metode med god sensitivitet og specificitet. Seriediagrammer anvendes ved forbedringsprojekter (løbende forbedringer), kontroldiagrammer anvendes til at kontrollere processen, når den er stabil, denne metode er god til at fange ændringer fx udbrud. NFM: Tidsserieanalyser er stærke til at vise sammenhæng mellem antibiotikaforbrug og resistensudvikling.

**Journalaudits:** Regional beslutning: Vi må igen kontrollere egne kvalitetsdata på patientniveau. På NIA trækkes 4 gange ugentligt alle patienter der indenfor de sidste 24 timer har fået ordineret antibiotika. Auditten startede for 3 uger siden og der er 3-11 patienter/uge.

**Hvordan vi følger implementeringsgraden af vejledningen ved anvendelse af journalaudits:**

På NIA har BU data med til morgenkonference. I mandags diskuterede lægerne på morgenkonference hvad hæmskoen var for ikke at opfylde vejledningen 100 %. Det aftales at data fremlægges igen om 2-3 uger på en morgenkonference samt at data hænges op. Det aftales at data hænges op hver uge et diskret sted efter næste fremlæggelse. (Diskret sted af respekt for andres følelser mht. prioritering af ressourcer). ITA og TIA laver ikke journalaudits på

implementeringsgrad.

**MHO's spørgeskema – er det gennemført og evt. resultater:** Der er lavet én udsendelse af spørgeskemaet umiddelbart efter udsendelse af kittelfolder 1. februar 2015. Der var 12 besvarelser totalt fra de 3 afsnit – se vedhæftede. Næste udsendelse er 3. måneder efter introduktion af kittelfolder = dvs. ca. 1. maj.

**Styregruppemøde 22/5 2015**

**Status for implementeringen i de 3 afsnit:** I NIA har man i 6 måneder kigget på de 4 auditpunkter. Der er auditeret 3-4 gange ugentligt, kursister har den bedste compliance, desuden stiger compliance når KM, DS, eller MHO er i afsnittet. Næste step er at auditere på indholdet af ordinationer ift. vejledningen, fokuserede stuegange, udvælge sygeplejersker. der skal spørge til varighed af ab-behandling. BU har informeret læger ugentligt om resultater, dette stopper i sommerperioden, desuden har BU kigget på 10 patienter retrospektivt og holdt møde med læger for at diskutere hvordan auditresultatet kan forbedres.

**Evt.:** MSø efterlyser gode råd til implementering: få ledelsesopbakning, find andre ildsjæle til samarbejde, gøre tilbagemeldinger personneutrale.
MS oplyser at KMA-rådgivning ikke altid er i overensstemmelse med ab-vejledningen.

**Styregruppemøde 13/7 2015**

NIA: BU har orienteret om auditresultater på morgenmøde, men i juli holdes pause, der auditeres dog fortsat, men resultater diskuteres først igen efter sommerferien
ITA: MS har auditeret nogle journaler – det ser ud som om udfordringen er stillingtagen til varighed, aftaler med NFM at konferencen med KMA x 3 ugentligt begynder at adressere behandlingslængden.

**Styregruppemøde 13/8 2015**

NIA (2093): Status fra BU pr mail: *Status på 2093 er at de nye kursister bliver orienteret løbende om AB-vejledningen. Der er udleveret folder til dem. Vi fortsætter med auditering i august og fra september går vi den nye fase, hvor vi ser på relevansen af AB ordinationer i forhold til rekommandationerne i vejledningen. De kommende uger, når alle er kommet hjem fra ferie, vil jeg holde orienterings seancer til morgen konferencerne for læger i afdelingen. Mit mål er at mine kollegaer skal blive fortrolige med rekommandationerne ved case gennemgang og at de derved følger vejledningen. Og der vil naturligvis blive auditeret på dette før og efter...*

ITA: MS: Der er lavet spotaudits i juli. De viser at indikation, antibiotikatype og plan for behandling opfyldes. Det halter fortsat lidt med stillingtagen til behandlingstid. Der vurderes dog dagligt på om antibiotikabehandlingen skal fortsætte. Auditering er lidt vanskelig fordi der ikke er ensrettet hvor og hvordan der skrives i journalen. I CIS er det muligt at sætte en revurderingsdato ind, men det er et irritationsmoment for en del læger. ITA ligger i gennemsnit på 1 antibiotikapræparat mere end Herlevs intensive afsnit.

TIA (4141): Status fra MSø pr mail: *Jeg har dog i mellemtiden ved hjælp af Bülent og Markus lavet audit på 4141, som I foreslog, og seriediagrammet, som Markus har været så venlig at tegne, er vedhæftet. Det viser ikke nogen klar trend over 5 tidspunkter (1 før implementering, 4 efter), men 4141's patientklientel varierer også betydeligt i tidsrummet, som I kan se allerede ved antallet af de respektive indlagte patienter, og som jeg anser som en betydende limitering ved denne slags undersøgelser. Desuagtet bliver jeg ved med interne patientjournalgennemgange og -præsentationer og undervisning for mine kolleger i afdelingen. Jeg er af denne grund også snart løbet tør for kittelfoldere. Må man få lov at efterbestille?*

**<u>Styregruppemøde 11/9 2015</u>**

NIA: I foråret har fokus været "Den gode ordination", aktiv stillingtagen til behandlingslængde og revurdering. Efterårets fokus er om ordination er i overensstemmelse med vejledning. BU har holdt 5 minutters oplæg x mange med elementer fra implementeringen i forskellige situationer, har lavet power point samt holdt seancer med konkurrencer, hvor korrekte svar udløser præmie. BU og MHO har auditeret løbende og har sat resultatet op i et Excel ark. De har farvekodet resultatet så det giver et hurtigt overblik. Forårets auditeringer viser at 50 % er korrekte (alle punkter opfyldt hos en patient). Fremover skal læger skrive begrundelse i journal hvis de afviger vejledningen. Nogle afvigelser er begrundet i anden rådgivning fra KMA end det der står i vejledningen.

ITA: MS er i gang med audits og vil lægge sig i NIA-sporet mht. implementering i efteråret.

Data fra spørgeskemaundersøgelse – lægers brug af – og tilfredshed med kittelfolder ".

TIA: ikke tilstede

Spørgeskema er ikke blevet udsendt som aftalt i maj.

Indkøbsdata fra de 3 afsnit: MHO er ikke tilstede og har ikke sendt materiale, punktet udskydes til næste møde.

Data over dage mellem bakteriæmier med CPR og mikroorganisme: Da JA ikke er til stede og ikke har sendt materiale udskydes punktet til næste møde.