

I korthet

SWEDRES | 2012

Swedish Antibiotic Utilisation and Resistance in Human Medicine



Fortsatt stora skillnader mellan länen vid antibiotikaförskrivning

Under 2012 fick 22 procent av Sveriges befolkning ett antibiotikarecept, vilket var något lägre än under 2011. Antibiotikaförsäljningen minskade med tre procent, från 385 till 374 recept per tusen invånare och år, under 2012 jämfört med 2011. Det var betalaktamaskänsliga penicilliner tillsammans med tetracykliner som förskrevs mest på recept. Minskningen omfattade nästan alla antibiotikagrupper utom nitrofurantoin och makrolider som ökade.

Under 2012 minskade antibiotikaförsäljningen i 19 av 21 län. Skillnaderna mellan länen är fortfarande stora och varierade från 410 recept per tusen invånare i Stockholms län till 290 i Västerbottens län. Trots att Västerbotten ligger lägst var det ett av de län som minskade sin antibiotikaförsäljning mest under 2012, mätt i procent.

Antibiotika som ofta används mot luftvägsinfektioner är den grupp av antibiotika som försäljs mest på recept i Sverige. Under 2012 var det hos denna typ av antibiotika man såg störst minskning (3 procent). Minskningen var främst relaterad till en stor nedgång i förbrukning av doxycyklin (28 procent) och makrolider (28 procent) under sista kvartalet 2012 jämfört med samma period 2011. Användningen av dessa två antibiotikagrupper var ovanligt hög under 2011, troligen relaterat till det ökade antalet fall av *Mycoplasma pneumoniae* som sågs under 2011 och som under 2012 minskat. Även om försäljningen av doxycyklin minskade jämfört med 2011 ligger den fortfarande något över 2010 års försäljning.

Antibiotikaförsäljningen minskade under 2012 i alla åldersgrupper utom i åldersgruppen barn 0-6 år, där försäljningen ökade något (1 procent), från 468 recept per tusen barn till 472. Till barn var det framför allt försäljningen av smalspektrumpenicillin som ökade under första halvåret jämfört med 2011. Under 2012 minskade försäljningen mest i åldersgrup-

pen 15-64 år. Patienter i denna åldersgrupp får i hälften av alla fall antibiotika mot luftvägsinfektioner. Åldersgruppen 65 år och äldre är sedan 2009 den grupp som får mest antibiotika. Patienter i denna åldersgrupp får ungefär lika många recept på antibiotika mot luftvägsinfektioner som mot urinvägsinfektioner.

Rekommenderade preparat används allt oftare

Nedre urinvägsinfektion (UVI) är den enskilda diagnos som leder till flest antibiotikakurer. Behandling av UVI hos kvinnor ser ut att följa nationella rekommendationer. Användning av de två rekommenderade förstahandspreparaten, pivmecillinam och nitrofurantoin, har successivt ökat. 2007 fick 55 procent av alla kvinnor som fick diagnosen UVI behandling med något av de två förstahandspreparaten. 2012 var denna andel 85 procent. Det har skett ett tydligt skifte från att förskriva breda preparat till de smalare och mer gynnsamma preparaten.

Förskrivning av antibiotika som ofta används mot UVI hos kvinnor 18-79 år har dock minskat blygsamt (2 procent) sedan år 2000, mätt i recept per tusen kvinnor och år. Mätt enligt måtenheten definierad dygnsdos (DDD) per tusen kvinnor och år har användningen däremot minskat betydligt mer (13 procent). Detta indikerar delvis på kortare behandlingstid vid behandling av UVI.

Ökad resistens försvårar behandling av manlig UVI

Fluorokinoloner och trimetoprim har hittills varit förstahandsval vid behandling av UVI hos män eftersom preparaten ger höga koncentrationer i prostatakörteln. Men på grund av ökad resistens mot dessa antibiotika finns ett stort behov av ytterligare behandlingsalternativ. I ett nypublicerat dokument från SMI skriver experter att man bör kunna behandla män som har UVI med symptom men utan feber (sympto-

matisk afebril UVI), på samma sätt som kvinnor, med nitrofurantoin eller pivmecillinam.

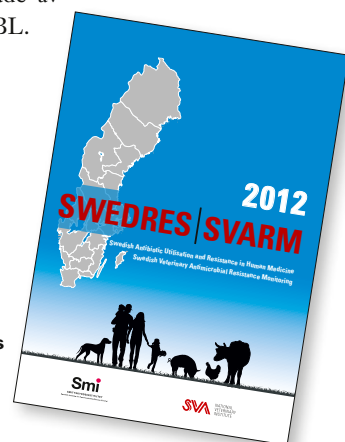
Under 2000-talet har den totala försäljningen av antibiotika som ofta används mot urinvägsinfektioner till män minskat med 16 procent. Under dessa år har försäljningen av fluorokinoloner minskat med en femtedel, mätt i recept per tusen invånare.

Under 2012 minskade försäljningen av fluorokinoloner med 5 procent. Försäljningen av de två preparat som rekommenderas som förstahandspreparat vid symtomatisk afebril UVI hos män, pivmecillinam och nitrofurantoin, har ökat med 10 respektive 8 procent under 2012.

Antibiotikaförsäljning inom slutenvård fortsätter att öka

I slutenvård fortsatte den totala antibiotikaförsäljningen att öka (3 procent) under 2012, från 1,59 DDD per tusen invånare och dag 2011 till 1,63 under 2012. Minskningen i användningen av cefalosporiner som setts de senaste åren fortsätter och från 2006 till 2012 har användningen av cefalosporiner minskat med 46 procent. Bredspektrumantibiotika som karbapenemer och piperacillin med tazobaktam används allt oftare och det finns en möjlig koppling till flera ökande antal infektioner orsakade av bakterier med ESBL.

Swedresrapporten i sin helhet kan laddas ner från nätet som PDF eller beställas som trycksak från www.smi.se.



ESBL ökade mest under 2012

Fyra olika typer av resistent bakterier är anmälningspliktiga enligt Smittskyddslagen. Bakterier med resistensmekanismen ESBL fortsätter att vara de som ökar mest i Sverige. ESBL-producerande bakterier anmäldes förra året i över 7 000 fall och var därmed mycket vanligare än MRSA.

MRSA ökade till ungefär 2 000 fall i fjol. Även för VRE tycks trenden vara svagt ökande igen till skillnad mot PNSP som under 2012 visade en minskning av antal fall.

ESBL

Fler än 7 000 fall av Extended Spectrum Beta-Lactamase, det vill säga ESBL-producerande tarmbakterier, anmäldes 2012, vilket är en ökning med 28 procent från 2011. Ökningen skedde i samtliga län, och liksom tidigare år var *Escherichia coli* den helt dominerande bakteriearten som förekom hos 88 procent av samtliga ESBL-fall. På andra plats kom *Klebsiella pneumoniae* hos 7 procent av fallen. Bakteriefyndet gjordes framför allt i urinprov.

En viss typ av ESBL, så kallad ESBL-CARBA, utgör en mer elakartad resistensmekanism. Bakterier med den typen av resistens blev under 2012 anmälningspliktiga för både behandlande läkare och laboratorium. Totalt anmäldes 23 fall 2012 och de två vanligaste enzymtyperna var NDM och OXA-48. Ökad vaksamhet mot dessa mycket resistent bakterier är nödvändig för att förhindra eventuell spridning inom sjukvården.

Med hjälp av de två övervakningssystemen EARS-Net (bakterier i blod) och ResNet (urin) kunde konstateras att förekomsten av ESBL-producerande *Escherichia coli* 2012 i kliniska prov var drygt 4 procent av samtliga testade bakterier.

MRSA

Drygt 2 000 nya fall av *Staphylococcus aureus* med meticillinresistens (MRSA) bland människor anmäldes 2012, en ökning med 11 procent från 2011. Det var nästan lika vanligt att smittan skedde i Sverige som utomlands (43 respektive 39 procent). Samhällsförvärd smitta var vanligare bland de inhemska fallen än bland de som hade smittats utomlands (68 respektive 44 procent). Sjukhusförvärd smitta var däremot vanligare bland importerade fall än bland inhemska (34

respektive 8 procent). Genom epidemiologisk typning av alla MRSA-isolat kunde konstateras att de fem vanligaste spåtperna var desamma som 2011, nämligen t008, t002, t044, t019 och t223. Andelen PVL-positiva MRSA hade minskat till 34 procent.

Med hjälp av de två övervakningssystemen EARS-Net (bakterier i blod) och ResNet (sår) fann vi att förekomsten av MRSA 2012 i kliniska prov var 0,8 respektive 1,4 procent.

VRE

152 nya fall av vankomycinresistent enterokocker (VRE) bland människor anmäldes 2012, vilket är en ökning med 24 procent från 2011. Merparten av isolaten var *Enterococcus faecium*, och värt att notera är att antalet isolat med resistensgenen vanA nu kraftigt överstiger antalet med vanB. Sjukvårdsrelaterade utbrott förekom under året i Stockholms, Jönköpings och Hallands län. Kraftfulla åtgärder i respektive län ledde till att utbrotten kunde stoppas. Hos majoriteten av VRE-fallen med vanA hade patienten sjukhusvårdats i andra länder, vilket understryker vikten av att provta patienter som vårdats utomlands.

PNSP

Förutom anmälningsplikt av pneumokocker med nedsatt känslighet för penicillin (PNSP) ingår pneumokocker i de två övervakningssystemen EARS-Net (bakterier i blod) och ResNet (luftvägsprov). Förekomsten av PNSP i kliniska prov under 2012 var 5 procent i blod och 6,6 procent i luftvägsprov.

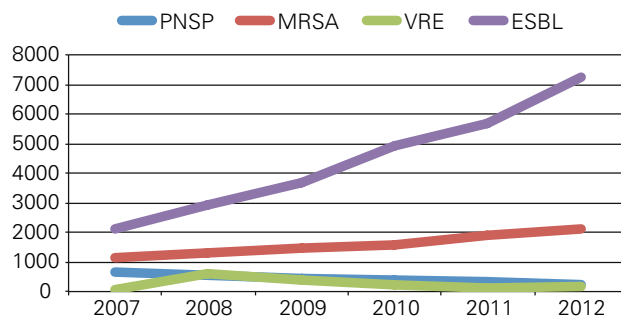
Generellt kan sägas att för de bakteriearter som ingår i både EARS-Net och ResNet är andelen resistent isolat förvånansvärt lika. Det kan tolkas som att bakterier som invaderar blodbanan normalt inte är mer resistent än de som ger mildare infektioner av typ urinvägsinfektion, luftvägsinfektion eller sårinfektion.

Clostridium difficile

Ett nationellt övervakningsprogram på frivillig basis initierades av SMI 2009 för tarmbakterien *Clostridium difficile*. Det är en bakterie som genom sin toxinproduktion kan orsaka svåra diarréstillstånd. Förekomst av bakterien registreras kontinuerligt och bakterieisolat samlas in två veckor per år för resistensbestämning och typning. Det har visat sig att resistens mot moxifloxacin är kopplad till vissa typer av bakterien som också är vanligare i vissa regioner i landet. Hittills finns dock ingen resistens mot metronidazol eller vankomycin som är de antibiotika som används för behandling.

Gonorré

Gonorré är en anmälningspliktig sjukdom som orsakas av bakterien *Neisseria gonorrhoeae*. Merparten av de 1 098 anmälda fallen har undersökts antingen vid det svenska referenslaboratoriet i Örebro, vid Karolinska universitetssjukhuset i Solna och Huddinge eller vid Skånes universitetssjukhus i Malmö. Resultaten för 2012 liknade de för 2011 med 23 procent av isolaten betalaktamasproducerande och därmed ampicillinresistent, 62 procent resistent mot ciprofloxacin och 10 procent resistent mot azitromycin. Cirka 2 procent var även resistent mot ceftriaxon, vilket är alarmerande eftersom det är ceftriaxon som rekommenderas för behandling av gonorré.



Figuren visar att ESBL, som blev anmälningspliktiga 2007, redan det året utgjorde det största antalet fall av samtliga anmälningspliktiga resistent bakterier. ESBL var redan då dubbelt så vanliga som MRSA och mycket vanligare än både VRE och PNSP. För MRSA har det skett en fördubbling av antal anmälda fall under den senaste femårsperioden, från ca 1 000 till 2 000 fall.

Smi sätter fokus på:

Lokalt exempel med diagnoskopplad förskrivningsstatistik

För att kunna dokumentera, följa upp och förbättra antibiotikaförskrivningen har Stramagruppen i Kalmar län utvecklat ett IT-verktyg med diagnoskopplad och individuell förskrivningsstatistik. Doktorerna kan med hjälp av detta verktyg få realtidsstatistik på Stramagruppens hemsida över sin antibiotikaförskrivning.

I samband med att Stramagruppen besöker vårdcentraler visas enskild doktors statistik över antibiotikaförskrivning i relation till diagnos och i jämförelse mot andra kollegor. Statistiken fungerar som en utgångspunkt till diskussioner om preparatval, behandlingstider och när antibiotika kan vara lämpliga eller olämpliga i förhållande till gällande behandlingsrekommendationer.

Ett exempel visar att andelen patienter som diagnostiserats med en luftvägsinfektion och som får antibiotika, varierar från 27 till 37 procent mellan vårdcentralerna i norra Kalmar län. Statistiken visar att penicillin V är det antibiotika som förskrivs mest på alla vårdcentraler mot luftvägsinfektioner. Av de patienter som har fått en luftvägsinfektionsdiagnos och som behandlas med antibiotika var det 69 procent som fick penicillin V vid den vårdcentral där andelen penicillin V var som högst och 50 procent vid den vårdcentral där andelen penicillin V var som lägst.

PRIS skapar möjligheter till diagnoskopplad förskrivningsstatistik för antibiotika

PRIS står för Primärvårdens Register för Infektioner i Sverige. Det är ett register som samlar data om hur infektioner handläggs i primärvården.

Syftet med registret är att kunna följa behandlingen av vanliga infektioner i primärvården och följsamhet till behandlingsriktlinjer. Registret innehåller drygt 1 460 500 besök till följd av infektioner från åren 2007–2012. Några nyligen sammanställda resultat visar bland annat att tio olika diagnoser stod för 89 procent av alla antibiotikarecept under 2012. Den vanligaste orsaken till att man skrev ut antibiotika var urinvägsinfektion, följt av halsinfektion och öroninflammation.

Resultaten visar också att under 2012 behandlades 72 procent av alla barn i åldersgruppen 1–12 år med antibiotika om de hade diagnosen öroninflammation, motsvarande siffra för 2011 var 77 procent och 2010 84 procent. Ytterligare

uppgifter visar att 60 procent av patienterna med diagnosen akut bronkit fick ett recept på antibiotika år 2007. År 2011 var det däremot bara 42 procent som fick antibiotika utskrivet vid denna diagnos och 2012 38 procent. Den minskande andelen antibiotika är en positiv utveckling, som stämmer överens med LäkeMedelsverkets, Smittskyddsinstitutets och Stramas behandlingsrekommendationer.

När man skrev ut antibiotika mot akut bronkit 2012, fick 57 procent av patienterna tetracykliner, 23 procent penicillin V och 12 procent amoxicillin. Med den här typen av register kan vi alltså tydligt följa trender över tid och se skillnader i handläggning mellan olika vårdgivare.

Sedan 2007 har PRIS samlat in data om läkarbesök från de vårdcentraler som har sökmotorn RAVE (vanligen med journalsystemen Medidoc eller Profdoc).

Resistens orsakad av ESBL kommer sällan ensam

ESBL-producerande bakterier utgör den största andelen av de anmälningspliktiga bakterierna och står för den högsta ökningen, 28 procent, under 2012. Liksom tidigare år var *Escherichia coli* den helt dominerande bakteriearten som förekom hos nästan nittio procent av fallen, medan *Klebsiella pneumoniae*, som nummer två, fanns hos mindre än tio procent av fallen. Bakteriefyndet gjordes framför allt i samband med urinvägsinfektion, och det antyder att dessa ESBL-producerande bakterier blivit en allt vanligare del av vår normala tarmflora.

Med ett längre tidsperspektiv kan man se att utvecklingen har gått från upptäckt av enstaka fall av *E. coli* med ESBL av SHV-typ under 1990-talet till en gradvis ökande förekomst av *E. coli* med ESBL av CTX-M-typ under 2000-talets första decennium. Men det var först genom kombinationen av en särskilt framgångsrik *E. coli*-stam (ST131) med plasmidmedierade ESBL av CTX-M-typ som den kraftiga ökningen av ESBL-bildande bakterier tog fart. Ofta är bakterierna multiresistenta genom att plasmiderna bär på flera olika resistensge-

ner, vilket komplicerar behandlingen även av enkla infektioner. Sedan ett par år har man runt om i världen, och även i Sverige, identifierat ytterligare ett hot. Vissa typer av ESBL, så kallade ESBL-CARBA, har börjat spridas i ökande omfattning. ESBL-CARBA är enzymer som har förmåga att bryta ner antibiotika ur gruppen karbapenemer, vilken hittills varit den mest effektiva behandlingen. Bakterier med ESBL-CARBA blev under 2012 anmälningspliktiga för både behandlande läkare och det laboratorium som gjort fyndet. Under 2012 upptäcktes och anmäldes totalt 23 fall i Sverige, och de två vanligaste enzymtyperna som förekom var NDM och OXA-48. Det var inte ovanligt att bakterierna dessutom bar på gener för "vanliga" ESBL och för resistens mot helt andra typer av antibiotika. Trots det ringa antalet fall hittills, är en ökad vaksamhet mot dessa mycket resistenta bakterier nödvändig för att vi tidigt ska upptäcka dem och kunna förhindra spridningen av dem inom vården. Behandlingsalternativen vid en eventuell infektion är ytterligare begränsad till få eller i värsta fall inga verk-samma antibiotika.

Antibiotikagrupper och antibiotikapreparat

AMINOGLYKOSIDER – har ett brett antibakteriellt spektrum med god aktivitet mot stafylokocker, Enterobacteriaceae och Pseudomonas. Preparaten används vid svåra infektioner.

CEFALOSPORINER – tillhör samma grupp av antibiotika som penicilliner. Cefalosporiner har ett bredare spektrum (vilket betyder att preparaten har effekt på ett stort antal olika bakterier) än penicilliner och kan därför användas vid allvarliga infektioner eller när penicilliner inte har någon effekt. Resistens mot cefalosporiner ökar dock bland E. coli och besläktade tarmbakterier som bildar ESBL.

ETAMBUTOL – är ett av flera läkemedel mot tuberkulos. Preparatet kombineras med andra läkemedel för att hindra bakterierna från att bli resistenta.

ISONIAZID – är ett läkemedel som används vid behandling av tuberkulos.

KARBAPENEMER – tillhör samma grupp av antibiotika som penicilliner och cefalosporiner. Karbapenemer har ett bredare spektrum (vilket betyder att preparaten har effekt på ett stort antal olika bakterier) än både penicilliner och cefalosporiner. Preparatet fungerar som ett intensivvårdspreparat och används i första hand när man vill täcka in svårbehandlade bakterier som Pseudomonas och Acinetobacter. Resistens mot karbapenemer är ovanligare än resistens mot penicilliner och cefalosporiner men ökar ändå internationellt.

KINOLONER – har ett brett spektrum, vilket betyder att de har effekt på ett stort antal olika bakterier. De används framför allt vid svårare infektioner, allvarliga urinvägsinfektioner och tarminfektioner.

MAKROLIDER – har effekt på bland annat samma bakterier som penicillin. Erytromycin är en av makroliderna och används framför allt vid vissa infektioner som orsakas av mykoplasma, till exempel lunginflammation.

NITROFURANTOIN – används endast för att behandla urinvägsinfektioner.

PENICILLINER – är den antibiotikagrupp som används mest. Olika penicilliner används vid olika infektioner. Penicillin V

har ett smalt spektrum, vilket betyder att det har effekt endast på ett fåtal bakterier. Det används exempelvis i första hand vid luftvägsinfektioner.

PIVMECILLINAM – är ett penicillinderivat, vilket betyder att det är en variant av vanligt penicillin. Preparatet används vid urinvägsinfektioner.

PYRAZINAMID – är ett antibiotikum som används vid behandling av tuberkulos. Patienten börjar sin behandling med läkemedlen isoniazid och rifampicin. Pyrazinamid lägger man till som ett tredje medel.

RIFAMPICIN – används mot tuberkulos men har också en god effekt mot stafylokocker och andra grampositiva bakterier.

Preparatet bör alltid kombineras med ett annat antibiotikum, eftersom bakterierna snabbt kan utveckla resistens.

TETRACYKLINER – verkar på ett stort antal bakteriearter och används bland annat vid vissa typer av lunginflammation, underlivsinfektioner och bihålainflammationer, när vanligt penicillin inte har hjälpt. Vissa tetracykliner används för acnebehandling.

TRIMETOPRIM – används vid urinvägsinfektioner.

VANKOMYCIN – används bland annat för att behandla svåra infektioner orsakade av stafylokocker och enterokocker som utvecklat resistens mot bland annat penicillin.

ESAC-Net, European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network,

är ett projekt som samlar in försäljningsdata över antibakteriella läkemedel i de europeiska länderna. Data har samlats in sedan 1997. Projektet finansieras av det europeiska smittskyddsinstitutet, Europeiskt centrum för förebyggande och kontroll av sjukdomar (ECDC). Ytterligare information finns på webbplatsen <http://www.ecdc.europa.eu>.

Statistik över försäljningen av läkemedel i Sverige sammanställs av Apotekens Service AB. Ytterligare uppgifter om läkemedel som skrivs ut på recept sammanställs i Socialstyrelsens läkemedelsregister.

EARSS-Net, European Antimicrobial Resistance Surveillance Network,

startade 1999 och hette tidigare EARSS. Från 2010 tog ECDC över ansvaret. Det fungerar som en samarbetsorganisation för länder med nationella nätverk för resistensövervakning. För närvarande deltar 28 länder (medlemsländerna i EU samt Norge och Island). I Sverige deltar 20 laboratorier i den regelbundna datainsamlingen, som koordineras och kvalitetssäkras av SMI.

Resnet är ett internetbaserat program som används för att samla in och presentera data över antibiotikaresistens hos vanligt förekommande sjukdomsframkallande bakterier i Sverige. Samtliga svenska mikrobiologiska laboratorier deltar.

SWEDRES 2012 i korthet, artikelnummer 2013-101-14.

Denna sammanfattning kan beställas från:
Smittskyddsinstitutets beställningsservice c/o Strömberg,
120 88 Stockholm.

Fax: 08-779 96 67, E-post: smittskyddsinstitutet@strd.se.
Webbutik: www.smittskyddsinstitutet.se/publikationer.

Publikationen kan även laddas ner från:
www.smittskyddsinstitutet.se/publikationer.