TEMA

Antibiotisk behandling – i 2011

Et af de bedre numre skrevet af det just opløste rockband R.E.M. hedder: »It's the end of the world as we know it«. Det er selvfølgelig et udsagn, som kan anvendes i mange sammenhænge. For undertegnede med en kandidateksamen fra 1982 var »verden«, at stort set alle infektioner kunne behandles med penicillin, at MRSA var en helt ny by i USA, og at vi i Danmark havde verdens fornuftigste antibiotikapolitik.

Nu er MRSA også en by i Danmark – ligesom ESBL og VRE er det – og vores forbrug af antibiotika i både hospitalsregi og i primærsektoren ligner forbruget i så mange andre lande, som vi plejede ikke at have lyst til at sammenligne os med.

Dette temanummer handler i bred forstand om antibiotikaforbrug og antibiotikaudbredelse. Antibiotika er fortsat en vigtig del af det lægelige armamentarium, men der er mange slanger i det paradis, som vist egentlig ikke er et paradis længere.

Vi håber med artiklerne i dette nummer at bibringe læserne en opdateret viden om en lang række af de problemstillinger, som relaterer sig til brugen af antibiotika. Håbet er endvidere, at vi alle sammen bliver bare en lille smule mere omhyggelige og samvittighedsfulde med vores anvendelse af antibiotika. Hvis vi en dag står med en håndfuld bakterier, som vi reelt ingen behandlingsmuligheder har over for, så er der først rigtigt tale om »verdens ende«. God læselyst!

Bjarne Ørskov Lindhardt

Markant stigning i antibiotikaforbruget i almen praksis

Ulrich Stab Jensen[1] & Lars Bjerrum[2]

I Danmark udskrives 80-90% af alle recepter på antibiotika i almen praksis, og danske praktiserende læger har gennem generationer været gode til at anvende antibiotika på en rationel måde. Bag dette ligger tre vigtige principper: 1) om muligt at sikre mikrobiologisk diagnostik før der indledes antibiotisk behandling (f.eks. podning for gruppe A-streptokokker i svælget, urinundersøgelser med fasekontrast og dyrkning), 2) kun at anvende antibiotika, hvor det er indiceret og kan forventes at være til gavn for patienten, og 3) at vælge smalspektret antibiotika som førstevalg for at minimere risikoen for resistensudvikling. Danmark har internationalt været kendt for at have et lavt antibiotikaforbrug og blev for ti år siden kåret som foregangsland på området [1]. Dengang hørte Danmark til de lande i verden, der havde lavest forekomst af resistente bakterier, men i løbet af de seneste ti år er der observeret en stigende forekomst [2]. Resistensudvikling er korreleret til forbruget af antibiotika og således forbundet med lægers ordinationsvaner [3]. Formålet med dette arbejde er at beskrive udviklingen i antibiotikaforbruget i de seneste ti år og angive mulige forklaringer på de observerede tendenser.

OVERVÅGNING AF ANTIBIOTIKAFORBRUGET I PRIMÆRSEKTOREN

I Danmark er alle antibiotika til systemisk brug receptpligtige, og lægerne er således ansvarlige for både beslutningen om behandling og valget af antibiotika [4].

Siden 1994 har patienters individuelle forbrug af receptpligtig medicin været overvåget og registreret i Lægemiddelstatistikregisteret via månedlige indberetninger fra landets apoteker, sygehusapoteker (siden 1997), Statens Serum Institut og Danmarks Tekniske Universitet, Veterinærinstituttet.

Forbrugsdata for antibiotika fra Lægemiddelstatistikregisteret indgår i overvågningsprogrammet Danish integrated Antimicrobial resistance Monitoring and Research Programme (DANMAP), der monitorerer antibiotikaforbrug og -resistensudvikling hos mennesker og dyr samt i fødevarer. Data afrapporteres årligt i en DANMAP-rapport. Denne artikel er baseret på data fra den seneste rapport, DANMAP 2010 [2].

Antibiotikaforbruget opgøres i defineret daglig dosis (DDD) pr. 1.000 indbyggere pr. døgn (DID). DDD er den formodede gennemsnitlige vedligehol-

STATUSARTIKEL

1) Afdeling for Mikrobiologisk Overvågning og Forskning, Statens Serum Institut, og
2) Institut for Folkesundhedsvidenskab, Forskningsenheden for Almen Praksis og Afdeling for Almen Medicin, Københavns Universitet

delsesdosis, 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. En anden måde at opgøre forbruget på er i antal pakninger pr. 1.000 indbyggere pr. døgn – hvor én pakning er surrogat for én ordination. Endelig kan man opgøre forbruget i antal personer, som modtog en eller flere behandlinger, pr. 1.000 indbyggere pr. år.

ANTIBIOTIKAFORBRUGETS UDVIKLING

I **Figur 1** vises forbruget i primærsektoren fra 2001 til 2010 opgjort i smalspektrede og bredspektrede antibiotika. I denne tiårsperiode er det totale forbrug steget fra 12,8 DID til 16,9 DID (32%). Forbruget af bredspektrede antibiotika udgjorde 38% af det samlede forbrug i primærsektoren i 2010 mod 29% i 2001.

I samme periode er antallet af behandlede patienter (pr. 1.000 indbyggere pr. år) steget med 5%, og antallet af pakninger (pr. 1.000 indbyggere pr. døgn) er steget med 10%, hvilket betyder, at stigningen i DID først og fremmest skyldes en øget dosering.

Det kan til dels forklares ved ændringer i kliniske retningslinjer. »Vejledning i brug af antibiotika« i Medicinfortegnelsen (nu pro.medicin.dk) er løbende blevet revideret, hvilket har ført til øget dosisregime (dosis, frekvens og varighed) for visse antibiotika: f.eks. penicillin V mod halsbetændelse (fra 1 MIE × 2 (0,66 DDD/dag) til 1 MIE × 3 (1 DDD/dag)), samt nye rekommandationer og indikationer; f.eks. amoxicillin-clavulansyre til behandling af akut eksacerbation af kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL) (1,5 DDD/dag). Disse ændringer har altovervejende ført til et højere forbrug målt i DID, men også til en større andel af bredspektrede antibiotika.

Forbruget af antibiotika målt i DDD er også afhængigt af det anvendte antibiotikum – en lungebetændelse behandlet med penicillin V (1 MIE × 3 i syv dage) giver et forbrug på 7 DDD, hvorimod forbruget er 14 DDD ved behandling med clarithromycin (0,5 g × 2 i syv dage). Behandling af børn giver et lavere DID-forbrug, mens forbruget opgjort i pakninger (pr. 1.000 indbyggere pr. døgn) og personer (pr. 1.000 indbyggere pr. år) er det samme som hos voksne.

Udviklingen mod mere bredspektret behandling øger risikoen for resistensudvikling, hvorimod højere dosis til hver enkelt patient kan være favorabelt, forudsat at behandlingslængden ikke øges.

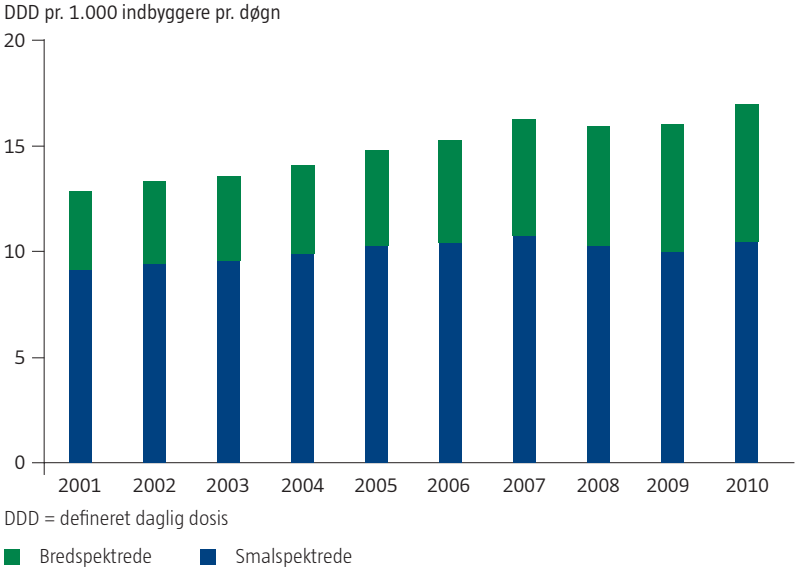
De seneste ti år er befolkningsgruppen i alderen ≥ 60 år blevet 20% større. En ældre befolkning kunne antages at få antibiotikaforbruget til at stige, men estimerede beregninger af merforbruget pga. stigende alder i befolkningen har ikke kunnet forklare den reelle stigning i forbruget i primærsektoren [5].

LEVER UDVIKLINGEN I ANTIBIOTIKAFORBRUGET OP TIL GOD KVALITET?

Infektionssygdomme er en af de hyppigste årsager til akutte henvendelser i almen praksis. Omkring to tredjedele af antibiotikaforbruget går til behandling

FIGUR 1

Antibiotikaforbruget i primærsektoren opdelt i smal- og bredspektrede antibiotika. Smalspektrede antibiotika inkluderer: betalaktamasefølsomme penicilliner, betalaktamaseresistente penicilliner, trimethoprim, sulfonamider, makrolider, lincosamider, glycopeptider, fusidinsyre, imidazolderivativer, nitrofuranderivativer og andre antibakterielle midler. Bredspektrede antibiotika inkluderer: tetracykliner, penicilliner med udvidet spektrum, kombinationer af penicilliner inkl. betalaktamasehæmmere, cefalosporiner, sulfonamid og trimethoprim inkl. derivater i kombination, aminoglykosider, fluorquinoloner og polymyxiner. Kilde: [2].



FAKTABOKS

For ti år siden var Danmark et foregangslands mht. forbruget af antibiotika, og vi havde en af verdens laveste forekomster af resistente bakterier.

I de seneste ti år har der været en stigende forekomst af resistente bakterier, og det samlede forbrug af antibiotika er øget fra 12,8 til 16,8 defineret daglig dosis/1.000 indbyggere/døgn.

Øgningen i antibiotikaforbruget skyldes især en stigning i dosis pr. behandling, hvorimod antallet af behandlede patienter har været ret konstant.

Stigningen i antibiotikaforbruget har været størst for de bredspektrede midler.

Danmark kan ikke længere betegnes som et foregangsland mht. forbruget af antibiotika.

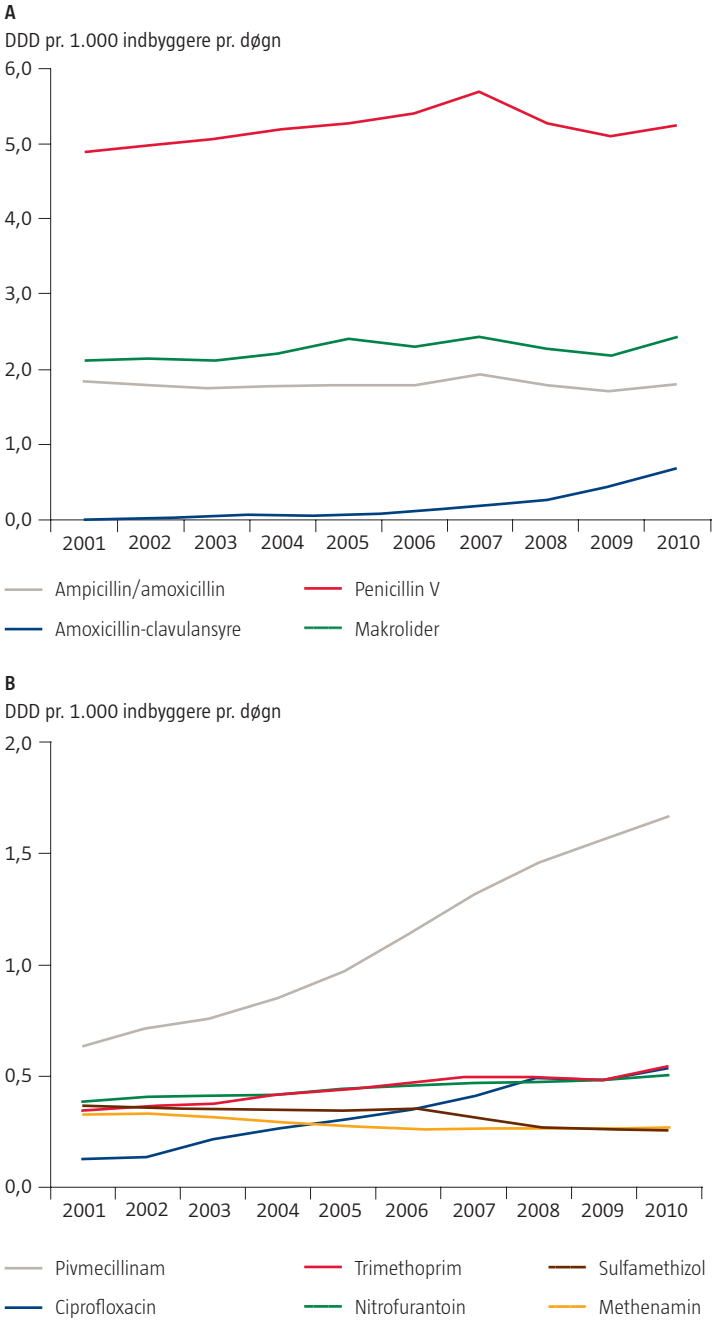
af luftvejsinfektioner, knap en tredjedel går til behandling af urogenitale infektioner, og resten går især til behandling af infektioner i huden. Størstedelen af luftvejsinfektionerne er lokaliseret til hals, ører og bihuler (øvre luftvejsinfektioner), og her er over 90% forårsaget af virus. For de nedre luftvejsinfektioner gælder det ligeledes, at virusinfektioner udgør størstedelen. F.eks. er akut bronkitis en virussygdom, men undersøgelser har vist, at over halvdelen af de patienter, der henvender sig med symptomet hoste, får en recept på et antibiotikum [6]. Lægemiddelstatistikregistret giver oplysning om, hvilke antibiotika der er anvendt, men indikationen for behandlingen fremgår oftest ikke af dataene. I almen praksis anvendes penicillin og amoxicillin først og fremmest til luftvejinfektioner, mens pivmecillinam, trimethoprim, sulfamethizol, nitrofurantoin, ciprofloxacin og methenamin stort set kun bruges til urinvejsinfektioner.

I **Figur 2**A vises forbrugsudviklingen af antibiotika, der typisk anvendes til luftvejsinfektioner. Penicillin V er det hyppigst anvendte antibiotikum, og målt i DDD lå forbruget i hele perioden på mere end det dobbelte af forbruget af bredspektrede penicilliner. Dette er i fuld overensstemmelse med, hvad en række internationale eksperter har fastslået som indikatorer for god behandling af luftvejsinfektioner i almen praksis [7, 8]. Inden for de seneste 3-4 år er der sket en markant stigning i forbruget af kombinationsproduktet amoxicillin-clavulansyre. Dette skyldes uden tvivl, at de nationale rekommandationer har ændret førstevalgspræparat ved opblussen i KOL til amoxicillin-clavulansyre. Makrolidforbruget har i hele perioden ligget relativt højt. En mindre del af makrolidforbruget anvendes til behandling af genitale infektioner, og størstedelen går til behandling af luftvejsinfektioner. I henhold til de danske rekommandationer anbefales makrolid kun til luftvejsinfektioner hos patienter med penicillinallergi eller ved mistanke om *Mycoplasma*-pneumoni. Epidemier af *Mycoplasma* er registreret i 2004/2005 og i 2010, hvilket svarer godt til første og sidste top på kurven. Det høje makrolidforbrug giver anledning til bekymring, da disse antibiotika er kraftigt resistensinducerende. Man får mistanke om, at en del patienter sættes i behandling, uden at der hverken foreligger penicillinallergi eller evidensbaseret grundlag for antagelsen om en *Mycoplasma*-pneumoni.

I Figur 2B vises forbrugsudviklingen af antibiotika, der typisk anvendes til behandling af urinvejsinfektioner. Man bemærker en kraftig stigning i forbruget af pivmecillinam og ciprofloxacin samt et mindre fald i forbruget af sulfamethizol og methenamin. Forbrugsstigningen af pivmecillinam på bekostning af sulfamethizol skal ses på baggrund af den høje forekomst (ca. 40%) af sulfamethizolresistente *Escherichia coli* [2]. Begge præparater er dog fortsat anført på lige fod som førstevalg ved ukompliceret cystitis, som udgør langt størstedelen af de urinvejsinfektioner, der behandles i almen praksis. I to epidemiologiske undersøgelser og et klinisk kontrolleret

FIGUR 2

Udviklingen i forbruget af antibiotika, der oftest anvendes til luftvejsinfektioner (**A**) og til urinvejsinfektioner (**B**). Kilde: [2].



DDD = defineret daglig dosis

Ca. hver tredje dansker får mindst én antibiotikakur om året. Billede: Colourbox.

studie har man ikke fundet afgørende forskel i effekten mellem de to antibiotika, hvorimod der er stor forskel i prisen [9-11]. Den kontinuerlige stigning i ciprofloxacinforbruget begyndte samtidig med, at prisen på ciprofloxacin faldt markant efter introduktionen af generiske produkter på det danske marked i december 2001 [12]. Det stigende forbrug af ciprofloxacin er bekymrende, da dette antibiotikum har vist sig at være kraftigt resistensfremkaldende. I Sydeuropa er forekomsten af ciprofloxacinresistente *E. coli* nået op på 30-40%, og i Danmark ligger niveauet på 10-13% [2, 13]. I en ny publikation fra overvågningsprogrammet European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC) om kvalitetsindikatorer på antibiotikaområdet anbefaler man at anvende enten nitrofurantoin eller trimetroprim som førstevalg til akut ukompliceret cystitis [14]. Ingen af disse stoffer forekommer imidlertid som førstevalg i de danske rekommandationer. ESAC anbefaler tillige at quinolonforbruget holdes på det lavest mulige niveau: et acceptabelt niveau for andelen af kvinder, der behandles med quinoloner pga. cystitis, er 0-5% [14]. Der foreligger ikke danske tal for, hvor stor en andel af kvinder med cystitis, der behandles med quinoloner. Blandt de antibiotika, der typisk anvendes til behandling urinvejsinfektioner (Figur 2B), udgjorde ciprofloxacin 14% af forbruget i 2010.

KONKLUSION

Antibiotikaforbruget i primærsektoren er steget markant i de seneste ti år – især forbruget af bredspektrede antibiotika. Danmark er ikke længere blandt de lavest forbrugende lande i Europa. Størstedelen af antibiotikaforbruget anvendes til behandling af luftvejsinfektioner, hvor det hyppigst anvendte antibiotikum fortsat er penicillin V. I de seneste fem år er forbruget af amoxicillin-clavulansyre øget kraftigt. De fleste luftvejsinfektioner skyldes imidlertid virusinfektioner, og her er antibiotika virkningsløse. Til patienter med urinvejsinfektion er der sket en markant stigning i forbruget af pivmecillinam og ciprofloxacin, mens forbruget af sulfamethizol er gået tilbage. For at afbøje den stigende forekomst af resistente bakterier er det nødvendigt med en samlet indsats – især rettet mod almen praksis, som er ansvarlig for 90% af antibiotikaforbruget. Det samlede antibiotikaforbrug bør reduceres. Især skal forbruget af de mest resistensfremkaldende midler, de bredspektrede antibiotika, quinoloner og makrolider, nedbringes.

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: 14. september 2011

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Ferech M, Coenen S, Malhotra-Kumar S et al. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient antibiotic use in Europe. J Antimicrob Chemother 2006;58:401-7.
2. 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 (24. aug 2011).
3. Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R et al. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. Lancet 2005;365:579-87.
4. Muscat M, Monnet DL, Klemmensen T et al. Patterns of antibiotic use in the community in Denmark. Scand J Infect Dis 2006;38:597-603.
5. DANMAP 2008. Use of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, foods and humans in Denmark. www.danmap.org/pdfFiles/Danmap_2008.pdf (24. aug 2011).
6. Bjerrum L, Munck A, Gahrn-Hansen B et al. Health alliance for prudent antibiotic prescribing in patients with respiratory tract infections (HAPPY AUDIT) – impact of a non-randomised multifaceted intervention programme. BMC Fam Pract 2011;12:52.
7. Hansen MP, Bjerrum L, Gahrn-Hansen B et al. Quality indicators for diagnosis and treatment of respiratory tract infections in general practice: a modified Delphi study. Scand J Prim Health Care 2010;28:4-11.
8. Coenen S, Ferech M, Haaijer-Ruskamp FM et al. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): quality indicators for outpatient antibiotic use in Europe. Qual Saf Health Care 2007;16:440-5.
9. Bjerrum L, Gahrn-Hansen B, Grinsted P. Pivmecillinam versus sulfamethizole for short-term treatment of uncomplicated acute cystitis in general practice: a randomized controlled trial. Scand J Prim Health Care 2009;27:6-11.
10. Bjerrum L, Dessau RB, Hallas J. Treatment failures after antibiotic therapy of uncomplicated urinary tract infections. Scand J Prim Health Care 2002;20:97-101.
11. Schønheyder HC, Thrane N, Sørensen HT. Indløsning af en ny antibiotikumrecept efter behandling med sulfonamid eller pivmecillinam. Ugeskr Læger 2002;164:43-6.
12. Jensen US, Muller A, Brandt CT et al. Effect of generics on price and consumption of ciprofloxacin in primary healthcare: the relationship to increasing resistance. J Antimicrob Chemother 2010;65:1286-91.
13. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2009. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) 2010. http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/1011_SUR_annual_EARS_Net_2009.pdf (24. aug 2011).
14. Adriaenssens N, Coenen S, Tonkin-Crine S et al. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): disease-specific quality indicators for outpatient antibiotic prescribing. BMJ Qual Saf 2011 (i trykken).