

# **INDIKATIONER FÖR ANVÄNDNING AV CIPROFLOXACIN PÅ AVDELNING 26 A, SUNDSVALLS SJUKHUS, ÅR 2016**

Grundläggande forskningsmetodik

*Oktober 2017*

Johanna Repo

Medicinsk handledare: Maria Tempé

Vetenskaplig handledare: Marika Augutis, Lennart Bråbäck och Erling Englund



## Bakgrund

Fluorokinoloner är en klass av antibiotika som är känd för sin goda kliniska effekt, höga biotillgänglighet och generellt få biverkningar (Appelbaum & Hunter 2000). De första fluorokinolonerna registrerades i Sverige 1986 och två år senare registrerades ciprofloxacin, den i Sverige mest använda fluorokinolonerna idag. Läkemedelsgruppen har en baktericid effekt genom att de hämmar bakteriens DNA-syntes genom att interagera med DNA-gyras och på så sätt förhindra spiralvridningen av DNA kedjan (Iwarson, 2011). Ciprofloxacin är den kinolon som har bäst gramnegativ effekt av kinolonerna, med täckning för tex *enterobacteriace species*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae* samt meningokocker, och blev snabbt ett mycket välanvänt preparat (Lytsy, Cars & Torell, 2005). Idag används läkemedlet främst vid urinvägsinfektioner (Referensgruppen för antibiotikafrågor, 2014). År 2002 förskrevs i svensk öppenvård 0,5 definierade dygnsdoser (DDD) per 1000 invånare och dag (Goossens, Ferech, Stichele, Elseviers, 2005), denna siffra har ökat till 0,66 DDD per 1000 invånare och dag 2016 (Folkhälsomyndigheten, 2017). DDD är den förmodade dygnsdosen vid preparatets huvudindikation, uträknat av WHO (WHO).

På 2000-talet började fluorokinolonresistens ses hos olika bakterier och ökad användning av fluorokinoloner har kopplats till resistensutveckling hos *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) samt *Escherichia coli* (Zervos et al, 2003, Hsu et al, 2010). Meticillinresistent *S. aureus* (MRSA) är en *S. aureus* bakterie vars ökade förekomst och spridning i samhället började ske i slutet av 90-talet. Graffunder et al (2002) har studerat olika riskfaktorer bakom detta och hittat att långvarig sjukhusvistelse, nylig kirurgi och enteral nutrition kan klassas som oberoende riskfaktorer, men även användandet av fluorokinoloner är en oberoende riskfaktor. I labbmiljö bidrar ciprofloxacin till selektering av mer resistent MRSA-kloner, som är mer oxacillinresistent, men ofta även ciprofloxacinresistent. Förekomsten av dessa mycket resistent stammar ökar snabbt när de utsätts för suboptimala

koncentrationer av ciprofloxacin (Venezia, Domaracki, Evans, Preston & Graffunder, 2001). På senare år har det i Europa och även i Sverige noterats en ökning av gramnegativa bakterier som är resistenta mot ciprofloxacin och andra fluorokinoloner, detta tros bero på en kraftig ökad användning av dessa preparat (ECDC, 2017). Resistensen mot fluorokinoloner är kromosomal medierad och beror oftast på mutationer i DNA-gyras (Iwarson, 2011).

Med detta som bakgrund arbetar svenska Strama för minskad användning av ciprofloxacin för att minska resistensutvecklingen hos bakterier. Strama har som mål att andelen av ciprofloxacin ska utgöra som mest 10 % av all förskrivna urinvägsantibiotika i öppenvården (Strama, 2010). Fluorokinoloner utgör den tredje vanligaste använda antibiotikagruppen inom slutenvården i Västernorrland, år 2016 rekvirerades 0,17 DDD/1000 invånare och dag, vilket ger den femte högsta rekvireringen bland Sveriges landsting och regioner samma år. Rekvirering av ciprofloxacin till slutenvården i Västernorrland har ökat mellan åren 2012-2016, men på Sundsvalls sjukhus minskar rekvireringen av ciprofloxacin något under samma tidsperiod (Strama LVN, 2016).

Enligt rekommendationer från den lokala läkemedelskommittén och lokala Stramagrupperna ska ciprofloxacin användas vid febril UVI, pyelonefrit och KAD-associerad UVI samt bukinfektioner, som uppföljande peroral behandling. Samt som ett alternativ vid penicillinallergi typ 1 vid svår nosokomial pneumoni eller bukinfektion. Vid ett flertal, men något ovanligare, diagnoser hänvisar man till nationella vårdprogram som finns på infektionsläkarföreningens hemsida. Det finns ingen kartläggning av hur fluorokinoloner används inom slutenvården i Västernorrland.

Syftet med detta arbete är att kartlägga på vilka indikationer ciprofloxacin nyinsätts, samt behandlingens duration på patienter vårdade inom geriatrisk slutenvård i Västernorrland. Arbetet granskar kvalitén på

ciprofloxacinanvändningen och försöker besvara frågan om det sker en omotiverad överanvändning av detta antibiotikum.

## Material och metod

För att studera användningen av ciprofloxacin inom slutenvården i Västernorrland valdes avdelning 26 A, akut geriatrik, ut. Det är en avdelning som vårdar sjuka äldre oavsett orsak till deras sjukdom. De flesta patienterna är över 80 år, men någon lägre åldersgräns finns inte för att vårdas på denna avdelning. Avdelningen har den tredje högsta rekvisitionen av ciprofloxacin bland vårdavdelningarna på Sundsvalls sjukhus under 2016 med 468 DDD. Alla patienter som vårdats på avdelningen under 2016 och behandlats med ciprofloxacin inkluderades i studien. Patienterna identifierades genom att man i efterhand har kunnat få ut listor, från journalsystemet NCS Cross, på vilka patienter sköterskan på avdelningen elektroniskt signerat att de givit minst en dos ciprofloxacin till.

Patienternas journaler har granskats för att ta reda på indikationen till insättning av ciprofloxacin, samt durationen av den totala antibiotikabehandlingen samt hur många dagar patienten fick ciprofloxacin. Infektionerna har kategoriserats utifrån fokus för infektionen; urinvägar, luftvägar, buk, led/skelett och övrig. Även dosering samt duration i dagar för total antibiotikabehandling samt behandling med ciprofloxacin har studerats.

För att avgöra om behandlingen är insatt på rätt eller felaktig grund har "Antibiotika – Riktlinjer för antibiotikabehandling av vuxna på sjukhus i Västernorrland", landstingets egna riktlinjer för val av antibiotika används (Strama Västernorrland, 2014). Riktlinjerna uppdaterades senast 140827 och är de som gäller under 2016. Behandlingens duration har också ställts mot riktlinjerna i denna skrift. För korrekt duration har rekommendationen plus/minus en dag godkänts. För de infektioner som inte berörs i denna skrift har nationella vårdprogram från

infektionsläkarföreningen konsulterats ([www.infektion.net](http://www.infektion.net)). Inför projektet har godkännande av berörd verksamhetschef inhämtats.

### **Etiska överväganden**

Patienterna själva är inte tillfrågade om deras journaler får genomgå granskning utan berörd verksamhetschef har gett sitt godkännande. Detta kan anses oetiskt, då patienterna är helt ovetande om att deras journaler granskas i efterhand, men är den rutin som gäller vid studier som kräver journalgranskning och vid kvalitetssäkringsprojekt.

### **Resultat**

Totalt identifierades 56 enskilda insättningar av ciprofloxacin på patienter under 2016 på avdelning 26A. Av dessa exkluderades 7 för att de fått ciprofloxacin insatt av annan vårdgivare innan inläggning på avdelning 26A. Två insättningstillfällen exkluderades då de redan var registrerade en gång tidigare. Slutligen inkluderades 47 patienter som satts in på ciprofloxacin under sin vårdtid på avdelning 26A, se fig 1. Det var totalt 49 indikationer, då två patienter hade dubbla indikationer för valet av ciprofloxacin.

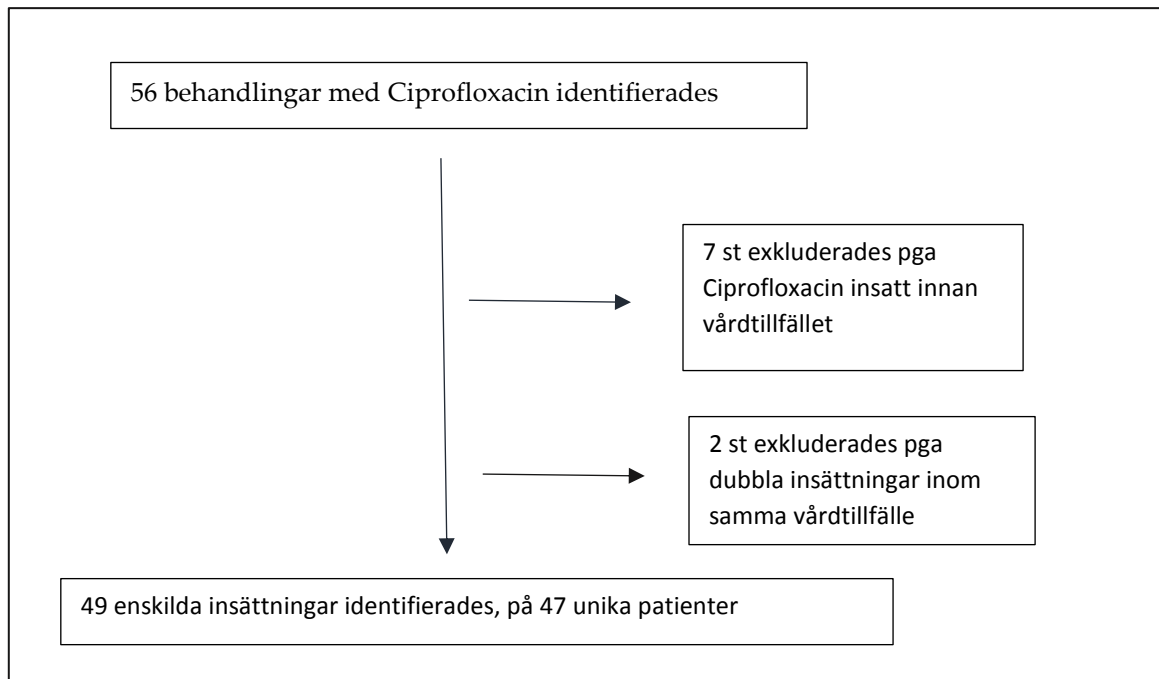


Fig. 1. Flödesdiagram för beskrivning av insättande av ciprofloxacin och exkludering.

Den vanligaste indikationen för insättande av ciprofloxacin var febril urinvägsinfektion (UVI), följt av urinkateter (KAD) -associerad UVI, afebril UVI, bukinfektion och luftvägsinfektion. I kategorin övriga var det främst hud- och sårinfektioner. Ingen insättning av ciprofloxacin skedde på indikationen infektion i led/skelett. Indikationen för insättande av ciprofloxacin klassas som korrekt i 31 fall (63,3%) och fel i 18 fall, se fig. 2. I sex fall hade insättandet av ciprofloxacin skett efter att infektionsläkare konsulterats, alla dessa klassas som korrekt indikation.

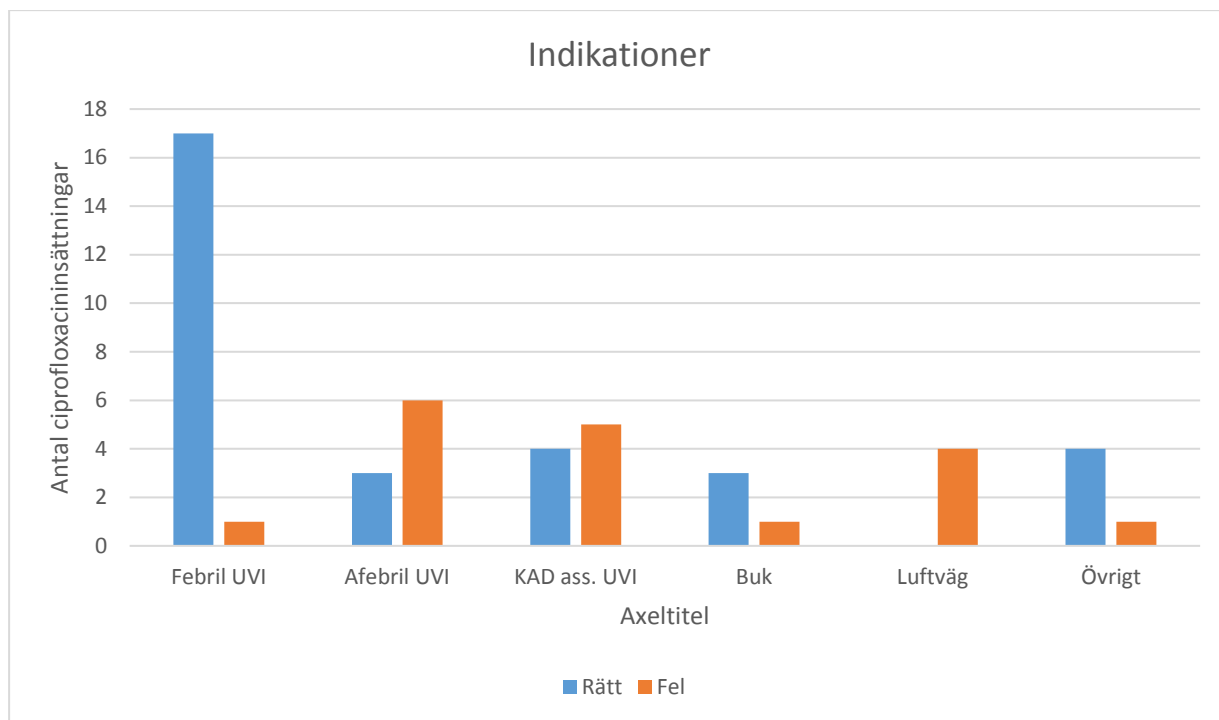


Fig. 2. Antal ciprofloxacininsättningar vid olika indikationer korrekta respektive felaktiga (n=49 insättningar/47 individer).

Den totala genomsnittliga durationen av antibiotikabehandling är i detta material 11,3 dygn, varav 7,4 dygn utgjordes av behandling med ciprofloxacin. Längst tid med antibiotika fick patienter med bukfokus, medan patienter med afebril UVI fick kortast behandlingsduration. En adekvat antibiotikaduration, enligt lokala riktlinjer, uppnåddes i 43% av alla behandlingar, se tabell 1.

Dosen av ciprofloxacin följde lokala riktlinjer alternativt rekommenderad dosering enligt FASS i 42 av 47 (89,3%) insättningar, med tanke på patientens njurfunktion, infektionsfokus och bakteriellt agens.



Tabell 1. Medeldurationen av total antibiotikabehandling respektive ciprofloxacinbehandling (dagar (spridning)) för olika infektionsfokus. Andelen adekvat totalduration, för lång och för kort totalduration (antal patienter/procent) enligt lokala riktlinjer.

	Medelduration hela behandlingen (dagar (min-max))	Medelduration Ciprofloxacin-behandling (dagar (min-max))	Adekvat duration (antal /(%)	För lång duration (antal /(%)	För kort duration (antal /(%)
Febril UVI	11,7 (8-24)	6,6 (1-12)	9 av 18 /(50)	4 av 18/(22)	5 av 18 /(28)
Afebril UVI	7,8 (4-10)	7,0 (1-10)	3 av 9 /(33)	4 av 9 /(44)	2 av 9 /(22)
KAD associerad UVI	10,1 (7-17)	8,0 (5-14)	5 av 9 /(56)	4 av 9 /(44)	0
Bukinfektion	22,5 (6-56)	16,3 (3-42)	2 av 4 /(50)	2 av 4 /(50)	0
Luftvägsinfektion	12,5 (7-17)	7,0 (1-14)	1 av 4 /(25)	3 av 4 /(75)	0
Övrigt	10,0 (5-15)	5,2 (1-10)	3 av 5 /(60)	1 av 5 /(20)	1 av 5 /(20)
Alla infektioner	11,3 (4-56)	7,4 (1-42)	21 av 49 /(43)	18 av 49/(37)	8 av 49/(16)

## Diskussion

Att endast 56 patienter som fått ciprofloxacin inläggades under år 2016 på avdelning 26A kan låta lite. Flera olika felkällor har diskuterats när patientlistan studerades, bland annat om det kunde vara felaktig kvittering på given dos av sköterska på avdelningen, eller förekomst av bugg i datasystemet som kan hämta ut information ur journalsystemet. Men om man antar att patienten får hela sin behandling med ciprofloxacin via avdelningen och medeldurationen är 7,3 dygn så ger det en uppskattad DDD på 409. Avdelningen rekvirerade 468 DDD under 2016, vilket tyder på att vi sannolikt identifierat de flesta patienter som behandlats med ciprofloxacin 2016.

Huvudsyftet med arbetet var att studera indikationen för insättningen av ciprofloxacin hos patienter som vårdas på avdelning 26 A, Sundsvalls sjukhus. För att bedöma om behandlingsindikationen och durationen varit korrekt eller inte har information om patientens kön, infektionsfokus och odlingsfynd ställts mot rekommendationerna i skriften "Antibiotika – Riktlinjer för antibiotikabehandling av vuxna på sjukhus i Västernorrland" samt för de infektioner som inte berörs där, nationella vårdprogram utgivna av infektionsläkarföreningen.

Hos knappt 2/3 av patienterna sker insättning av ciprofloxacin på en korrekt indikation. Olika typer av urinvägsinfektioner utgör det vanligaste infektionsfokus, vilket är ett förväntat resultat då ciprofloxacin främst är ett urinvägsantibiotika, här sker också flest insättningar av ciprofloxacin på en korrekt indikation. Men det finns svårigheter här också. För afebrila urinvägsinfektioner är ciprofloxacin inte ett rekommenderat förstahandsalternativ. Vid de korrekta insättningarna som gjorts i denna grupp har ordinerande läkare tagit hänsyn till odlingsfynd och resistensbesked som anger bakterier resistent för de rekommenderade alternativen. Att behandla en KAD-associerad UVI är svårt. Här gäller det att behandla infektioner orsakade av påvisade patogener, inte kolonisation i urin. Feber hos kateterbärare beror oftast på andra orsaker än febril UVI. De insättningar som klassats som

felaktiga inom denna grupp har oftast gjort det för att de behandlar en kolonisation och inte en infektion orsakad av dessa bakterier.

Få studier avseende behandlingsindikationer vid klinisk användning av ciprofloxacin finns publicerade. Den mest nyliga som också är något större i sin omfattning är gjord i Libanon 2015. Under en period på 6 månader identifierades 59 patienter som sattes in på ciprofloxacin på ett helt sjukhus. Den vanligaste indikationen för användning av ciprofloxacin var infekterad diabetesfot (12 patienter) följt av profylax vid transuretral blåskirurgi (10 patienter) och vid UVI (10 patienter). I denna studie hade 96,6 % av patienterna fått ciprofloxacin på korrekt indikation jämfört med lokala riktlinjer (Kabbara et al. 2015). Detta är resultat som inte stämmer överens med resultaten i denna studie. På avdelning 26 A vårdar man inte patienter som ska genomgå elektiv kirurgi vilket gör att antibiotika som profylax inte är aktuellt. Generellt sett vårdar avdelningen inte heller patienter med infekterade diabetesfötter primärt, utan den enda gemensamma indikation som blir kvar är UVI.

Ciprofloxacin är inte ett rekommenderat antibiotika vid luftvägsinfektioner på grund av att det har sämre effekt på streptokocker grupp A, B, C och G samt pneumokocker jämfört med moxifloxacin eller levofloxacin som är de kinoloner som rekommenderas som ett möjligt alternativ hos pc-allergiker med luftvägsinfektioner. I detta material har ciprofloxacin satts in i fyra fall på luftvägsindikation, hos två av dessa hade patienterna även misstänkt eller verifierad UVI och behandlande läkare har då haft ett önskemål om att behandla båda infektionerna med ett och samma preparat.

De senaste åren har den rekommenderade durationen av antibiotikabehandlingens längd kortats generellt (Elizabeth et. al 2017). Effekten på utläkning är lika god men antibiotikaförbrukningen minskar och sannolikt också resistensutvecklingen. I detta material är medeldurationen oavsett diagnos 11,3 dygn. I knappt hälften av fallen har patienterna fått rätt längd på sin antibiotikabehandling. Vid fel

behandlingsduration var det vanligare att behandlingen blev för lång än för kort. En teori om varför det är så kan vara att under vårdtiden rondas patienten av flera olika läkare som inte alltid har hela infektionsförloppet klart för sig. I de flesta fall var det dock tydligt dokumenterat i journalen varför antibiotika sattes in, dock fanns ingen kommentar om hur länge behandlingen skulle pågå. Den patient som fick antibiotika under längst tid i detta material fick det i 56 dygn, hon led av en uterusabscess som var svår att dränera kirurgiskt.

Standarddos för ciprofloxacinbehandling är 500 mg två gånger dagligen, men vid vissa agens till exempel *Pseudomonas aeruginosa* ökas dosen. Det som även är värt att beakta är patientens njurfunktion, vid ett kreatininclearance  $<40$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ska dosen reduceras (Strama). I detta material fick 89,3% av patienterna rätt dosering i förhållande till agens och njurfunktion.

## **Konklusion**

Detta arbete visar att lokala riktlinjer avseende ciprofloxacinanvändning vid olika indikationer följs i knappt två tredjedelar av fallen. Inom området luftvägsinfektioner, men även afebril UVI finns utrymme för förbättring, i dessa grupper får hälften eller mer än hälften av patienterna ciprofloxacin utan att de följer de lokala riktlinjerna. I övrigt noteras att dosjustering av ciprofloxacin vid nedsatt njurfunktion görs på adekvat sätt, men att rekommenderade behandlingstider överskrids i drygt en tredjedel av fallen.

För att förbättra följsamheten ytterligare till gällande riktlinjer och därmed bidra till ökad kvalitet på antibiotikaförskrivningen och i förlängningen minskad resistensutveckling, kan införandet av antibiotikaronder på Sundsvalls sjukhus vara av värde. En antibiotikarond är av en infektionsspecialist återkommande strukturerad genomgång av alla patienter som står på antibiotika på en vårdavdelning.

## Referenser

Appelbaum P, Hunter P (2000). The fluoroquinolone antibacterials: past, present and future perspectives. *Int J Antimicrob Agents*, 16, 5-15

Elizabeth E Dawson-Hahn, Sharon Micken, Igho Onakpoya, Nia Roberts, Matthew Kronman, Chris C Butler, Matthew J Thompson (2017). Short-course versus long-course oral antibiotic treatment for infections treated in outpatient settings: a review of systematic reviews, *Family Practice*, 34, 511–519

European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). *Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2015*. Stockholm 2017

Folkhälsomyndigheten (2017). *Swedres-Svarm 2016. Consumption of antibiotics and occurrence of antibiotic resistance in Sweden*. Solna/Uppsala.

Graffunder E, Venezia R (2002). Risk factors associated with nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection including previous use of antimicrobials. *J Antimicrob Chem*, 49, 999-1005

Goossens H, Ferech M, Stichele R, Elseviers M (2005), Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet*, 365, 579-87

Hsu L-Y, Tan T-Y, Tam V, Kwa A, Fischer D, Koh T-H ... the network for Antimicrobial Resistance Surveillance (Singapore) (2010). Surveillance and Correlation of Antibiotic Prescription and Resistance of Gram-Negative Bacteria in Singaporean Hospitals. *Antimicrob Agents Chemother*, 54, 1173-1178

Iwarson, S (2011). *Infektionsmedicin – epidemiologi, klinik, terapi*. Sävedalen: Säve förlag.

Kabbara, W. K., Ramadan, W. H., Rahbany, P., & Al-Natour, S. (2015). Evaluation of the appropriate use of commonly prescribed fluoroquinolones and the risk of dysglycemia. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 11, 639–647.

Lytsy B, Cars O, Torell E (2005). Kinoloner – bot som blivit hot. *Läkartidningen*, 48, 3651-3660

Referensgruppen för antibiotikafrågor. *Kunskapsunderlag för ciprofloxacin 2014*. Hämtad 171004 från <http://www.sls.se/raf/>

Strama, Nationell app, uppdaterad 170920. *Sjukhusvård: PO behandling med antibiotika vid nedsatt njurfunktion*. Informationen hämtad 171003.

Stramas mål för antibiotikaanvändningen i öppenvård. Ungefär 2010. Hämtad 170425 från [www.strama.se](http://www.strama.se)

Strama Västernorrland. *Antibiotika – Riktlinjer för antibiotikabehandling på sjukhus i Västernorrland*. 2014 <http://intern.lvn.se/Halsa-varld/Smittskydd/Antibiotika---Strama/Behanlingsriktlinjer-sluten-varld/>

Antibiotikaanvändning – recept och rekvisition inklusive helår 2016 version 170125. Powerpoint presentation på Strama LVN möte 170125. Källa för antibiotikastatistik e-hälsomyndigheten.

Venezia R, Domaracki B, Evans A, Preston K, Graffunder E (2001). Selection of high-level oxacillin resistance in heteroresistant *Staphylococcus aureus* by fluoroquinolone exposure. *J Antimicrob Chem*, 48, 375-381

WHO Collaborating center for drug statistics methodology. ATC/DDD index 2017. [www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index](http://www.whocc.no/atc_ddd_index)

Zervos M, Hershberger E, Nicolau D, Ritchie D, Blackner L, Coyle E ... Lubowski T (2003). Relationship between Fluoroquinolone Use and Changes in Susceptibility to Fluoroquinolones of Selected Pathogens in 10 United States Teaching Hospitals, 1991-2000. *Clin Infect Dis*, 39, 552-9