

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | EVIDENSBASERET MEDICIN

klinisk videnskabeligt synspunkt er det imidlertid nok så interessant at sikre en god resultat kvalitet. En række landsdækkende kliniske kvalitetsdatabaser er etableret med netop det sigte at måle og dokumentere sidstnævnte.

Et centralt spørgsmål er, hvordan vi genererer data til analyse af resultat kvaliteten. Vi har i gynækologien søgt at argumentere for, at man på en række områder med fordel kan anvende de data, som i forvejen registreres i LPR, idet dette rummer en række nøgleindikatorer til måling af klinisk kvalitet [9]. Vi har (som det første speciale) nu to landsdækkende kliniske kvalitetsdatabaser kørende, hvori der genereres kvalitetsdata for henholdsvis hysterektomi og abort ud fra data i LPR. For at kunne risikojustere de enkelte afdelingers produktion har man suppleret den rutinemæssige registrering i LPR med oplysninger om f.eks. rygning, vægt og alkoholforbrug. Fordelene ved at anvende denne datakilde er, at registreringen principielt er landsdækkende fra dag et, at vi undgår dobbeltregistrering, og at vi kan anvende en gang indtastede data i flere sammenhænge, f.eks. kan forskningsprojekter koble kvalitetsregistreringen i LPR med den righoldige mængde af øvrige data, som findes i registeret.

Inden for gynækologisk cancer og fertilitetsbehandling har vi omvendt måttet erkende, at omfanget af supplerende registrering, hvis den skulle baseres på LPR, er så omfattende, at man med fordel kan etablere separat onlineindberetning på disse to områder, som det nu sker i den Danske Gynækologiske Cancerdatabase (DGC) og ved den nationale IVF-registrering. Så der er ikke tale om et enten-eller, men om at vælge den mest hensigtsmæssige kilde til kvalitetsdata inden for en given aktivitet. Ved i videst mulig udstrækning at vælge

LPR som datakilde undgås dobbeltregistrering, hvorved de kliniske enheder spares for et betydeligt registreringsarbejde.

I LPR vil man derved på en og samme tid kunne generere data til økonomisk DRG-afregning samt til en rutinemæssig kvalitetsmonitorering inden for en række områder, og samtidig vil de kunne indgå i datagrundlaget for epidemiologiske forskningsprojekter. En smidiggørelse af mulighederne for at effektivere udtræk fra denne multidisciplinære nationale database bør prioriteres højt.

Korrespondance: *Øjvind Lidegaard*, Gynækologisk Klinik, H:S Rigshospitalet, DK-2100 København Ø. E-mail: oejvind.lidegaard@rh.hosp.dk

Antaget: 21. marts 2006

Interessekonflikter: Ingen angivet

Artiklen er skrevet på basis af forfatterens professortilrædelsesforelæsning for at belyse aktive frontlinjeforskningsområder i Danmark.

#### Litteratur

1. Skakkebæk NE, Rajper-De Meuts E, Main KM. Testicular dysgenesis syndrome: An increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Hum Reprod* 2001;16:972-8.
2. Swan SH, Main KM, Liu F et al. Decrease in anogenital distance among male infants with prenatal phthalate exposure. *Environ Health Perspec* 2005;113:1056-61.
3. Mosgaard BJ, Lidegaard Ø, Kjær SK et al. Infertility, fertility drugs and invasive ovarian cancer: a case-control study. *Fertil Steril* 1997;67:1005-12.
4. Lidegaard Ø, Pinborg A, Andersen AN. Imprinting diseases and in vitro fertilisation. Danish National IVF cohort study. *Human Reprod* 2005;20:950-4.
5. Pinborg A, Lidegaard Ø, Freiesleben NLC et al. Consequences of vanishing twins in IVF/ICSI pregnancies. *Hum Reprod* 2005;20:2821-9.
6. Lidegaard Ø. Oral contraception and risk of cerebral thromboembolic attacks: results of a case-control study. *BMJ* 1993;306:956-63.
7. Lidegaard Ø, Edström B, Kreiner S. Oral contraceptives and venous thromboembolism. *Contraception* 1998;57:291-301.
8. Pedersen AT, Lidegaard Ø, Kreiner S et al. Hormone replacement therapy and risk of non-fatal stroke. *Lancet* 1997;350:1277-83.
9. Lidegaard Ø, Hammerum MS. Landspatientregisteret som redskab i løbende produktions- og kvalitetskontrol. *Ugeskr Læger* 2002;164:4420-3.

## Kvalitetssikring af antibiotikabehandling

### Nytter det – og hvad har størst effekt?

Professor Hans Jørn J. Kolmos

Odense Universitetshospital, Klinisk Mikrobiologisk Afdeling

Antibiotika indtager en særstilling blandt moderne lægemidler: De er rettet imod bakterier, og patienterne har kun gavn af behandling i den udstrækning, bakterierne er årsag til infektion og kan elimineres med antibiotika. Til gengæld er der tale om en kurativ behandling, og heri adskiller antibiotika sig fra stort set alle andre lægemidler, som enten virker symptomatisk eller substituerende. Men effekten på bakterier inde-

bærer, at antibiotika også kan have alvorlige økologiske bivirkninger: De kan disponere til hospitalsinfektioner ved omstempning af patienternes normalflora, og bakterierne kan udvikle antibiotikaresistens. Det sidste har i særlig grad givet anledning til bekymring gennem de senere år [1, 2]. Resistensudviklingen kan imødegås på to måder: Man kan udvikle nye antibiotika til erstatning for dem, der tabes, eller man kan forsinke resistensudviklingen ved målrettet anvendelse af de antibiotika, som allerede er til rådighed. Udviklingen af nye antibiotika er en langsom og kostbar proces, som i det lange løb har svært ved at holde trit med resistensudviklingen [2]. Det understreger betydningen af den anden strategi: at mål-

## Abstract

**Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients**

Davey P, Brown E, Fenelon L, Finch R, Gould I, Hartman G, Holmes A, Ramsay C, Taylor E, Wilcox M, Wiffen P

*The Cochrane Database of Systematic Reviews 2006 Issue 1 Copyright © 2006 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.*

DOI: 10.1002/14651858.CD003543.pub2.

*This version first published online: 19 October 2005 in Issue 4, 2005. Date of Most Recent Substantive Amendment: 28 July 2005*

*This record should be cited as: Davey P, Brown E, Fenelon L, Finch R, Gould I, Hartman G, Holmes A, Ramsay C, Taylor E, Wilcox M, Wiffen P. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 4. Art. No.: CD003543. DOI: 10.1002/14651858.CD003543.pub2.*

**Background**

Up to 50% of antibiotic usage in hospitals is inappropriate. In hospitals infections caused by antibiotic-resistant bacteria are associated with higher mortality, morbidity and prolonged hospital stay compared with infections caused by antibiotic-susceptible bacteria. Clostridium difficile associated diarrhoea (CDAD) is a hospital acquired infection that is caused by antibiotic prescribing.

**Objectives**

To estimate the effectiveness of professional interventions that alone, or in combination, are effective in promoting prudent antibiotic prescribing to hospital inpatients, to evaluate the impact of these interventions on reducing the incidence of antimicrobial resistant pathogens or CDAD and their impact on clinical outcome.

**Search strategy**

We searched the Cochrane Effective Practice and Organisation of Care (EPOC) specialized register, Cochrane Central

Register of Controlled Trials, MEDLINE, EMBASE from 1980 to November 2003. Additional studies were obtained from the bibliographies of retrieved articles.

**Selection criteria**

We included all randomised and controlled clinical trials (RCT/CCT), controlled before and after studies (CBA) and interrupted time series (ITS) studies of antibiotic prescribing to hospital inpatients. Interventions included any professional or structural interventions as defined by EPOC.

**Data collection and analysis**

Two reviewers extracted data and assessed quality.

**Main results**

Sixty six studies were included and 51 (77%) showed a significant improvement in at least one outcome. Six interventions only aimed to increase treatment, 57 interventions aimed to decrease treatment and three interventions aimed to both increase and decrease treatment. The intervention target was the decision to prescribe antibiotics (one study), timing of first dose (six studies), the regimen (drug, dosing interval etc, 61 studies) or the duration of treatment (10 studies); 12 studies had more than one target. Of the six interventions that aimed to increase treatment, five reported a significant improvement in drug outcomes and one a significant improvement in clinical outcome. Of the 60 interventions that aimed to decrease treatment 47 reported drug outcomes of which 38 (81%) significantly improved, 16 reported microbiological outcomes of which 12 (75%) significantly improved and nine reported clinical outcomes of which two (22%) significantly deteriorated and 3 (33%) significantly improved. Five studies aimed to reduce CDAD. Three showed a significant reduction in CDAD. Due to differences in study design and duration of follow-up it was only possible to perform meta-regression on a few studies.

**Authors' conclusions**

The results show that interventions to improve antibiotic prescribing to hospital inpatients are successful, and can reduce antimicrobial resistance or hospital acquired infections.

rette og begrænse forbruget af antibiotika [3, 4]. Dette er ikke altid lige let: på hospitalerne må akut syge patienter ofte behandles for en sikkerheds skyld på mistanke om en infektion, der senere afkræftes, og praktiserende læger kan være udsat for behandlingspres fra patienterne.

Rationel antibiotikabehandling er ikke kun et spørgsmål om korrekt indikationsstilling. Der indgår også overvejelser om valg af antibiotikum, administrationsform, dosis og behandlingsvarighed. Dette forudsætter bl.a. viden om infek-

tionens art og mikrobielle årsag, det valgte antibiotikums antimikrobielle spektrum og farmakokinetiske egenskaber og patientens evne til at omsætte og udskille antibiotika. At ordinere antibiotika er ofte en kompleks beslutningsproces, og det er derfor ikke overraskende, at op mod halvdelen af alle antibiotikaordinationer på hospitaler kan være behæftet med fejl [5].

Der er i tidens løb afprøvet en række metoder til kvalitets-sikring af antibiotikabehandling, og der er publiceret mange

## Abstract

**Interventions to improve antibiotic prescribing practices in ambulatory care**

Arnold SR, Straus SE

*The Cochrane Database of Systematic Reviews 2006 Issue 2 Copyright © 2006 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.*

DOI: 10.1002/14651858.CD003539.pub2. This version first published online: 19 October 2005 in Issue 4, 2005 Date of Most Recent Substantive Amendment: 1 August 2005.

This record should be cited as: Arnold SR, Straus SE. Interventions to improve antibiotic prescribing practices in ambulatory care. *The Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 4. Art. No.: CD003539. DOI: 10.1002/14651858.CD003539.pub2.*

**Background**

The development of resistance to antibiotics by many important human pathogens has been linked to exposure to antibiotics over time. The misuse of antibiotics for viral infections (for which they are of no value) and the excessive use of broad spectrum antibiotics in place of narrower spectrum antibiotics have been well-documented throughout the world. Many studies have helped to elucidate the reasons physicians use antibiotics inappropriately.

**Objectives**

To systematically review the literature to estimate the effectiveness of professional interventions, alone or in combination, in improving the selection, dose and treatment duration of antibiotics prescribed by healthcare providers in the outpatient setting; and to evaluate the impact of these interventions on reducing the incidence of antimicrobial resistant pathogens.

**Search strategy**

We searched the Cochrane Effective Practice and Organisation of Care Group (EPOC) specialized register for studies relating to antibiotic prescribing and ambulatory care. Additional studies were obtained from the bibliographies of retrieved articles, the Scientific Citation Index and personal files.

**Selection criteria**

We included all randomised and quasi-randomised controlled trials (RCT and QRCT), controlled before and after studies (CBA) and interrupted time series (ITS) studies of healthcare consumers or healthcare professionals who provide primary care in the outpatient setting. Interventions included any professional intervention, as defined by EPOC, or a patient-based intervention.

**Data collection and analysis**

Two review authors independently extracted data and assessed study quality.

**Main results**

Thirty-nine studies examined the effect of printed educational materials for physicians, audit and feedback, educational meetings, educational outreach visits, financial and healthcare system changes, physician reminders, patient-based interventions and multi-faceted interventions. These interventions addressed the overuse of antibiotics for viral infections, the choice of antibiotic for bacterial infections such as streptococcal pharyngitis and urinary tract infection, and the duration of use of antibiotics for conditions such as acute otitis media. Use of printed educational materials or audit and feedback alone resulted in no or only small changes in prescribing. The exception was a study documenting a sustained reduction in macrolide use in Finland following the publication of a warning against their use for group A streptococcal infections. Interactive educational meetings appeared to be more effective than didactic lectures. Educational outreach visits and physician reminders produced mixed results. Patient-based interventions, particularly the use of delayed prescriptions for infections for which antibiotics were not immediately indicated effectively reduced antibiotic use by patients and did not result in excess morbidity. Multi-faceted interventions combining physician, patient and public education in a variety of venues and formats were the most successful in reducing antibiotic prescribing for inappropriate indications. Only one of four studies demonstrated a sustained reduction in the incidence of antibiotic-resistant bacteria associated with the intervention.

**Authors' conclusions**

The effectiveness of an intervention on antibiotic prescribing depends to a large degree on the particular prescribing behaviour and the barriers to change in the particular community. No single intervention can be recommended for all behaviours in any setting. Multi-faceted interventions where educational interventions occur on many levels may be successfully applied to communities after addressing local barriers to change. These were the only interventions with effect sizes of sufficient magnitude to potentially reduce the incidence of antibiotic-resistant bacteria. Future research should focus on which elements of these interventions are the most effective. In addition, patient-based interventions and physician reminders show promise and innovative methods such as these deserve further study.

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | EVIDENSBASERET MEDICIN

studier om emnet, men kvaliteten af disse er stærkt svingende, og resultaterne er ofte modstridende [5]. Det må derfor hilses velkomment, at der nu er publiceret to Cochrane-analyser af metoder til forbedring af kvaliteten af antibiotikaordination på hospitaler [6] og i lægepraksis [7].

### Cochrane-analyserne og deres hovedresultater

Begge analyser er baseret på søgning i MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials og Cochrane Effective Practice and Organisation of Care (EPOC) specialiserede registre. I analyserne indgik der randomiserede og kontrollerede kliniske forsøg (RCT/CCCT), kontrollerede før og efter (CBA)-studier og afbrudte tidsserie (ITS)-studier.

Hospitalsanalysen omfattede 66 studier udvalgt blandt de 350, der var blevet fundet med relevant indhold. De analyserede typer af intervention omfattede overtalelsesbaseret intervention (f.eks. uddannelsesmøder, kliniske retningslinjer, audit og feedback), restriktiv intervention (f.eks. selektiv rapportering af antibiotikafølsomhed, begrænsninger i udvalg af antibiotika, autorisation til ordination af særlige antibiotika) og strukturelle tiltag (f.eks. indførelse af elektroniske journaler og andre kvalitetsstyringsystemer). Det primære effektmål var korrekt ordination af antibiotika (indikation, valg af antibiotikum, dosis og behandlingsvarighed), og de sekundære effektmål var klinisk udfald (indlæggelsestid og mortalitet), forekomst af hospitalsinfektioner med antibiotikaresistente bakterier og udgifter til antibiotikabehandling. Seks studier omhandlede profylaktisk anvendelse af antibiotika, primært ved kirurgi, mens 60 studier tog sigte på at optimere antibiotikabehandling ved etablerede infektioner. Samlet set viste studierne, at det var muligt at opnå væsentlige forbedringer i ordinationen af antibiotika, og – vigtigst af alt – det reducerede forekomsten af hospitalsinfektioner, dødelighed og sygelighed under indlæggelse og indlæggelsestiden. Det var ikke muligt at pege på en enkelt interventionstype som var særlig effektiv, men restriktive interventioner syntes samlet set at have større gennemslagskraft end overtalelsesbaserede.

I praksisanalysen indgik der 39 studier, der var udvalgt blandt knap 100, og som man havde fundet havde relevant indhold. De anvendte interventionstyper omfattede bl.a. udlevering af trykt uddannelsesmateriale, audit og feedback, uddannelsesmøder, besøg hos de enkelte læger af særlig uddannede eksperter, udsendelse af rykkere til lægerne, finansielle og strukturelle tiltag og intervention rettet direkte mod patienterne. Det primære effektmål var også her korrekt ordination af antibiotika. De sekundære effektmål var den forekomst af antibiotikaresistente bakterier og bivirkninger, som man så hos patienterne, og som kunne føres tilbage til restriktiv ordination af antibiotika eller brug af smalspektrede antibiotika frem for bredspektrede. Udgangspunktet for mange af studierne var, at lægerne ofte følte sig under pres fra patienter eller syge børns forældre til at ordinere antibiotika ved virusbetingede øvre luftvejsinfektioner. Analysen viste overordnet,

at det ikke var muligt at pege på nogen enkelt metode, men at der ofte skulle anvendes en flerstrengt interventionstrategi for at påvirke ordinationsmønsteret i almen praksis. Det, som tilsyneladende medførte det største fald i antibiotikaforbruget, var at udskrive recepter, som først kunne indløses et par dage senere. Det betød, at patienter – og især forældrene til syge børn – kunne tage hjem og se tiden an i tryk forvisning om, at de havde mulighed for skaffe sig antibiotika senere i sygdomsforløbet, hvis tilstanden mod forventning ikke bedredes spontant. Vigtigt i denne sammenhæng var, at det kliniske udfald ikke blev dårligere ved at se tiden an, og at brug af smalspektrede antibiotika ikke førte til et dårligere behandlingsresultat end brug af bredspektrede. Uddannelsesmøder med interaktiv undervisning havde også en effekt på lægers udskrivning af antibiotika, men skriftligt materiale og audit i form af feedback til den enkelte på ordinationsmønsteret havde ingen eller i bedste fald kun meget beskedne effekter.

### Cochrane-analysernes styrker og svagheder

Den væsentligste styrke ved analyserne er det overordnede budskab om, at det nytter at målrette antibiotikabehandlingen: Det giver bedre kvalitet i patientbehandlingen, færre resistensproblemer og lavere behandlingsudgifter. Analyserne kan således være en god inspiration for dem, som ønsker at arbejde med kvalitetsprojekter inden for antibiotikaområdet, og de kan anvendes til at overbevise politikere og administratører om, at sådanne projekter bør støttes økonomisk. Det er også en styrke, at der ud fra standardiserede kriterier for første gang er foretaget en systematisk kvalitetsvurdering af de mange studier inden for området, og det er tankevækkende, at mindre end en fjerdedel har fundet vej gennem nåleøjet – heraf desværre ingen danske. Det understreger, at der er et problem med kvaliteten af de studier, som beskæftiger sig med at måle kvaliteten af antibiotikaordination [5]. Specielt er der problemer med mange tidsseriestudier, hvor der er for få observationspunkter (< 3) før og efter intervention. Cochrane-analyserne sender hermed et vigtigt signal om krav til videnskabelig metode.

Når det er sagt, kan man godt diskutere, om forfatterne i deres metodologiske nidkærhed smider barnet ud med badevandet. Den store frasortering indebærer nemlig, at der kun bliver ganske få sammenlignelige studier tilbage, så det kun i ringe omfang er muligt at analysere sig frem til, hvad der egentlig virker bedst. Dette er i virkeligheden analysens største svaghed, at man sidder tilbage med få gode, men heterogene studier, som kun tillader nogle meget brede konklusioner, f.eks. at intervention faktisk virker, og at den største virkning oftest opnås ved flerstrengede interventionstrategier. Det er ikke nogen stor nyhed i Danmark, hvor mikrobiologer og klinikere i årtier har arbejdet sammen om at begrænse antibiotikaforbruget; det har sikret os en placering som et af de lande, der har det laveste antibiotikaforbrug og de færreste resistensproblemer.

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | EVIDENSBASERET MEDICIN

En anden svaghed er, at hovedparten af studierne stammer fra Nordamerika og Storbritannien. Her kan særlige forhold gøre sig gældende, som indebærer at resultaterne ikke uden videre kan overføres til andre dele af verden. Det gælder f.eks. USA, hvor defensiv medicin (»antibiotika for en sikkerheds skyld«) er udbredt pga. den evigt nærværende risiko for civile sagsanlæg. Under disse forhold vil overtalelsesbaseret intervention have en tendens til at virke dårligere end i f.eks. det danske sundhedsvæsen, hvor civile søgsmål er sjældne, og hvor regulering af antibiotikaforbruget i vid udstrækning bygger på klinisk rådgivning og frivillighed. Det er i den sammenhæng karakteristisk, at danske erfaringer med audit er langt mere positive, end hvad Cochrane-analyserne giver udtryk for [8, 9].

**Kan konklusionerne overføres til danske forhold?**

Metoder, som tager sigte på at ændre lægers ordinationsadfærd, må ses i sammenhæng med det sundhedsvæsen og det samfund, som lægerne agerer i. Restriktiv intervention vil antagelig virke under alle forhold, mens overtalelsesbaseret intervention kun virker, hvis der i forvejen er et godt samarbejde mellem dem, der rådgiver og underviser (kliniske mikrobiologer), og dem, der ordinerer antibiotika (klinikerne). Cochrane-analysernes generelt negative konklusioner om audit og anden overtalelsesbaseret intervention kan derfor ikke uden videre overføres til danske forhold, hvor vi netop har en lang og solid tradition for samarbejde mellem klinikere og mikrobiologer. Alligevel er der vigtige resultater i analyserne, som også kan anvendes herhjemme. Ideen med at udstede recepter på antibiotika, som først kan indløses efter et par dage, er stort set ukendt herhjemme, men absolut en overvejelse værd. At strukturelle tiltag virker, er også interessant: Vi er netop nu i gang med at indføre elektroniske patientjournaler og elektronisk medicinordination, og som led heri vil det være oplagt at udvikle kvalitetsstyringsystemer mhp. korrekt anvendelse af antibiotika. Men Cochrane-analysernes vigtigste budskab er kravene til videnskabelig metode: *Måling af kvalitet kræver kvalitet i målemetoderne*. Cochrane-analyserne bør alene af den grund være pligtlæsning for alle, som planlægger nye kvalitetssikringsstudier inden for antibiotikaområdet.

Korrespondance: Hans Jørn J. Kolmos, Klinisk Mikrobiologisk Afdeling, Odense Universitetshospital, DK-5000 Odense C.  
E-mail: hans.joern.kolmos@ouh.fyns-amt.dk

Antaget: 8. maj 2006  
Interessekonflikter: Ingen angivet

**Litteratur**

1. Rosdahl VT, Pedersen KB. The Copenhagen Recommendations. Report from the invitational EU conference on the microbial threat. København: Ministry of Health, Ministry of Food, Agriculture and Fisheries, 1998:1-52. [www.im.dk/publikationer/micro98/index.htm](http://www.im.dk/publikationer/micro98/index.htm)
2. Norrby SR, Nord CE, Finch R. Lack of development of new antimicrobial drugs: a potential serious threat to public health. *Lancet Infect Dis* 2005;5: 115-9.
3. Kolmos HJJ. Rationel anvendelse af antibiotika på hospital. *Ugeskr Læger* 1996;158:255-7.

4. Kolmos HJJ. Rationel anvendelse af antibiotika i almen praksis. *Ugeskr Læger* 1996;158:258-60.
5. Ramsay C, Brown E, Hartman G et al. Room for improvement: a systematic review of the quality of evaluations of interventions to improve hospital antibiotic prescribing. *J Antimicrob Chemother* 2003;52:764-71.
6. Davey P, Brown E, Fenelon L et al. Interventions to improve antibiotic prescribing for hospital inpatients. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 4. Art. No.: CD003543. DOI: 10.1002/14651858.CD003543.pub2.
7. Arnold SR, Straus SE. Interventions to improve antibiotic prescribing practices in ambulatory care. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 4. Art. No.: CD003539. DOI: 10.1002/14651858.CD003539.pub2.
8. Christensen LB, Rasmussen S, Kjersem HJ et al. Kvalitetssikring af antibiotikabehandlingen på Hvidovre Hospital. *Ugeskr Læger* 1998;160:6345-8.
9. Munck AP, Gahrn-Hansen B, Søgaard P. Long-lasting improvement in general practitioners' prescribing of antibiotics by means of medical audit. *Scand J Prim Health Care* 1999;17:185-90.