

Tiltak for å unngå resistensutvikling mot antibiotika

Claus Ola Solberg

Økende forekomst av antibiotikaresistente mikroorganismer skyldes økt forbruk av antibiotika og økende spredning av resistente mikrober, bl. a. som følge av sviktende sykehushygiene. Tiltak for å hindre resistensutvikling omfatter reduksjon av all unødvendig antibiotikabruk, bedre anvendelse av tilgjengelige antibiotika og reduksjon av forekomsten av infeksjonssykdommer, f. eks. ved bedre sykehushygiene og økt influensa- og pneumokokkvaksinasjon.

Nøye overvåking av antibiotikaresistens og forbruk, så vel nasjonalt som internasjonalt, er viktige tiltak for å hindre spredning av resistente mikroorganismer. Cirka 90% av antibiotikaforbruket forskrives i allmennpraksis. Forbruket er særlig høyt ved luftveisinfeksjoner og bør reduseres. Sykehusene spiller en sentral rolle både for utvikling og spredning av resistente mikroorganismer. Det er viktig at sykehusene har gode retningslinjer for antibiotikabruk og smittevern, og at retningslinjene overholdes. Undervisning i bruk av antibiotika bør vektlegges mer så vel i grunnutdannelsen som videre- og etterutdannelsen av leger, tannleger, sykepleiere og veterinærer.

Økende forekomst av antibiotikaresistente mikroorganismer skyldes økt forbruk av antibiotika og økende spredning av resistente mikrober, bl. a. som følge av sviktende sykehushygiene. Hittil har den farmasøytiske industri langt på vei berget oss ut av resistensproblemer ved å fremstille stadig nye og bedre antibiotika. Å fremstille nye antibiotika med helt nye egenskaper er imidlertid svært kostbart. Et nytt antibiotikum antas i dag å koste hundrevis av millioner kroner fra utviklingen påbegynnes i laboratoriet og til medikamentet er markedsført, og sjansen for å mislykkes underveis er stor.

Den alvorligste siden ved resistensproblemet er imidlertid ikke de store kostnadene ved fremstillingen, men problemet med å finne nye antibiotika med helt nye egenskaper.

I stedet for å sette vår lit til at den farmasøytiske industri skal fremstille stadig nye antibiotika mot mer og mer resistente mikrober, må vi gripe fatt i resistensproblemet i »motsatt ende«: Vi må redusere all unødvendig forbruk av antibiotika så utviklingen av resistente mikrober reduseres, helst unngås, vi må bruke de antibiotika vi har på en bedre måte, og vi må redusere forekomsten av infeksjoner ved f. eks. bedre sykehushygiene, mer bruk av de vaksinerne vi har og ved fremstilling av nye vaksiner. Viktige forutsetninger for vellykket gjennomføring av disse tiltakene er overvåking av så vel mikroorganismenes resistensforhold som forbruket av antibiotika.

Overvåking av mikroorganismenes resistensforhold

Med overvåking av antibiotikaresistens menes en vedvarende, systematisk innsamling og analyse av data om mikroorganismenes resistensforhold. Overvåkingen skal bidra til riktig antibiotikavalg ved behandling og forebygging av infeksjoner og dessuten til å vurdere virkningene av vår antibiotikapolitikk. Den kan også bidra til økt innsikt i forholdet mellom antibiotikabruk og resistensutvikling.

De fleste nordiske land har etablert nasjonale overvåkingssystemer for antibiotikaresistens. Disse samarbeider med internasjonale systemer for resistensovervåking i regi av Verdens helseorganisasjon (WHO) og EU, som European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS), Enter-net (*Salmonella* og enterohemorragiske *Escherichia coli*-EHEC) og EuroTB (*Mycobacterium tuberculosis*).

Overvåking av sykehusinfeksjoner og resistensforhold skjer også lokalt på sykehusene. Særlig viktig er det å følge resistensutviklingen på avdelinger med høyt antibiotikaforbruk, som intensivavdelinger, for å kunne iverksette forebyggende tiltak tidligst mulig. Også innen veterinærmedisinen foregår en omfattende nasjonal og internasjonal overvåking. Særlig gjelder dette bakterier isolert fra nærings-

midler og dyr som *Salmonella*, *Yersinia*, *Campylobacter* og EHEC.

Overvåking av antibiotikaforbruket

Bruk av antibiotika, så vel systemisk som lokalt, er den langt viktigste årsak til utvikling av resistente mikroorganismer. Det er derfor viktig å ha en løpende oversikt over antibiotikaforbruket så vel nasjonalt som lokalt for å kunne bidra til optimal antibiotikabruk. I Norden har oversikt over antibiotikaforbruket, basert på salg fra grossist til forbruker, vært tilgjengelig i vel 25 år. Gjennom hele denne perioden har forbruket vist klare forskjeller mellom landene med lavest forbruk i Danmark og Norge og høyest i Finland og Island (Fig. 1). I alle land arbeides det med å redusere forbruket; best synes dette å ha lyktes i Island og Sverige i de senere årene.

Flere land har innført reseptbasert legemiddelstatistikk, dvs. en samlet nasjonal registrering av legemiddelforbruket basert på apotekenes salg av legemidler etter resept/rekvisisjon og med tillegg av salg gjennom andre kanaler enn apotekene. Forbruket av antibiotika innen veterinærmedisin bør også inkluderes i en slik statistikk. Til behandling av syke dyr (mastitt, diaré sykdommer osv.) har forbruket avtatt noe i de nordiske land i de siste årene. Langt større har imidlertid nedgangen vært for førantibiotika, dvs. antibiotika som tilsettes fôret for å fremme veksten av husdyrene. Antibiotika i fiskeoppdrett er i de siste 10 årene vesentlig blitt brukt til be-

handling av laks med sykdommene kaldtvannsvibriose (*Vibrio salmonicida*) og furunkulose (*Aeromonas salmonicida*). Forbruket er imidlertid blitt sterkt redusert etter at vaksinasjon mot disse sykdommene ble innført i begynnelsen av 90-årene samtidig som også andre smitteforebyggende tiltak ble gjennomført (Fig. 2). Bruken av antibiotika i dyrefôr og til fiskeoppdrett er i dag beskjeden, men bør tas med i oversikten over antibiotikaforbruket.

Reseptbasert legemiddelstatistikk kan f. eks. gi opplysninger om totalforbruket av hvert enkelt antibiotikum, forskrivningen foretatt av den enkelte rekvirent, forbruket til den enkelte pasient (anonymisert ved et tall) og forbruket fordelt på pasientenes kjønn, alder og eventuelt bosted (kommune). Tilbakemelding til den enkelte rekvirent gir mulighet for sammenligning med gjennomsnittet av kollegenes forskrivning – en sammenligning som vil kunne forbedre den enkelte leges antibiotikaforskrivning. Reseptbasert legemiddelstatistikk gir dessuten helsemyndighetene og forskningsmiljøene mulighet til å analysere antibiotikaforbruket og fremme målrettede tiltak for å optimalisere anvendelsen av midlene. Særlig verdifull blir slik statistikk når diagnosekode knyttes til forskrivningen av hvert medikament. Da får vi en oversikt over forskrivningen av antibiotika ved de forskjellige infeksjonene, f. eks. om legene er i ferd med å gå over fra penicillin til makrolider ved behandling av streptokokktonsillitt, og om de rekvirerer antibiotika unødvendig ved mellomørebe-

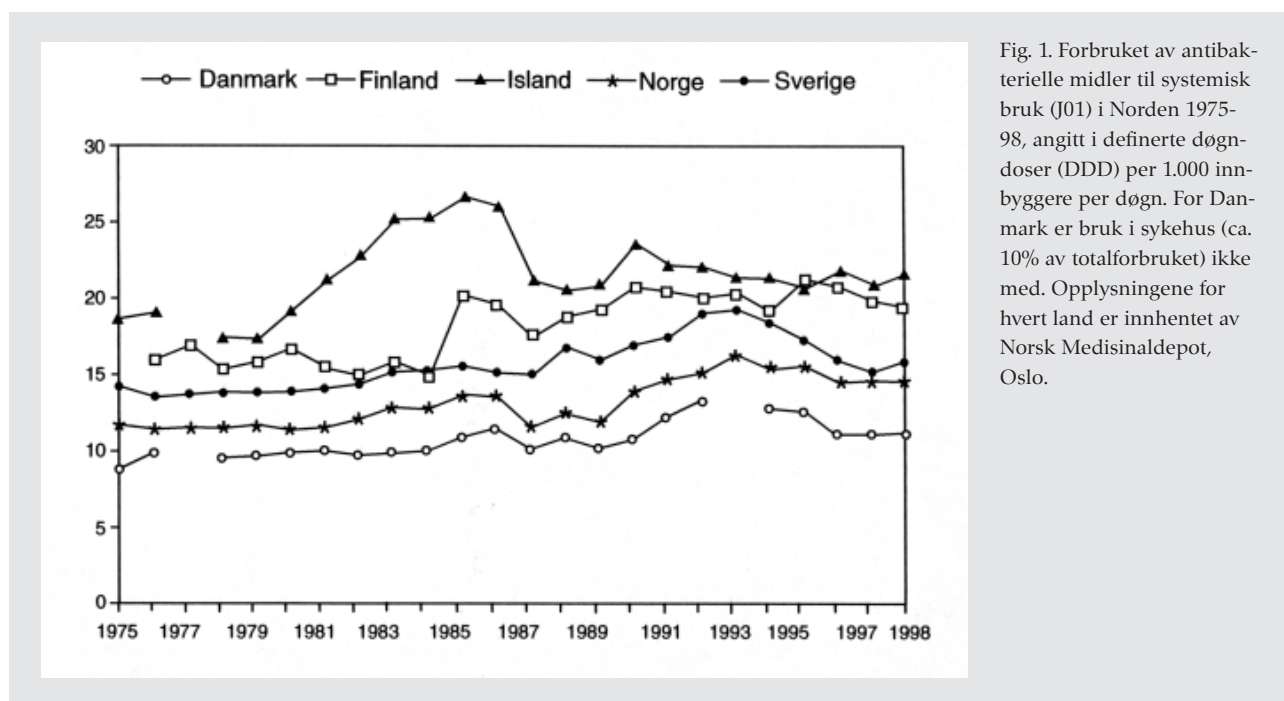


Fig. 1. Forbruket av antibakterielle midler til systemisk bruk (J01) i Norden 1975-98, angitt i definerte døgndoser (DDD) per 1.000 innbyggere per døgn. For Danmark er bruk i sykehus (ca. 10% av totalforbruket) ikke med. Opplysningene for hvert land er innhentet av Norsk Medisinaldepot, Oslo.

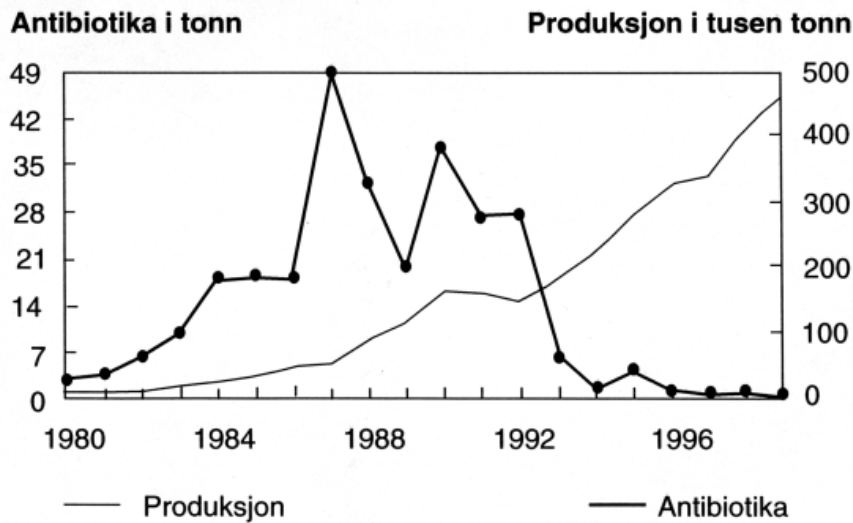


Fig. 2. Forbruk av antibiotika til fiskeoppdrett og produksjon av oppdrettsfisk i Norge 1980-98 basert på opplysninger fra Det norske fiskeridirektoratet. Etter innføring av vaksinasjon mot infeksjoner hos fisk og andre smitteforebyggende tiltak i begynnelsen av 1990-årene har forbruket av antibiotika falt sterkt samtidig som produksjonen av oppdrettsfisk har økt betydelig.

tennelse eller ukarakteristisk fordøyelsesbesvær. Den enkelte lege eller tannlege kan også ha stor nytte av en slik statistikk. Her får han f. eks. vite hvordan hans forskrivning av medikamentene ved de forskjellige sykdommene samsvarer med helsemyndighetens anbefalinger og med gjennomsnittet av kollegenes forskrivninger. Det er stor interesse blant leger og tannleger for et slikt tilbud om tilbakemelding. Tiltaket er også vist å være effektivt med hensyn til å forbedre forskrivningspraksis. Det kan anvendes så vel på sykehus som i allmennpraksis.

Registrering av antibiotikaforbruket på sykehus har pågått i mange år. Registreringene baseres vanligvis på sykehusapotekenes salg til den enkelte sengepost, eventuelt supplert med regelmessige undersøkelser av antibiotikaforskrivningen til den enkelte pasient på en gitt dag. Opplysningene bearbejdes av sykehusets legemiddel- eller infeksjonskomité og anvendes i undervisningen om riktig antibiotikabruk.

Riktig antibiotikabruk

Sammenlignet med de fleste land er forbruket av antibiotika i Norden lavt. Likevel er det også her et klart forbedringspotensiale både når det gjelder mengde antibiotikum som forskrives, og forskrivningsmønsteret. Særlig gjelder dette ved behandling av luftveisinfeksjoner i allmennpraksis (1,2). Nærmere to tredeler av det samlede antibiotikaforbruket går nemlig til behandling av infeksjoner i luftveiene. Disse infeksjonene er imidlertid ofte forårsaket av virus, og virusbetingete infeksjoner skal ikke behandles med antibiotika. Dertil

kommer at mange infeksjoner som er forårsaket av bakterier, f. eks. otitter og sinusitter, er moderate og ofte går over av seg selv uten antibiotikabehandling. Problemet er å skille mellom pasientene med infeksjoner som ikke trenger antibiotikabehandling, og de som må ha slik behandling.

Også på sykehusene brukes betydelige mengder antibiotika. På flere avdelinger går inntil halvdelen av medikamentbudsjettet til innkjøp av antibiotika, ikke minst bredspektrede medikamenter med betydelig fare for resistensutvikling. Særlig gjelder dette intensivavdelinger, men også kirurgiske, indremedisinske og pediatriske avdelinger. De betydelige forskjellene mellom sykehusene i bruk av antibiotika tyder på at forbruket kan reduseres. Denne antagelsen støttes også av omfattende undersøkelser av antibiotikaforbruket i sykehus.

Årsakene til suboptimal antibiotikaforskrivning er mange og varierer nok en god del fra land til land og mellom landsdeler. Legenes store utfordring er, blant mange pasienter med tilsynelatende ufarlige infeksjoner, å påvise de få som skal ha antibiotikabehandling, og så forskrive det riktige medikamentet til disse. Tilsvarende problemer står tannleger og veterinærer overfor i sin praksis. Det antas å være en rekke grunner til at leger selv med oppdaterte kunnskaper, finner det enklere og mer bekvemt å gi pasienten antibiotika enn å la være (3, 4). Usikkerhet om korrekt diagnose kan være en viktig grunn, siden diagnosen i mange tilfeller bare er basert på klinisk undersøkelse. Mangel på gode diagnostiske verktøy, f. eks. hurtigtester for å skille mellom virus- og bakterie-

infeksjoner, er en annen viktig grunn. Frykten for å overse en pasient med begynnende alvorlig sykdom blant alle de med ufarlige infeksjoner er trolig også en viktig grunn til unødvendig antibiotikabehandling. Pasientens forventninger og eventuelle krav om antibiotika er også medvirkende til økt forskrivning. Andre forhold av betydning er høyst sannsynlig økt tidspress, stor avstand mellom legekantor og pasientens bosted og frykt for søksmål hvis antibiotika ikke gis, og pasienten senere utvikler alvorlig sykdom. En undersøkelse av walisiske allmennlegers forskrivning av antibiotika for halsbetennelse viste at legene var klar over at de ikke fulgte akseptert praksis, og at dette bekymret dem (5). De prioriterte imidlertid sitt forhold til pasientene, som forventet antibiotika, foran økologiske hensyn. Tidspress og frykt for søksmål ble også anført som årsaker til økt antibiotikaforskrivning.

En rekke tiltak er iverksatt for å endre så vel allmennpraktiserende legers som sykehuslegers holdning til bruk og forskrivning av antibiotika. Disse omfatter påvirkning gjennom kurs, veiledningsmateriell, lokale opinionsledere (innflytelsesrike kolleger), konsulentbesøk, gjensidige praksisbesøk, stadige påminnelser f. eks. via pc-skjermen om riktig antibiotikabruk og praksisregistrering med tilbakemelding om egen og kollegers forskrivning. Pasientrettete intervensjoner forsøkes også. Disse har til hensikt å endre legens atferd ved påvirkning av pasientene, f. eks. gjennom offentlig helseopplysning. Intervensjon i form av tilsyn eller regulering kan også tenkes.

Praksisregistrering og tilbakemelding kombinert med andre intervensjoner har vært effektive tiltak for å endre legers forskrivning av legemidler (5,6). Det samme gjelder konsulentbesøk og bruk av lokale opinionsledere (5,6). Påminnelser og kurs med gruppediskusjoner av egen praksis kan også være effektive. Veiledningsmateriell alene eller bare forelesninger ser ut til å ha beskjeden virkning. Det samme gjelder pasientrettete intervensjoner.

Grunnlaget for helsepersonells atferd legges ved grunnutdanningen. Dette gjelder høyst sannsynlig også forskrivning av legemidler, inkludert antibiotika. Det er derfor viktig at problemer vedrørende resistensutvikling får en sentral plass i undervisningen, ikke bare i infeksjonssykdommer, mikrobiologi og farmakologi, men også i fag som allmennmedisin, barnesykdommer og øre-nese-hals-sykdommer. Dette gjelder også innen odontologi og veterinærmedisin. Resistensutvikling og riktig bruk av antibiotika bør få en bredere plass innen videre- og etterutdanning av leger, tannleger og veterinærer. Sykepleiere, smittevernpersonell og annet helsepersonell bør også få en mer omfattende undervisning om resistensproblemer enn hittil.

Sykehusene er spesielt viktige både når det gjelder utvikling av antibiotikaresistente mikroorganismer og spredning av disse. Det er derfor viktig at sykehusene har klare retningslinjer for antibiotikabruk og smittevern, og at retningslinjene blir fulgt. Legemiddelkomité og hygiene-/smittevernkomité spiller helt sentrale roller når det gjelder overvåking av antibiotikabruk og resistensforhold i sykehus. Legemiddelkomiteen kan f. eks. registrere antibiotikaforbruket og gi tilbakemelding til den enkelte lege, sengepost eller avdeling, gi påbud om at spesielle antibiotika bare kan forskrives av spesielt kyndige leger og innkalle til diskusjonsmøter om konkrete problemstillinger.

Legemiddelindustrien påvirker også antibiotikaforbruket. Den farmasøytiske industri har et legitimt ønske om å sikre best mulig avkastning av de investeringene som er foretatt, et ønske som ikke alltid samsvarer med samfunnets behov for en restriktiv antibiotikapolitikk. Det bør derfor etableres et nært samarbeide mellom helsemyndigheter og industri for å sikre at retningslinjene for landenes antibiotikapolitikk blir fulgt.

Forsøk på å endre atferden til dem som forskriver antibiotika, bør følges opp med forsøk på å påvirke publikums kunnskaper og atferd. Mange pasienter forventer nemlig å få antibiotika selv ved beskjedne infeksjoner som går over av seg selv, f. eks. ved moderate luftveisinfeksjoner (5). Det er vist at pasienter som har slik forventning, har betydelig større sjanse for å få antibiotika enn de som ikke har slik forventning (7). Mest utsatt for unødvendig antibiotikabruk er trolig småbarn. Det er derfor viktig å opplyse publikum, ikke minst småbarnsforeldre, om antibiotika og resistensutvikling. Dette kan gjøres gjennom informasjonsmateriell, undervisning på skolen og på helsestasjonene, artikler i aviser osv.

Smitteverntiltak

Smittevern som reduserer forekomsten av infeksjoner, reduserer også behovet for antibiotika og dermed resistensutviklingen. Dette gjelder både dyr og mennesker. Mange mennesker med svekket helse og økt mottagelighet for infeksjoner samles på helseinstitusjoner. Dette er medvirkende til det høye forbruket av antibiotika i sykehus. Selv om antibiotikaresistens kan oppstå utenfor sykehus, så er det i sykehusene resistensproblemene først registreres, og det er her faren for smitte er størst, også for smitte med resistente mikrober. God sykehus hygiene, dvs. god håndhygiene, gode isoleringsmuligheter, god plass for pasientene osv. er av stor betydning for å hindre sykehusinfeksjoner og unngå unødvendig antibiotikabruk og resistensutvikling.

God hygiene utenfor helseinstitusjonene, f. eks. i barne-

hager, skoler og hjem, er også viktig for å redusere spredningen av infeksjoner og minske antibiotikabruken. God næringsmiddelhygiene og sykdomsforebyggende tiltak innen husdyrproduksjonen bidrar også til færre infeksjoner og mindre antibiotikabruk. Videre er vaksinasjon av individer over 65 år mot influensa og pneumokokksykdom et viktig tiltak for å redusere forekomsten av luftveisinfeksjoner og dermed antibiotikaforbruket.

Forskning og utvikling

Til tross for utstrakt bruk av antibiotika gjennom mange år, er vår kunnskap fortsatt mangelfull når det gjelder bruk ved alvorlige infeksjoner som sepsis, bakteriell endokarditt, osteomyelitt, alvorlige pneumonier og en rekke andre infeksjoner. Særlig gjelder dette doser og varighet av behandlingen og ikke minst ved infeksjoner hos pasienter med nedsatt infeksjonsforsvar. Her er det behov for mer kunnskap om riktig valg av antibiotikum, dosering og varighet av behandlingen for å oppnå hurtig helbredelse og minst mulig resistensutvikling. Betydelige mengder antibiotika går med til å forebygge postoperative sårinfeksjoner. Også på dette området vil økt kunnskap om virkningen av antibiotika kunne bidra til redusert forbruk. I allmennpraksis vil bedre metoder, særlig hurtigtester, for å skille mellom bakterielle og virusbetingete infeksjoner kunne bidra til betydelig redusert antibiotikaforbruk og resistensutvikling.

English summary

Strategies to prevent antibiotic resistance development

The increasing prevalence of antibiotic-resistant microorganisms is caused by increased antibiotic consumption and increasing spread of resistant organisms, e.g. due to poor hospital infection control. Measures to prevent antibiotic resistance development include limitation of unnecessary antibiotic prescription, better use of available antibiotics and prevention of infectious disease development, e.g. by improved hospital infection control and more extensive use of influenza and pneumococcal vaccines. Effective national and international surveillance of antibiotic resistance and consumption is critical in order to gain a better understanding of the mechanisms involved and to control the spread of resistant microorganisms. Prescription by general practitioners accounts for approximately 90% of antibiotic consumption. Prescription is particularly high in respiratory tract infections and should be reduced. Hospitals play a central role in antibiotic resistance development and spread of resistant organisms. It is important that hospitals have proper guidelines for antibiotic prescription and infection control, and that these guidelines are followed. Greater emphasis should be

placed on teaching students when and how to use antimicrobial agents in undergraduate as well as in continuing dental, medical and nursing education. The same applies to veterinary medicine.

Litteratur

1. Straand J, Rokstad K, Heggedal U. Drug prescribing for children in general practice. A report from the Möre & Romsdal Prescribing Study. *Acta Paediatr* 1998; 87: 218-24.
2. Straand J, Rokstad KS, Sandvik H. Prescribing systemic antibiotics in general practice. A report from the Möre & Romsdal Prescribing Study. *Scand J Prim Health Care* 1998; 16: 121-7.
3. Standing Medical Advisory Committee, Sub-Group on Antimicrobial Resistance. The path of least resistance. London: Department of Health; 1998. p. 1-152.
4. Belongia EA, Schwartz B. Strategies for promoting judicious use of antibiotics by doctors and patients. *BMJ* 1998; 317: 668-71.
5. Butler CC, Rollnick S, Pill R, Maggs-Rapport F, Stott N. Understanding the culture of prescribing: quality study of general practitioners' and patients' perceptions of antibiotics for sore throat. *BMJ* 1998; 317: 637-42.
6. Thomson MA, Oxman AD, Davis DA, Haynes RB, Freemantle N, Harvey EL. Audit and feedback to improve health professional practice and health care outcomes (part I & II) (Cochrane review). In: *The Cochrane Library*. 4th ed. Oxford: Update Software; 1998.
7. Vinson DC, Lutz LJ. The effect of parental expectation on treatment of children with a cough: a report from ASPN. *J Fam Pract* 1997; 37: 23-7.

Forfatter

Claus Ola Solberg, professor, overlege, dr.med.
Medisinsk avdeling, Haukeland sykehus, Bergen, Norge

Korrespondanse:

Claus Ola Solberg, Medisinsk avdeling, Haukeland sykehus, NO-5021 Bergen, Norge. E-post: janicke.bjorke@med.uib.no