

# Stigende antibiotikaforbrug på sygehusene

Ulrich Stab Jensen

På sygehusene anvendes mange forskellige antibiotika, både smal- og bredspektrede. Penicilliner har altid udgjort en stor andel af det samlede forbrug, og Danmark har haft et lavt antibiotikaforbrug sammenlignet med andre europæiske lande [1].

I denne artikel undersøges, om smalspektrede antibiotika stadig anvendes i samme grad som tidligere, og om Danmark fortsat er blandt de lavestforbrugende lande i Europa. I det følgende beskrives udviklingen i antibiotikaforbruget i sekundærsektoren gennem de seneste ti år. Jeg vil forsøge at forklare de observerede tendenser trods mange ubekendte faktorer.

## HVAD PÅVIRKER ANTIBIOTIKAFORBRUGET I SEKUNDÆRSEKTOREN?

Forbruget af antibiotika i sekundærsektoren er yderst komplekst og afhænger bl.a. af: 1) patienternes øgede behov for antibiotika (patienterne i sekundærsektoren er mere syge, end patienterne i primærsektoren), 2) aktiviteten på sygehuse (sengedage, indlæggelser, liggetider, operationer m.m.), 3) sygehushygiejne og nosokomielle infektioner og 4) lokale resistensforhold.

Selv om kun 10% af det samlede antibiotikaforbrug foregår på sygehusene, er selektionstrykket for antibiotikaresistens her langt højere end i primærsektoren.

## OVERVÅGNING AF FORBRUGET I SEKUNDÆRSEKTOREN

Siden 1997 har forbruget af al medicin på hospitalerne i Danmark været overvåget og registreret i Lægemiddelstatistikregisteret. Sygehusene registrerer deres forbrug af medicin på afdelingskoden og ikke på patientens CPR-nummer (som man gør i primærsektoren). Antibiotikaforbrugsdata fra Lægemiddelstatistikregisteret indgår i overvågningsprogrammet Danish Integrated Antimicrobial resistance Monitoring and Research Programme (DANMAP). Programmet overvåger antibiotikaforbrug og -resistens hos produktionsdyr, i fødevarer og hos mennesker i primærsektoren og sekundærsektoren. Dataene er siden 1996 blevet rapporteret årligt i DANMAP-rapporten. Denne artikel er bl.a. baseret på data fra den seneste rapport: DANMAP 2010 [2].

Antibiotikaforbruget i sekundærsektoren opgøres i defineret daglig dosis (DDD) pr. 1.000 indbyggere pr.

døgn (DID) til sammenligning med forbruget i primærsektoren. Det opgøres også i DDD pr. 100 sengedage (DBD) og i DDD pr. 100 indlæggelser (DAD). Disse enheder anvendes for at medinddrage aktiviteten på sygehusene i forbruget, så det afspejler det selektionstryk, som mikroorganismene påvirkes af med risiko for udvikling af antibiotikaresistens. Da forbruget alt-overvejende foregår på somatiske afdelinger, mens en del sengedage afvikles på ikkesomatiske afdelinger (rehabiliteringscentre, hospicer, specialiserede og psykiatriske afdelinger/hospitaler), indgår kun offentlige, somatiske sygehuse i disse opgørelser.

DDD er den formodede gennemsnitlige vedligeholdelsesdosis, der pr. dag er nødvendig af et lægemiddel til brug ved dets hovedindikation hos voksne. DDD er en måleenhed og reflekterer ikke nødvendigvis den anbefalede eller ordinerede daglige dosis.

## ANTIBIOTIKAFORBRUGETS UDVIKLING

I de seneste ti år har forbruget af antibiotika på de somatiske hospitaler ændret sig meget. Sektorens totale forbrug er steget fra 1,5 DID til 1,9 DID i denne periode, hvilket er en stigning på 31%. Desuden er der sket en stigning i forbruget af bredspektrede antibiotika fra 0,7 DID i 2001 til 1,3 DID i 2010 (Figur 1). Bredspektrede antibiotika udgjorde således 67% af

## STATUSARTIKEL

Afdeling for  
Mikrobiologisk  
Overvågning og  
Forskning, Statens  
Serum Institut

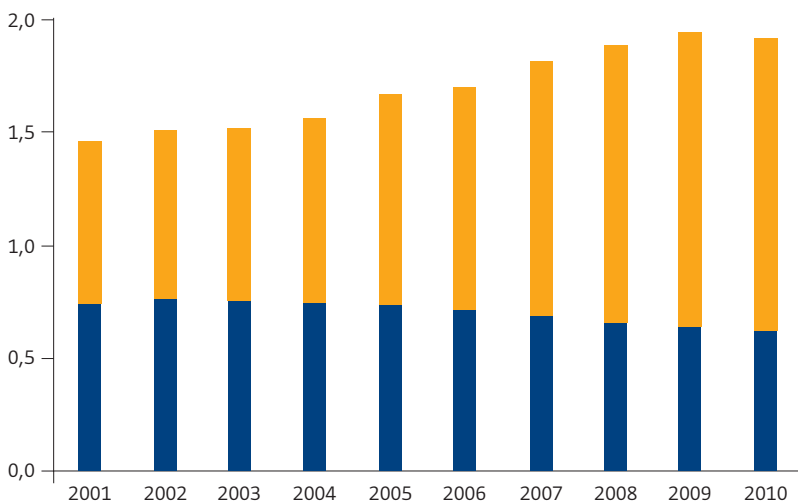


Antibiotikum i blandingssæt gøres klar til infusion.

 FIGUR 1

Antibiotikaforbruget i sekundærsektoren opdelt i smal- og bredspektrede antibiotika. Smalspektrede antibiotika inkluderer: beta-laktamasefølsomme penicilliner, beta-laktamaseresistente penicilliner, første generationscefalosporiner, monobaktamer, trimethoprim, sulfonamider, makrolider, lincosamider, glykopeptider, fusidinsyre, imidazolderivater, nitrofuranderivater og »andre antibakterielle midler«. Bredspektrede antibiotika inkluderer: tetracykliner, penicilliner med udvidet spektrum, kombinationer af penicilliner inkl. beta-laktamasehæmmere, anden- og tredje generationscefalosporiner, carbapenemer, sulfonamid og trimethoprim inkl. derivater i kombination, aminoglykosider, fluorquinoloner og polymyxiner.

DDD pr. 1.000 indbyggere pr. døgn



DDD = defineret daglig dosis

■ Smalspektrede ■ Bredspektrede

det totale forbrug i sekundærsektoren i 2010 mod 49% i 2001, og især brugen af cefalosporiner, fluorquinoloner, penicilliner kombineret med betalaktamasehæmmere og carbapenemer er steget forholdsvis mest på bekostning af bl.a. penicillin G & V (Figur 2). Det er vigtigt at huske, at DDD er afhængigt af det anvendte antibiotikum, og at forbruget ved kombinationsbehandling opgøres for hvert enkelt anvendt antibiotikum (i DDD), og at behandling af børn giver et lavere forbrug end behandling af voksne.

Udviklingen i forbruget hænger nøje sammen med udviklingen af resistens blandt bakterierne. De seneste ti års stigende forbrug målt i DID fortæller ikke noget om, hvorvidt den enkelte patient har fået dækkende behandling eller ej, om stigningen skyldes højere doser eller samme dosis i længere tid, eller om flere patienter er blevet behandlet. Det sidste kræver, at man ser på aktiviteten på sygehusene. Forbrugstal opgjort i DID viser derfor ikke, hvad den enkelte patients eksponering for antibiotika har været. Man kan altså ikke direkte ud fra disse tal udlede, hvor stort selektionstrykket for udvikling af antibiotikaresistens har været hos den enkelte patient.

## ØGET AKTIVITET PÅ SYGEHUSENE

Ved at sammenholde forbruget med aktiviteten på sygehusene kan det undersøges, om det øgede forbrug af antibiotika kan skyldes, at flere patienter er blevet behandlet. Aktiviteten på sygehusene har ændret sig væsentligt i de seneste ti år. Den gennemsnitlige liggetid på offentlige somatiske sygehusafdelinger er faldet fra 5,2 til 3,0 dage, og antallet af sengepladser er faldet med ca. 20%, mens antallet af operationer på offentlige sygehuse er steget med ca. 25% [3, 4]. Forbruget på de somatiske afdelinger er steget fra 48,3 til 87,7 DBD (82%) eller fra 249,8 til 284,9 DAD (14%) over de seneste ti år. Denne forskel i forholdsmæssige stigninger skyldes, at antallet af sengedage er faldet med 26%, mens antallet af indlæggelser er steget med 18%, samtidig med at antallet af DDD er steget med 35%. Antallet af patienter med mindst én kontakt til sygehusene er også steget gennem de seneste ti år [4]. Den øgede aktivitet på sygehusene med flere og kortere indlæggelser og flere operationer har betydning for antibiotikaforbruget og må formodes at øge behovet for antibiotika. Dette behov har afspejlet sig i antibiotikaforbrugets udvikling i de seneste ti år.

## FLERE INFektionER PÅ SYGEHUSENE

Gennem de seneste ti år er der blevet etableret flere forskellige tiltag til nedbringelse af antallet af nosokomielle infektioner. Disse tiltag har blandt andet været kontinuerlig fokus på håndhygiejne, udbygning af de lokale hygiejneorganisationer, udarbejdelse af de danske hygiejnestandarder (DS 2450 og den tilhørende serie af standarder i DS 2451) samt øget overvågning af infektioner.

I flere prævalensundersøgelser er det blevet påvist, at 7-9% af de undersøgte patienter havde nosokomielle infektioner, mens op til 15% havde infektioner, der var erhvervet uden for sygehusene, men der findes ingen nationale tal for incidenser af infektioner på sygehusene [5].

En infektionstype, hvor der foreligger nationale eller regionale incidensopgørelser, og som udløser en omfattende antibiotikabehandling, er bakteræmi. Bakteræmier er ikke udelukkende nosokomielle; en stor del af bakteræmierne er erhvervet uden for sygehusene. I flere danske populationsbaserede studier er det blevet påvist, at antallet og incidensen af betydelige bakteræmier er steget gennem de seneste 30 år, om end ikke så kraftigt inden for de seneste ti år [6-8]. Det øgede antal bakteræmier på sygehusene har betydet øget antibiotikaforbrug, men der mangler nationale opgørelser for andre hospitalsinfektioner, hvor det undersøges, om der er kommet flere infektioner på sygehusene, hvilket i bekræftende fald ville

kunne forklare en yderligere stigning i antibiotikaforbruget.

### ØGET FOREKOMST AF RESISTENS

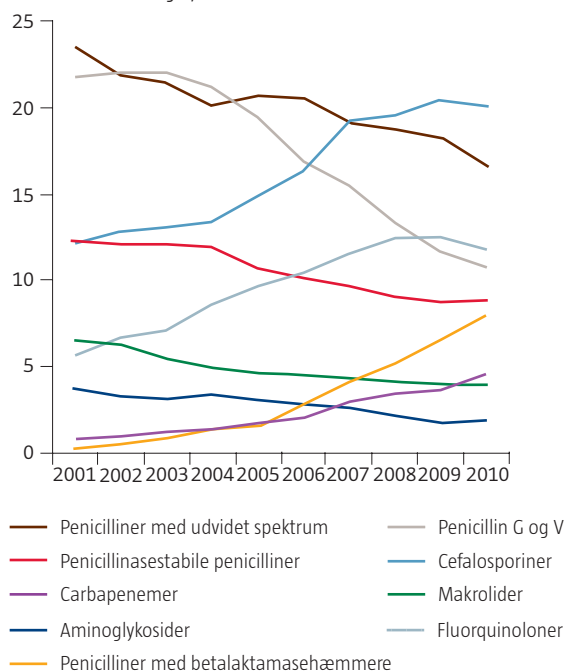
Nationale resistensopgørelser er til gengæld tilgængelige. Blandt *Escherichia coli*-isolater fra bloddyrninger er resistensen over for cefuroxim, ciprofloxacin og gentamicin steget signifikant i løbet af de seneste ti år. Resistensen over for tredje generations-cefalosporiner er også steget blandt både *E. coli* og *Klebsiella pneumoniae* [2]. Især stigningen i ciprofloxacinresistensen i *E. coli* har været i tæt følge med det stigende ciprofloxacinforbrug [9]. I de senere år er der også observeret en stigning i antallet af enterokokinfektioner. Særligt er antallet af invasive ampicillinresistente *Enterococcus faecium*-infektioner steget kraftigt. En mulig forklaring på dette kan være det stigende forbrug af carbapenemer og cefalosporiner, som ikke virker på enterokokker [10]. Samtidig er der observeret en øget forekomst af de resistente *extended spectrum beta-lactamase* (ESBL)-producerende *E. coli*- og *K. pneumoniae*-bakterier på sygehusene [11, 12]. Det øgede forbrug af bredspektrede antibiotika på hospitalerne skyldes til dels den øgede forekomst af ESBL-producerende *E. coli* og *K. pneumoniae*. Disse bakterier er blandt andet dukket op pga. et øget forbrug af bredspektrede antibiotika.



FIGUR 2

Hyppest anvendte antibiotika på de offentlige somatiske sygehuse.

Andel af totalforbruget, %



### FAKTABOKS

Sekundærsektoren, sygehuse og hospitaler er ensbetydende begreber.

Antibiotikaforbrug opgøres i defineret daglig dosis (DDD).

Forbruget kan sættes i forhold til hele befolkningen; DDD pr. 1.000 indbyggere pr. døgn (DID) eller i forhold til aktiviteten på sygehusene; DDD pr. 100 indlæggelser (DAD) og DDD pr. 100 sengedage (DBD).

Anvendelse af antibiotika medfører resistens, og øget resistens kan medføre øget antibiotikaforbrug.

Danmark deltager i overvågningsprogrammet European Surveillance of Antimicrobial Consumption, der registrerer antibiotikaforbruget i de europæiske lande.

Antibiotikateam på sygehusene kan ændre antibiotikaforbruget og påvirke resistensudviklingen.

Antibiotikaforbrug og -resistens i sekundærsektoren er således et spørgsmål om hønen og ægget. For nogle infektioners vedkommende er det stigende og ændrede forbrug en konsekvens af øget resistens, mens det for andre infektioner er det stigende og ændrede forbrug, der medfører øget resistens blandt og forekomst af mikroorganismene. Et eksempel på det sidste er udbruddene af *Clostridium difficile* 027 i 2010. En nyligt publiceret britisk undersøgelse viser, at centralt styret »antibiotic stewardship« kunne nedbringe forbruget af »højrisiko«-antibiotika som cefalosporiner og fluorquinoloner betydeligt med et signifikant fald i *C. difficile*-infektioner til følge [13].

I Danmark har foreløbige resultater fra et interventionsstudie på Bispebjerg Hospital vist, at et centralt styret antibiotikavalg af et antibiotikateam kan nedbringe forbruget af cefalosporiner og fluorquinoloner betydeligt. Dette medførte et fald i antallet af patienter med især ESBL-producerende bakterier på sygehuset [2].

### ANTIBIOTIKAFORBRUGET INTERNATIONALT

Danmark deltager i overvågningsprogrammet European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC). I begyndelsen af tiåret lå det danske antibiotikaforbrug i den nedre tredjedel af de 15 rapporterende europæiske landes [1]. I 2009, hvor 22 europæiske lande rapporterede om antibiotikaforbrug i sekundærsektoren, var det danske forbrug rykket op i den højeste forbrugende halvdel (ottendehøjeste forbrug) [14]. Det er dog vigtigt at pointere, at registrering af antibiotikaforbrug ikke foregår på samme måde i alle de deltagende lande, og at der generelt er visse metodologiske udfordringer ved at måle forbruget i sekundærsektoren. Dog har vi i Danmark anvendt samme metode gennem mange år. Hvad det nøjagtige forbrug er, spiller en mindre rolle i forhold til de tendenser og forskydninger, der er observeret de seneste ti år.

## KONKLUSION

Antibiotikaforbruget i sekundærsektoren er steget gennem de seneste ti år. Forbruget er skiftet mod flere bredspektrede antibiotika på bekostning af blandt andet smalspektret penicillin. Antibiotikaforbrug og -resistens er uadskilleligt forbundet, men nedsættelse af forbruget (og resistensen) kan opnås med bedre diagnostik, hygiejniske tiltag, restriktiv antibiotikapolitik og daglig opfølgning på antibiotika-behandling. Til forskel fra for ti år siden er Danmark ikke længere blandt de lavest forbrugende lande i Europa.

**KORRESPONDANCE:** Ulrich Stab Jensen, Afdeling for Mikrobiologisk Overvågning og Forskning, Statens Serum Institut, Ørestads Boulevard 5, 2300 København S. E-mail: uje@ssi.dk

**ANTAGET:** 6. september 2011

**INTERESSEKONFLIKTER:** Forfatterens ICMJE-formular er tilgængelig sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

## LITTERATUR

- Vander Stichele RH, Elseviers MM, Ferech M et al. Hospital consumption of antibiotics in 15 European countries: results of the ESAC retrospective data collection (1997-2002). *J Antimicrob Chemother* 2006;58:159-67.
- DANMAP 2010. Use of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, foods and humans in Denmark. [www.danmap.org/pdfFiles/Danmap\\_2010.pdf](http://www.danmap.org/pdfFiles/Danmap_2010.pdf) (1. jul 2011).
- Sundhedsstyrelsen. [www.sst.dk/Indberetning%20og%20statistik/Sundhedsdata/Noegletal.aspx](http://www.sst.dk/Indberetning%20og%20statistik/Sundhedsdata/Noegletal.aspx) (1. jul 2011).
- Sundhedsvæsenet i nationalt perspektiv. København: Indenrigs- og Sundhedsministeriet, 2010.
- Information fra Central Enhed for Infektionshygiejne. CEI-NYT 2011, nr. 116.
- Schønheyder HC, Sjøgaard M. Existing data sources for clinical epidemiology: The North Denmark Bacteremia Research Database. *Clin Epidemiol* 2010;2:171-8.
- Sjøgaard M, Nørgaard M, Dethlefsen C et al. Temporal changes in the incidence and 30-day mortality associated with bacteremia in hospitalized patients from 1992 through 2006: a population-based cohort study. *Clin Infect Dis* 2011;52:61-9.
- Harboe ZB, Benfield TL, Valentiner-Branth P et al. Temporal trends in invasive pneumococcal disease and pneumococcal serotypes over 7 decades. *Clin Infect Dis* 2010;50:329-37.
- Jensen US, Skjøtt-Rasmussen L, Olsen SS et al. Consequences of increased antibacterial consumption and change in pattern of antibacterial use in Danish hospitals. *J Antimicrob Chemother* 2009;63:812-5.
- Lester CH, Sandvang D, Olsen SS et al. Emergence of ampicillin-resistant *Enterococcus faecium* in Danish hospitals. *J Antimicrob Chemother* 2008;62:1203-6.
- Hansen DS, Frimodt-Møller, DANRES-arbejdsgruppen. Prævalens af ESBL-producerende bakterier. *EPI-NYT Uge* 15 – 2010.
- Lester CH, Olsen SS, Jakobsen L et al. Emergence of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL)-producing *Klebsiella pneumoniae* in Danish hospitals; this is in part explained by spread of two CTX-M-15 clones with multilocus sequence types 15 and 16 in Zealand. *Int J Antimicrob Agents* 2011;38:180-2.
- Talpaert MJ, Gopal Rao G, Cooper BS et al. Impact of guidelines and enhanced antibiotic stewardship on reducing broad-spectrum antibiotic usage and its effect on incidence of *Clostridium difficile* infection. *J Antimicrob Chemother* 2011;66:2168-74.
- ESAC YEARBOOK 2009. ESAC – European Surveillance of Antimicrobial Consumption. <http://www.esac.ua.ac.be> (1. jul 2011).

# Udviklingen i anvendelse af antibiotika i dansk fødevarerproduktion

Vibeke Frøkjær Jensen

## STATUSARTIKEL

Afdeling for Mikrobiologi og Risikovurdering, Fødevarerinstitutionen, Danmarks Tekniske Universitet

På verdensplan anvendes antibiotika både i animalsk og vegetabilsk fødevarerproduktion, men anvendelsen som pesticid er ikke tilladt i EU [1].

I Danmark har antibiotika i den animalske produktion været anvendt både terapeutisk og ved tilsætning til foder i lave doser med henblik på vækstfremmende effekt. Forbruget steg kraftigt i begyndelsen af 1990'erne og nåede et hidtidigt maksimum i 1994 (Figur 1).

Vækstfremmeren avoparcin (et glykopeptid) blev forbudt i Danmark i 1995 pga. krydsresistens til vancomycin, og virginiamycin (streptogramin) blev forbudt i 1998. Landbruget indgik i 1998 en aftale om frivilligt ophør med brug af vækstfremmere til svin over 35 kg, fjerkræ og kvæg og endelig i 1999 en fuldstændig udfasning af alle antibiotiske vækstfremmere i Danmark [3]. I EU blev antibiotika, som tilhørte klasser med human terapeutisk betydning, forbudt i

1999; endelig udfasning af alle antibiotiske vækstfremmere i EU fandt sted i 2006.

## TERAPEUTISK BRUG AF ANTIBIOTIKA TIL PRODUKTIONS DYR

Dyrlæger har i princippet fri ordinationsret, men fra begyndelsen af 1990'erne har brugen af terapeutiske antibiotika til dyr i stigende grad været reguleret af lovgivning; her skal blot nævnes nogle enkelte regler med størst indflydelse.

I kaskadereglen fastlægges det, at dyrlæger som udgangspunkt skal ordinere et lægemiddel, der er godkendt til den aktuelle dyreart, hvis et sådant findes. Ellers skal der vælges et lægemiddel, der er godkendt til en anden dyreart, subsidiært et lægemiddel til mennesker, subsidiært et magistrelt lægemiddel. Håndhævelsen af kaskadereglen var en væsentlig faktor for et markant fald i antibiotikaforbruget til dyr