

vejledningen bør der laves en handlingsplan for at reducere forekomsten af ESB-producerende enterobakterier.

KORRESPONDANCE: Robert Skov, Afdeling for Mikrobiologisk Overvågning og Forskning, Statens Serum Institut, Ørestads Boulevard 5, 2300 København S. E-mail: rsk@ssi.dk

ANTAGET: 11. oktober 2011

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

LITTERATUR

- Skov RL, Urth TR, Hansen DS. Methicillinresistente *S. aureus* og multiresistente Enterobacteriaceae. *Ugeskr Læger* 2007;169:4259-62.
- EPI-NYT uge 48/2008.
- David MZ, Daum RS. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: epidemiology and clinical consequences of an emerging epidemic. *Clin Microbiol Rev* 2010;3:616-87.
- Böcher S, Gervelmeyer A, Monnet DL et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: risk factors associated with community-onset infections in Denmark. *Clin Microbiol Infect* 2008;10:942-8.
- Voss A, Loeffen F, Bakker J et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in pig farming. *Emerg Infect Dis* 2005;12:1965-6.
- van Belkum A, Melles DC, Peeters JK et al. Methicillin-resistant and -susceptible *Staphylococcus aureus* sequence type 398 in pigs and humans. *Emerg Infect Dis* 2008;3:479-83.
- Li S, Skov RL, Han X et al. Novel types of staphylococcal cassette chromosome mec elements identified in clonal complex 398 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;6:3046-50.
- Bootsma MC, Wassenberg MW, Trapman P et al. The nosocomial transmission rate of animal-associated ST398 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J R Soc Interface* 2011;8:578-84.
- Ruhlmann CH, Kolmos HJ, Kristiansen JE et al. Svin som smittekilde til infektioner med methicillinresistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) hos mennesker. *Ugeskr Læger* 2008;170:3436.
- Hartmeyer GN, Gahrn-Hansen B, Skov RL et al. Pig-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: family transmission and severe pneumonia in a newborn. *Scand J Infect Dis* 2010;42:318-20.
- www.lahey.org/studies (21. juni 2011).
- Livermore DM, Canton R, Gniadkowski M et al. CTX-M: changing the face of ESBLs in Europe. *J Antimicrob Chemother* 2007;59:165-74.
- Kjerulf A, Hansen DS, Sandvang D et al. The prevalence of ESBL-producing *E. coli* and *Klebsiella* strains in the Copenhagen area of Denmark. *APMIS* 2008;116:118-24.
- Hansen DS, Schumacher H, Hansen F et al. Extended spectrum β -lactamase (ESBL) in Danish clinical isolates of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: prevalence, β -lactamase distribution, phylogroups and co-resistance. *SJID* 2011 (i trykken).
- Lester CH, Olsen SS, Jakobsen L et al. Emergence of extended-spectrum β -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.
- Rogers BA, Sidjabat HE, Paterson DL. *Escherichia coli* O25b-ST131: a pandemic, multiresistant, community-associated strain. *J Antimicrob Chemother* 2011;66:1-14.
- DANMAP 2009. Use of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, foods and humans in Denmark. www.danmap.org/pdf/Files/Danmap_2009.pdf (23. juni 2011).
- Raphael E, Wong LK, Riley LW. Extended-spectrum beta-lactamase gene sequences in gram-negative saprophytes on retail organic and nonorganic spinach. *Appl Environ Microbiol* 2011;77:1601-7.
- Jørgensen CJ, Cavaco LM, Hasman H et al. Occurrence of CTX-M-1-producing *Escherichia coli* in pigs treated with ceftiofur. *J Antimicrob Chemother* 2007;59:1040-2.
- Agersø Y. Fund af ESBL-bakterier i danske kyllinger. <http://www.food.dtu.dk/Default.aspx?ID=12968&PID=86105&NewsID=2117> (21. juni 2011).
- Tham J, Odenholt I, Walder M et al. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in patients with travellers' diarrhoea. *Scand J Infect Dis* 2010;42:275-80.
- Tängdén T, Cars O, Melhus A et al. 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* 2010;54:3564-8.
- Hammerum AM, Hansen F, Lester CH et al. Detection of the first two *Klebsiella pneumoniae* isolates with sequence type 258 producing KPC-2 carbapenemase in Denmark. *Int J Antimicrob Agents* 2010;35:610-2.

Rationel antibiotikabehandling kan opnås ved audit og undervisning

Lars Bjerrum¹, Bente Gahrn-Hansen², Hans Jørn Kolmos² & Anders Munck³

STATUSARTIKEL

1) Institut for Folkesundhedsvidenskab, Afdeling for Almen Medicin og Forskningsenheden for Almen Praksis, Københavns Universitet, 2) Klinisk Mikrobiologisk Afdeling, Odense Universitetshospital, og 3) Audit Projekt Odense, Forskningsenheden for Almen Praksis i Odense, Syddansk Universitet

Antibiotika adskiller sig fra andre lægemidler ved, at deres virkning ikke er rettet mod symptomerne, men derimod direkte mod sygdommens årsag: de mikroorganismer, som forårsager infektionen. For at vi kan kalde en antibiotikabehandling rationel, må der derfor være en begrundet mistanke om, at sygdommen er forårsaget af bakterier. Denne mistanke baseres ofte alene på patientens kliniske tilstand, men bør, hvor det er muligt, suppleres med mikrobiologisk diagnostik for at undgå overbehandling og samtidig sikre, at den antibiotiske behandling rettes så præcist som muligt imod den mistænkte mikroorganisme.

ANTIBIOTIKAFORBRUG OG -RESISTENS

Forekomsten af antibiotikaresistente bakterier er nøje

korreleret med forbruget af antibiotika [1]. Der er i Danmark en stigende forekomst af resistente bakterier og et stigende forbrug af antibiotika såvel på hospitalerne som i primærsektoren [2]. Inden for de seneste ti år er antibiotikaforbruget i Danmark steget fra ca. 14 definerede døgndoser (DDD) pr. 1.000 indbyggere pr. døgn i 2001 til ca. 19 DDD pr. 1.000 indbyggere pr. døgn i 2010.

Størstedelen af alle infektioner behandles i almen praksis, og de praktiserende læger er ansvarlige for omkring 90% af al antibiotikabehandling. I almen praksis anvender man overvejende smal-spektrede antibiotika som fenoxymethylpenicillin. Hospitalerne tegner sig for de resterende 10% af antibiotikabehandlingen, og her er der især tale om

mere bredspektrede midler som amoxicillin, quinoloner og makrolider. Af hensyn til resistensudviklingen er det vigtigt at begrænse både det store samlede forbrug og forbruget af bredspektrede midler. Der er derfor behov for at sikre en rationel antibiotikaanvendelse både på hospitalerne og i almen praksis. Institut for Rationel Farmakoterapi har opstillet en række kriterier, som skal være opfyldt, for at en behandling med antibiotika kan betragtes som rationel [3]:

- behandlingen forventes at reducere risikoen for forværring eller død
- behandlingen forventes at forkorte sygdomsvarighed
- behandlingen forventes at forhindre komplikationer
- behandlingen forventes at nedsætte smitterisiko
- fordelene ved en mulig effekt er større end ulemperne ved en mulig bivirkning
- antibiotikum vælges ud fra mistanke om eller påvist bakteriel ætiologi og resistensforhold
- dosering og administrationsmåde skal sikre optimal antibakteriel virkning
- hvor flere antibiotika kan anvendes, vælges det, der påvirker det mikrobielle økosystem mindst.

HVORDAN NEDSÆTTES FOREKOMSTEN AF RESISTENTE BAKTERIER?

For at dæmme op for den stigende forekomst af resistente bakterier er det nødvendigt med en samlet indsats. Problemet løses ikke med nye potente antibiotika. Historien har gang på gang vist os, at der pga. et for stort forbrug, hurtigt udvikles resistente bakterier. Der er i øvrigt heller ikke markedsført nye antibiotika med væsentlig klinisk betydning for almen praksis inden for de seneste mange år. Problemet med den stigende resistens skal derfor løses på anden vis. Kun ved at nedsætte antibiotikaforbruget og dermed reducere selektionstrykket i det mikrobiologiske miljø kan man opnå en reduktion i forekomsten af resistente bakterier. Det er påvist, at dette kan lade sig gøre f.eks. i Island, hvor en målrettet indsats i form af en reduktion i antibiotikaforbruget førte til et fald i forekomsten af resistente stammer [4].

Metoder, som tager sigte på at ændre lægernes ordinationsadfærd, må ses i sammenhæng med det sundhedsvæsen og samfund, som lægerne agerer i [5]. I sundhedsvæsenene som de skandinaviske, hvor der er en lang tradition for samarbejde mellem klinikere og kliniske mikrobiologer, har undervisning og audit vist sig at være nyttige redskaber til at nedbringe et u hensigtsmæssigt antibiotikaforbrug. Det er først og fremmest påvist i almen praksis, som beskrev

vet nedenfor, mens det er mindre veldokumenteret for hospitalssektoren.

AUDIT MED FOKUS PÅ ALMEN PRAKSIS: HAPPY AUDIT

Som bekendt respekterer bakterier ikke landegrænser, så for at dæmme op for det stigende resistensproblem er det nødvendigt at gøre en indsats i flere lande samtidigt. I Europa har der i de senere år været gennemført store internationale projekter for at kvalitetsforbedre antibiotikaordinationerne i praksis. Projektet HAPPY AUDIT, som udgik fra Danmark og omfattede lande i både Nord- Syd- og Østeuropa havde som formål at forbedre de praktiserende lægers diagnostik og behandling af luftvejsinfektioner [6]. Luftvejsinfektioner er den hyppigste årsag til antibiotikaordination i almen praksis og tegner sig for omkring to tredjedele af antibiotikaordinationerne i primærsektoren. Flere end 600 praktiserende læger deltog i HAPPY AUDIT, heraf var over 100 fra Danmark. Projektet rettede interventionerne mod både de praktiserende læger og befolkningen. Der blev bl.a. uddelt pjecer til patienterne i praksis og ophængt plakater i venteværelset om fornuftigt brug af antibiotika. Indsatsen førte til et betydeligt fald i forbruget af antibiotika [6]. I Litauen så man således en halvering af antibiotikaordinationerne, og i Spanien faldt de med 30%. I Danmark, som har et ret lavt antibiotikaforbrug i forhold til de andre lande, var indsatsen især



Kursus i fasekontrastmikroskopi.

rettet mod det u hensigtsmæssigt høje forbrug af makrolider. Her førte interventionen til en halvering af makrolidordinationerne.

Initiativer baseret på auditmetoden har vist, at netop adgangen til anvendelse af *point of care*-test er væsentlig for at reducere udskrivningen af antibiotika [7, 8]. I Spanien har lægerne generelt ikke adgang til streptokokantigentest (StrepA), men HAPPY AUDIT-projektet viste, at adgang til StrepA var en af de væsentligste forudsætninger for at opnå en reduktion i ordinationen af antibiotika til patienter, der henvendte sig med symptomer på halsbetændelse [9].

AUDIT PROJEKT ODENSE-METODEN

Interventionen, der blev anvendt i HAPPY AUDIT til at opnå en kvalitetsforbedring, var baseret på den såkaldte Audit Projekt Odense (APO)-metode [10, 11]. APO, der er placeret i Forskningsenheden for Almen Praksis ved Syddansk Universitet, startede for over 20 år siden. Formålet var at skabe et lethåndterligt instrument til kvalitetsudvikling i almen praksis [12]. APO-metodens fundament er en kvalitetscirkel, hvor deltagelse altid er frivillig. APO-cirklen strækker sig typisk over 1-2 år og omfatter registrering af egen aktivitet, opfølgings- og kursusaktivitet samt en evaluering på baggrund af en slutregistrering (Figur 1). APO har til dataindsamling i praksis udviklet et simpelt registreringskema, som udfyldes af lægen i tilslutning til konsultationerne. APO har gennem årene foretaget gentagne interventioner på antibiotikaområdet med tilbud om deltagelse til praksis i hele landet [13]. Samarbejdet mellem de praktiserende læ-

ger, APO og mikrobiologer i Danmark har været afgørende for at opnå og vedligeholde et rationelt brug af antibiotika.

UNDERVISNING I MIKROBIOLOGISKE UNDERSØGELSER I ALMEN PRAKSIS

Som led i den mikrobiologiske laboratoriekonsulentordning (LKO) tilbydes læger og personale i almen praksis i dag kurser i mikrobiologisk diagnostik, som omfatter fasekontrastmikroskopi, dyrkning og resistensbestemmelse. Fasekontrastmikroskopi anvendes først og fremmest til mikroskopi af vaginalsekret (*wetsmear*) og urinmikroskopi, men bruges også til andre mikrobiologiske undersøgelser i almen praksis, herunder bl.a. undersøgelse for hudsvamp. Effekten af LKO's indsats er tydelig. Før indførelsen af LKO var kvaliteten af de mikrobiologiske undersøgelser i praksis ret nedslående, f.eks. var hen ved halvdelen af resistensbestemmelserne fejlbehæftede [14]. Efter instruktion i korrekt procedure og fortolkning er det imidlertid påvist, at man i almen praksis kan opnå en kvalitet, der ligger fuldt på højde med, hvad man opnår på de mikrobiologiske afdelinger, både hvad angår mikroskopi, dyrkning og resistensbestemmelse [15]. Kvalitetssikringen af de mikrobiologiske undersøgelser i almen praksis (MIKAP) er i dag fast etableret flere steder i landet. Laboratorieudvalget for almen praksis har fastsat specifikke krav til kvaliteten af mikrobiologiske analyser i praksis, og MIKAP gennemfører regelmæssig kvalitetskontrol ved udsendelse af simulerede blindprøver til praksis.

UNDERVISNING OG AUDIT PÅ HOSPITALER

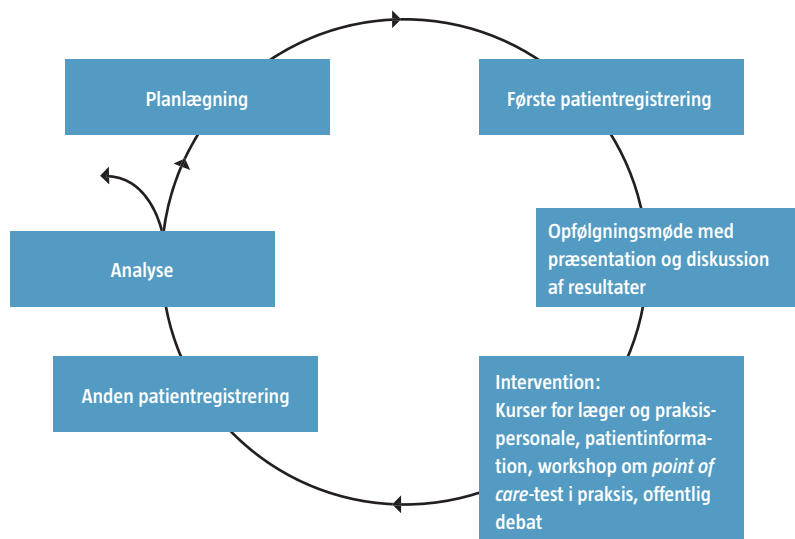
Der bruges betydelige resurser på undervisning i antibiotikabehandling på danske hospitaler, men effekten er kun i meget ringe omfang dokumenteret. Audit som redskab er os bekendt kun beskrevet i et enkelt studie fra Danmark [16]. En helt ny dansk undersøgelse, hvor man kombinerer undervisning med restriktion i muligheden for at udskrive udvalgte antibiotika, har vist overbevisende effekt på forekomsten af multiresistente bakterier ved omlægning af antibiotikaforbruget [17]. I en tilsvarende svensk undersøgelse, hvor interventionen alene var baseret på undervisning, fandt man samme effekt [18]. Kommercielle beslutningsstøttesystemer vedr. valg af antibiotisk behandling afprøves flere steder i landet, men medfører ikke nødvendigvis en reduktion i antibiotikaforbruget [19].

AUDIT I FREMTIDENS PRAKSIS

For at dæmme op for det u hensigtsmæssige antibiotikaforbrug er der behov for en samlet indsats over for både læger, sundhedspersonale og patienter. Det

FIGUR 1

Kvalitetscirklen efter Audit Projekt Odense-metoden.





FAKTABOKS

De fleste luftvejsinfektioner skyldes virus.

Rationel antibiotisk behandling forudsætter en begrundet mistanke om, at sygdommen skyldes bakterier.

Stort og uhensigtsmæssigt brug af antibiotika medfører stigende forekomst af resistente bakterier.

Kvalitetsudvikling baseret på auditmetoden er påvist at reducere uhensigtsmæssigt brug af antibiotika både i almen praksis og på sygehuse.

Undervisning af læger og praksispersonale i mikrobiologiske teknikker har ført til mere hensigtsmæssig ordination af antibiotika.

Der er brug for en samlet indsats for at dæmme op for den stigende forekomst af resistente bakterier. Indsatsen bør omfatte læger, sundhedspersonale og patienter, og fokus skal især rettes mod det uhensigtsmæssige forbrug af antibiotika.

samlede forbrug skal ned, og specielt bør der ske en reduktion i anvendelsen af de antibiotika, der i størst omfang fører til resistensudvikling. I almen praksis drejer det sig især om makrolider og quinoloner, i hospitalsregi drejer det sig især om cefalosporiner og quinoloner, som er påvist at selekere for resistente bakterier som *extended-spectrum beta-lactamase*-producerende enterobakterier og *Clostridium difficile* [2].

Auditmetoden har vist sig at være hensigtsmæssig som interventionsredskab i almen praksis, og den er i vid udstrækning accepteret af de praktiserende læger i Danmark. De resultater, som er opnået på baggrund af auditinterventioner, har vist sig at holde i mange år efter interventionens afslutning [20]. Der er imidlertid behov for at tilpasse metoden. Auditredskabet er i øjeblikket under nyudvikling, så indrapporteringen foregår elektronisk via datafangstredskabet, som nu er obligatorisk for alle praktiserende læger. Herved spares lægerne for en masse papirarbejde og kan i højere grad anvende tiden til at kommunikere med patienterne. Auditmetoden har også vist sig at være hensigtsmæssig i sygehusregi, men der er behov for yderligere forskning på området for at afdække, hvordan metoden bedst egner sig til at kvalitetsforbedre antibiotikaordinationer i sekundærsektoren.

KORRESPONDANCE: Lars Bjerrum, Institut for Folkesundhedsvidenskab, Afdeling for Almen Medicin og Forskningsenheden for Almen Praksis, Københavns Universitet, Øster Farimagsgade 5, 1014 København K.
E-mail: lbjerrum@sund.ku.dk

ANTAGET: 27. september 2011

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftenet.dk

LITTERATUR

1. Goossens H. Antibiotic consumption and link to resistance. Clin Microbiol Infect 2009;15(Suppl 3):12-5.

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 (30. sept 2011).
3. Institut for Rationel Farmakoterapi. Antibiotikavejledning. www.irf.dk/dk/publikationer/rationel_farmakoterapi/maanedssblad/2007/antibiotikavejledning_til_almen_praksis.htm (30. sept 2011).
4. Arason VA, Sigurdsson JA, Erlendsdottir H et al. The role of antimicrobial use in the epidemiology of resistant pneumococci: a 10-year follow up. Microb Drug Resist 2006;12:169-76.
5. Kolmos HJ. Kvalitetssikring af antibiotikabehandling. Ugeskr Læger 2006;168:3808-12.
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. Bjerrum L, Gahrn-Hansen B, Munck AP. C-reactive protein measurement in general practice may lead to lower antibiotic prescribing for sinusitis. Br J Gen Pract 2004;54:659-62.
8. Bjerrum L, Cots JM, Llor C et al. Effect of intervention promoting a reduction in antibiotic prescribing by improvement of diagnostic procedures: a prospective, before and after study in general practice. Eur J Clin Pharmacol 2006;62:913-8.
9. Llor C, Madurell J, Balague-Corbella M et al. Impact on antibiotic prescription of rapid antigen detection testing in acute pharyngitis in adults: a randomised clinical trial. Br J Gen Pract 2011;61:244-51.
10. Munck A. Audit Project Odense (APO) – a Scandinavian audit centre for general practice. Audit Trends 1995;3:18-21.
11. Munck AP, Hansen DG, Lindman A et al. A Nordic collaboration on medical audit. Scand J Prim Health Care 1998;16:2-6.
12. Munck AP, Damsgaard JJ, Hansen DG et al. APO-metoden – en populær form for kvalitetsudvikling i almen praksis. Ugeskr Læger 2002;164:5390-3.
13. Munck A, Damsgaard J, Hansen DG et al. The Nordic method for quality improvement in general practice. Qual Prim Care 2003;11:73-8.
14. Bjerrum L, Grinsted P, Hyltoft PP et al. Validity of susceptibility testing of uropathogenic bacteria in general practice. Br J Gen Pract 1999;49:821-2.
15. Bjerrum L, Grinsted P, Petersen PH et al. Resistensbestemmelse i almen praksis. Ugeskr Læger 2002;164:1352-6.
16. Christensen LB, Rasmussen S, Kjersem HJ et al. Kvalitetssikring af antibiotikabehandlingen på Hvidovre Hospital. Ugeskr Læger 1998;160:6345-8.
17. Knudsen J, Andersen S. A significant impact on the rate of ESBL-producing Klebsiella pneumoniae by changing the antibiotic policy and consumption. Clin Microbiol Infect 2011;17(suppl 4):271.
18. Tangden T, Eriksson BM, Melhus A et al. Radical reduction of cephalosporin use at a tertiary hospital after educational antibiotic intervention during an outbreak of extended-spectrum beta-lactamase-producing Klebsiella pneumoniae. J Antimicrob Chemother 2011;66:1161-7.
19. Kofoed K, Zalounina A, Andersen O et al. Performance of the TREAT decision support system in an environment with a low prevalence of resistant pathogens. J Antimicrob Chemother 2009;63:400-4.
20. Munck AP, Gahrn-Hansen B, Sogaard P et al. Long-lasting improvement in general practitioners' prescribing of antibiotics by means of medical audit. Scand J Prim Health Care 1999;17:185-90.



LÆGEMIDDELSTYRELSEN

TILSKUD TIL LÆGEMIDLER

Lægemiddelstyrelsen meddeler, at der pr. 31. oktober 2011 ydes generelt uklausuleret tilskud efter sundhedslovens § 144 til følgende lægemidler:

- (J-01-CF-05) Flucloxacillin »Orion« tabletter*, Orion Pharma A/S
- (C-03-EB-01) Frusamil tabletter*, Orifarm A/S
- (L-02-BG-04) Letrozol »Italchimici« tabletter*, Italchimici SpA
- (N-04-BA-02) Madopar 125 kapsler*, 2care4 ApS
- (N-02-CC-04) Maxalt Lingua smeltetabletter*, 2care4 ApS
- (B-01-AC-04) Plavix tabletter*, Pharmeco ApS
- (N-02-CC-06) Relert tabletter*, Orifarm A/S
- (N-05-AX-08) Risperdal Consta depotinjektionsvæske, ChemVet Pharma ApS
- (D-05-AX-52) Xamiol gel*, 2care4 ApS

Denne bestemmelse trådte i kraft den 31. oktober 2011.

*) Omfattet af tilskudsprissystemet.