

Antibiotikaförbrukningen har minskat på svenska sjukhus

Stora variationer i preparatval och förbrukning mellan sjukhusen

Antibiotikaförbrukningen (beräknad som DDD, definierade dygnsdoser) på 26 större sjukhus i Sverige har från 1990 till 1998 sjunkit med genomsnittligt 25 procent, och på ett av sjukhusen med så mycket som 61 procent. Den genomsnittliga andelen tetracykliner och penicilliner, i procent av totalförbrukningen, minskade med 5 respektive 7 procentenheter, medan den genomsnittliga andelen cefalosporiner och kinoloner ökade med 7 respektive 4 procentenheter. Mellan de enskilda sjukhusen varierade förbrukningen av kinoloner och tetracykliner fyra gånger.

Det finns en stark korrelation mellan antibiotikaförbrukning och resistensutveckling [1]. I Sverige har vi hittills varit förskonade från stora problem med resistenta bakteriestammar till följd av förskrivningsvanor för antibiotika och kontinuerlig övervakning av resistenssituationen bl a genom verksamheten i Strama (Strategigruppen för rationell antibiotika-användning och minskad antibiotikaresistens) och RAF (Referensgruppen för antibiotikafrågor). Det är dock viktigt att kontinuerligt följa antibiotikaförbrukningen för att reducera framtida problem.

De vanligaste antibiotika i slutenvård i Sverige idag är penicilliner, cefa-

losporiner, tetracykliner och kinoloner (se Tabell I).

Plasmidmedierad resistens mot kinoloner har nu påvisats

Tetracykliner och kinoloner är antibiotika med brett spektrum, vilka vid infektionsbehandling också påverkar tillväxten av många olika sorters bakterier i normalfloran. Det är då risk för att dessa utvecklar resistens mot använt antibiotikum. En av orsakerna till den ökade användningen av kinoloner har säkert varit en allmänt utbredd uppfattning att plasmidburen resistens mot kinoloner inte förekommer, beroende på att de resistensmekanismer som hittills beskrivits orsakas av kromosomala mutationer. Martínez och medarbetare [2] har emellertid rapporterat att plasmidmedierad resistens mot kinoloner nu påvisats i kliniska isolat och att man in vitro kan konstruera plasmidmedierad resistens mot kinoloner i *Escherichia coli*. Man kan därför befara att plasmidburen resistens mot kinoloner kommer att spridas till många flera kliniska isolat. Ett annat problem med användningen av kinoloner är att de inte bryts ned i naturen, eftersom de är syntetiskt fram-

ställda [3]. Tetracyklin ansamlas också i miljön eftersom de vanligaste resistensmekanismerna innebär att tetracyklin pumpas ut ur cellen. Preparatet kommer därför att ansamlas utanför bakterierna och inte brytas ned [4, 5]. Tetracykliner har också många biverkningar.

Antibiotikaförbrukningen på sjukhus har studerats

Vi har studerat hur antibiotikaförbrukningen på 26 geografiskt spridda

Tabell I. Förbrukning av olika antibiotika i procent av den totala antibiotikaförbrukningen 1990 och 1998.

	1990, procent	1998, procent
Tetracykliner	17	12
Penicilliner	46	39
Cefalosporiner	13	20
Sulfonamider och trimetoprim	6	5
Makrolider och linkosamider	4	5
Aminoglykosider	2	1
Kinoloner	9	13
Övriga inklusive kloramfenikol	3	5

Tabell II. Studerade sjukhus efter gammal länsindelning.

Län	Sjukhus
Stockholm	Danderyds sjukhus (DS), Karolinska sjukhuset (KS), Södersjukhuset (SöS)
Uppsala	Akademiska sjukhuset (UAS)
Södermanland	Nyköpings lasarett
Östergötland	Universitetssjukhuset i Linköping
Jönköping	Länssjukhuset Ryhov
Kronoberg	Centrallasarettet i Växjö
Kalmar	Länssjukhuset i Kalmar
Gotland	Visby lasarett
Blekinge	Blekingesjukhuset, Karlskrona
Kristianstad	Centralsjukhuset i Kristianstad
Malmöhus	Universitetssjukhuset i Lund, Universitetssjukhuset MAS
Halland	Länssjukhuset i Halmstad
Värmland	Centralsjukhuset, Karlstad
Örebro	Regionsjukhuset Örebro
Västmanland	Centrallasarettet Västerås
Dalarna	Falu lasarett, Mora lasarett
Gävleborg	Länssjukhuset Gävle-Sandviken (enbart Gävle)
Västernorrland	Härnösands sjukhus, Sundsvalls sjukhus
Jämtland	Östersunds sjukhus
Västerbotten	Norrlands Universitetssjukhus, Umeå
Norrbottnen	Luleå sjukhus

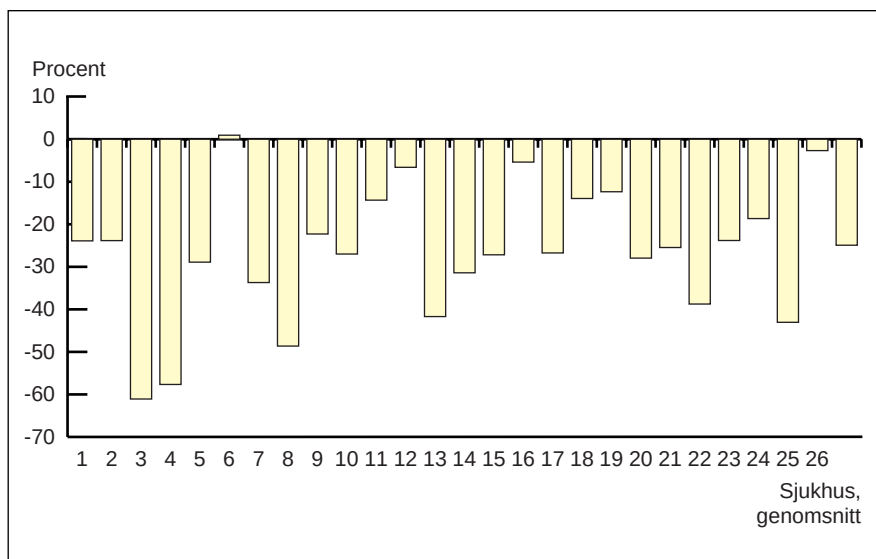
Författare

CLAËS H LINDER
universitetslektor, farmacie doktor

AMIR ARVAN
apotekarstuderande

ZOLTAN NAGY
apotekarstuderande

ÅSA KUMLIN
apotekarstuderande; samtliga vid institutionen för farmaceutisk bioteknik, avdelningen för mikrobiologi, Uppsala universitet.



Figur 1. Antibiotikaförbrukning 1998 i procent av förbrukningen 1990.

sjukhus i Sverige (Tabell II) har ändrats från 1990 till 1998, och hur olika antibiotika har använts på de olika sjukhusen. Vi har härvid speciellt studerat förbrukningen av kinoloner, tetracykliner, penicilliner och cefalosporiner.

Med antibiotika menas preparat som har ATC-koden J01 och dess undergrupper. Indelning av dessa undergrupper skedde i 4-ställig ATC-kod enligt Fass-97.

Statistik över antibiotikaförbrukningen på sjukhusen inhämtades för 1998 från Apoteket AB. Statistik för 1990 inhämtades från respektive sjukhus eftersom den inte längre kan erhållas från Apoteket AB centralt. Antibiotikaförbrukningen mäts i DDD, definierade dygnsdoser. En DDD är definierad som den förmodade genomsnittliga dygnsdosen, då läkemedlet används av vuxen vid medlets huvudindikation.

Deltagande 35 sjukhus tillfrågades om data. Av dessa svarade 32 (91 procent). Till följd av sammanslagningar och stora omorganisationer under den studerade perioden bortföll fyra av dessa.

Av 28 måste ytterligare två uteslutas på grund av ej bevarad statistik. De ingående sjukhusen är listade i Tabell II. Sjukhusen är kodade 1–26.

Förbrukningen minskad med i genomsnitt 25 procent

Figur 1 visar skillnaderna i totalförbrukningen av antibiotika vid de olika sjukhusen mellan 1990 och 1998. Genomsnittligt har antibiotikaförbrukningen minskat med 25 procent. Förändringar i förbrukningen mellan 1990 och 1998 varierade mellan de olika sjukhusen, från en ökning med 1 procent till en minskning med 61 procent. De tre sjukhusen med de minsta för-

ändringarna var stora universitetssjukhus.

Tabell I visar den genomsnittliga förbrukningen av olika antibiotika vid de 26 sjukhusen, i procent av totalförbrukningen, 1990 och 1998. Av Tabell I framgår att procentandelen penicilliner och tetracykliner har sjunkit med 7 respektive 5 procentenheter, medan procentandelen kinoloner och cefalosporiner ökat med 4 respektive 7 procentenheter.

Om data i stället återges som procentandelar av DDD/1 000 vård dagar erhålls identiska diagram.

Stora skillnader i förbrukning på de olika sjukhusen

I Figur 2 och Figur 3 jämförs förbrukningen av tetracykliner respektive kinoloner på de olika sjukhusen. Det var mycket stora skillnader mellan sjukhusen både 1990 och 1998. År 1990 uppgick andelen tetracykliner till lägst

8 procent och högst 30 procent av den totala antibiotikaförbrukningen, och andelen kinoloner till lägst 0 procent och högst 13 procent. Under 1998 utgjorde tetracykliner som lägst 7 procent och som högst 22 procent av den totala antibiotikaförbrukningen, och kinoloner som lägst 10 procent och som högst 22 procent.

Figur 4 visar skillnaden i förbrukningen av dessa antibiotika mellan 1990 och 1998 på de olika sjukhusen. Ett av sjukhusen hade minskat sin tetracyklinkonsumtion med 22 procent, men visade samtidigt den högsta ökningen av kinolonkonsumtionen med knappt 11 procent.

Korrelation mellan förbrukning och resistensutveckling

Sambandet mellan antibiotikaförbrukning och resistensutveckling har undersökts och diskuterats intensivt de senaste åren och lett till uppmärksamhet kring den rationella användningen av antibiotika.

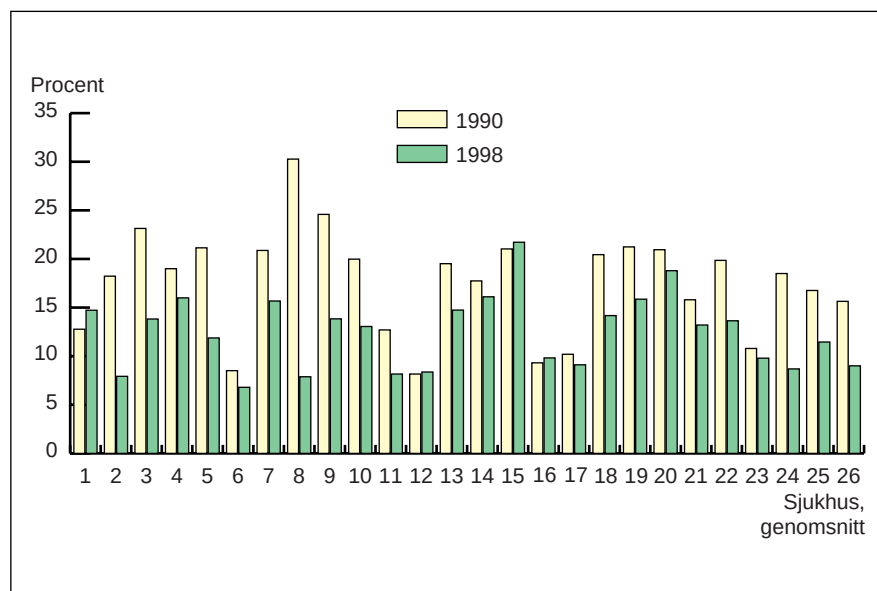
Strama har genom sitt uppföljningsarbete visat att antibiotikakonsumtionen minskat mellan 1993 och 1997 och att frekvensen penicillinresistenta pneumokocker inte ökat under 1990-talet [6, 7]. Man har sett att det finns en korrelation mellan förbrukning och resistensutveckling [1].

Ökad förbrukning av kinoloner och minskad av tetracykliner

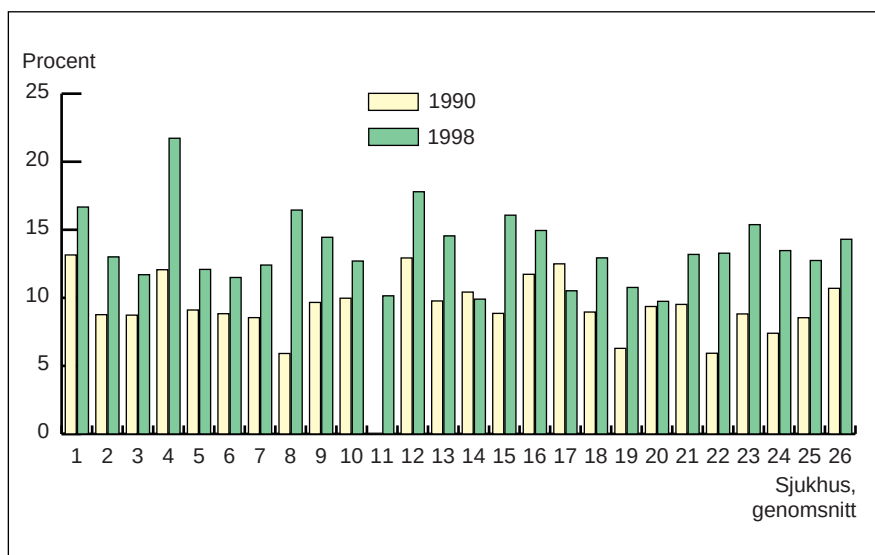
Vår undersökning visar att förbrukningsandelarna för tetracykliner och penicilliner minskade från 1990 till 1998, men ökade för kinoloner och cefalosporiner.

Vi fann dock stora (genomsnittligt

Figur 2. Förbrukning av antibakteriella tetracykliner i procent av totalförbrukningen 1990 och 1998.

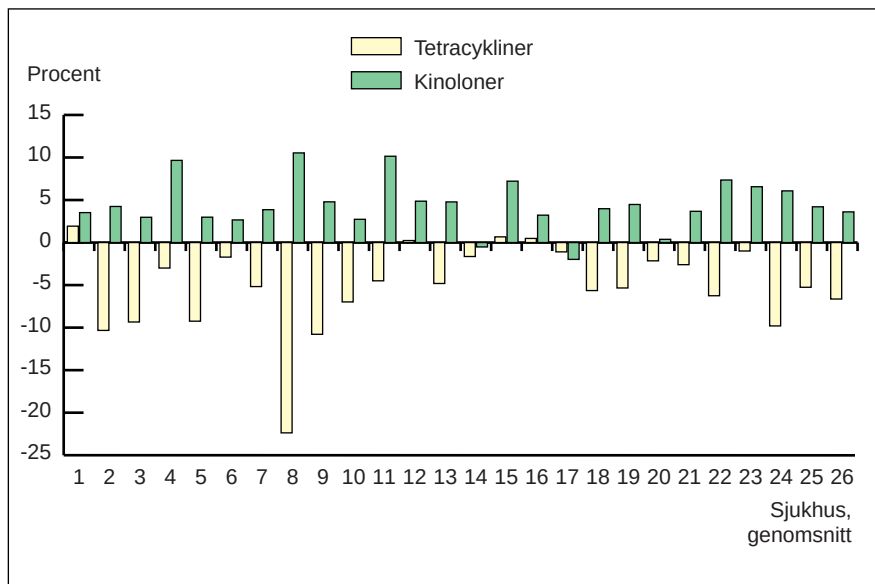


ANNONS



Figur 3. Förbrukning av antibakteriella kinoloner i procent av totalförbrukningen 1990 och 1998.

Figur 4. Differensen i förbrukning av tetracykliner och kinoloner mellan 1990 och 1998 i procent.



två- till trefaldiga) skillnader i förbrukningen av kinoloner och tetracykliner mellan olika sjukhus både 1990 och 1998. Skillnaderna mellan de olika sjukhusen när det gäller antibiotikaförbrukningen kvarstår alltså sedan 1986, då Janson och Sköld utförde en liknande studie [8].

Tetracyklinförbrukningen minskade på alla utom två av sjukhusen mellan 1990 och 1998. Detta måste uppfattas som mycket positivt. Att tetracyklinförbrukningen minskat kan troligen bero på den stora uppmärksamheten kring tetracyklinresistensutveckling och preparatgruppens negativa effekt på normalfloran [4, 9].

Ökad fotosensibilitet vid behandling, inlagring i det växande skelettet samt missfärgning av tänderna hos vissa patientgrupper kan vara andra orsa-

ker till minskad tetracyklinförbrukning.

Risk för kinolonresistens hos pneumokocker

Den ökade förbrukningen av kinoloner och cefalosporiner medför ökad risk för resistensutveckling hos t ex pneumokocker, där kinoloner kan vara ett alternativ för behandling av penicillinresistenta stammar. Kinolonresistensen hos pneumokocker verkar enligt en nyligen genomförd in vitro-studie av Davies och medarbetare [10] uppkomma stegvis, så att exponering för låga doser kinoloner först leder till uppkomst av lågresistenta stammar vilkas resistens sedan ökar. På samma sätt verkar cefalosporinkonsumtion selektera ökad cefalosporinresistens hos pneumokocker [11]. Dessa resistensutvecklingsmek-

anismer talar för att det är speciellt viktigt att försöka minska användningen av kinoloner och cefalosporiner för att hindra utvecklingen av resistens mot dessa antibiotika. Vi misstänker att man övergått från penicillin till kinolon- och cefalosporinpreparaten med brett spektrum för att kunna korta vårdtiderna. En annan orsak till att antibiotika med brett spektrum numera används mera frikostigt i slutenvård kan vara att dessa patienter nu är sjukare än tidigare. Reduktionen i penicillinförbrukning är inte nödvändigtvis positiv, eftersom de flesta penicillinsorter har smalt spektrum och låg biverkningsfrekvens och därför är utmärkta förstahandspreparat.

Program för minskad resistensutveckling

Strama och RAF har utarbetat ett program mot multiresistenta bakterier i svensk hälso- och sjukvård. (Se RAFs hemsida:

<http://www.ltkronoberg.se/ext/raf/MRB/index.html>)

I inledningen till detta program framhålls att det finns skäl att tro att man med ett genomtänkt handlande kan begränsa problemet även fortsättningsvis i de nordiska länderna.

Läkemedelskommittéer och Strama-grupper som arbetar med dessa frågor i alla landsting har säkerligen bidragit till att minska den totala antibiotikaförbrukningen men också arbetat för en mer rationell användning av antibiotika.

Det är därför mycket viktigt att det finns ekonomiska resurser vid landstingen för att fullfölja Stramas, RAFs och läkemedelskommittéernas fortsatta mycket viktiga arbete för att minska resistensutvecklingen.

Referenser

1. Peña C, Albardeá JM, Pallares R, Pujol M, Tubau F, Ariza J. Relationship between quinolone use and emergence of ciprofloxacin-resistant *Escherichia coli* in bloodstream infections. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 520-4.
2. Martínez JL, Alonso A, Gómez-Gómez JM, Baquero F. Quinolone resistance by mutations in chromosomal gyrase genes. Just the tip of the iceberg? *J Antimicrob Chemother* 1998; 42: 683-8.
3. Midtvedt T. Antibiotikaanvändning – en ekotoksisk och en miljötoksikologisk risk? *Kungliga Skogs- och lantbruksakademiens tidskrift* 1996; 135: 45-50.
4. Speer BS, Shoemaker NB, Salyers AA. Bacterial resistance to tetracycline: mechanisms, transfer, and clinical significance. *Clin Microbiol Rev* 1992; 5: 387-99.
5. Sloan J, McMurry LM, Lyras D, Levy SB, Rood JJ. The *Clostridium perfringens* Tet P determinant comprises two overlapping genes: tetA(P), which mediates active tetracycline efflux, and tetB(P), which is related to the ribosomal protection family of te-

tetracycline-resistance determinants. *Mol Microbiol* 1994; 11: 403-15.

6. Norrby R, Wennberg M. Överkonsumtion av antibiotika. Indikationer och preparatval måste omvärderas. *Läkartidningen* 1994; 91: 241-4.
7. Mölstad S, Cars O. Major change in the use of antibiotics following a national programme: Swedish strategy programme for the rational use of antimicrobial agents and surveillance of resistance (Strama). *Scand J Infect Dis* 1999; 31: 191-5.
8. Jansson C, Sköld O. Antibiotikaförbrukningen i slutenvård. Mycket stora variationer mellan olika sjukhus. *Läkartidningen* 1988; 85: 4415-7.
9. Edlund C, Hedberg M. Välj preparat som ger få störningar i tarmens ekosystem! *Läkartidningen* 1998; 95: 3932-9.
10. Davies TA, Pankuch GA, Dewasse BE, Jacobs MR, Appelbaum PC. In vitro development of resistance to five quinolones and amoxicillin-clavunate in *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 1177-1182.
11. Pankuch GA, Jueneman SA, Davies TA, Jacobs MR, Appelbaum PC. In vitro selection of resistance to four β -lactams and azithromycin in *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 2914-8.

Summary

Reduced overall consumption of antibiotics in Swedish hospitals, yet considerable variation between hospitals

Claës H Linder, Amir Arvan, Zoltan Nagy, Åsa Kumlin

Läkartidningen 1999; 96: 5239-43.

Defined daily dose (DDD) consumption of antibiotics in 26 Swedish hospitals decreased by an average of 25% from 1990 to 1998, according to statistics from Apoteket AB. In one hospital, the decrease was 61%. Average consumption of tetracyclines and penicillins, expressed as percentage of total antibiotics consumption, decreased by 5% and 7% respectively, while quinolones and cephalosporins increased by 4% and 7% respectively. Consumption of tetracyclines and quinolones varied between individual hospitals by a factor of four.

Correspondence: Claës Linder, Dept of Pharmaceutical Biosciences, BioMedical Centre, Uppsala University, Box 581, SE-751 23 Uppsala, Sweden.



Full access to Medical Congresses on Internet Only US\$ 25*

Lots of information on over 3,000 future congresses, up-to-date and easy to use!

In this Calendar you will find up-to-date information on over 3,000



The Homepage of *Läkartidningen* has a new benefit: the ICCA DATA Calendar Online.

future international congresses related to various subjects.

* Subscribers to *Läkartidningen* can have access to this source for only US\$ 25 until 31 December 2000!

The Homepage is updated every two weeks and gives direct access to the limited version and the complete version. The limited version is free of charge and gives you the name of the congress, the date and the place. In the complete version you can search through the Online Calendar by country, city, key word and/or subject matter.

Should you be interested in this valuable source of information, please visit the site <http://www.lakartidningen.se/Kongresser/> and click on the button: »ICCA DATA Calendar».

You will then be able to subscribe to the complete version of the Calendar for only US\$ 25 until the end of next year.