

Allmänläkare förskrev mindre antibiotika men utnyttjade CRP-test mer

Diagnos-förskrivningsstudier för åren 2000-2005



MALIN ANDRÉ, allmänläkare, med dr, Centrum för klinisk forskning Dalarna; Britsarvets vårdcentral, Falun
malin.andre@ltdalarna.se

ÅSA VERNBY, statistiker, institutionen för folkhälsovetenskap, Internationell hälsa, Karolinska institutet, Stockholm

INGA ODENHOLT, professor, infektionskliniken, institutionen för kliniska vetenskaper Malmö, Lunds Universitet

CECILIA STÅLSBY LUNDBORG, docent, professor, institutionen för folkhälsovetenskap, Internationell hälsa, Karolinska institutet, Stockholm; Nordiska högskolan för folkhälsovetenskap; Apoteket AB, Göteborg

INGE AXELSSON, docent, överläkare, barnkliniken, Östersunds sjukhus; FoU-enheten, Jämtlands läns landsting, Östersund; Lovisenberg Diaconal University College, Oslo

MARGARETA ERIKSSON, överläkare, barnmedicin, Astrid Lindgrens barnsjukhus, Stockholm

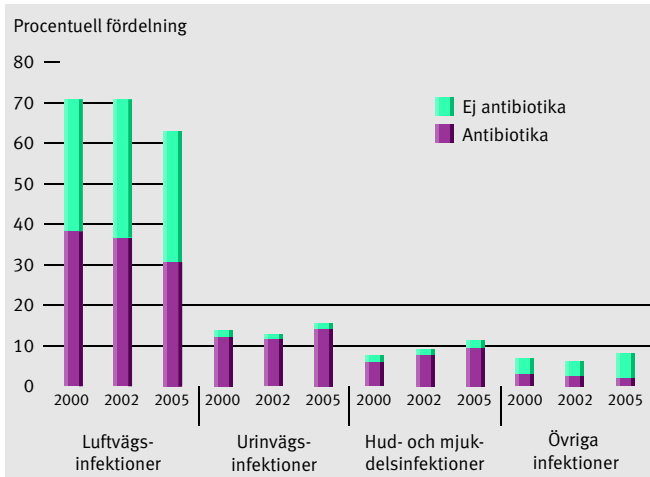
ARNE RUNEHAGEN, smittskyddsläkare, smittskydds-enheten, Centrallasarettet, Växjö

ÅKE SCHWAN, allmänläkare, med dr, institutionen för folkhälso- och vårdvetenskap, allmänmedicin och klinisk epidemiologi, Uppsala universitet

SIGVARD MÖLSTAD, professor, allmänläkare, primärvårdens FoU-enhet, Jönköping; institutionen för medicin och vård, Linköpings universitet

Ökande bakteriell resistens mot antibiotika är ett problem i samhället och sjukvården världen över. En bidragande orsak är hög antibiotikaförskrivning. I Sverige har Strama (Samverkan mot antibiotikaresistens) sedan 1995 verkat för att antibiotika ska användas optimalt och har riktat sitt arbete både ut i samhället och mot personal inom vården [1, 2]. Strama har under åren initierat att riktlinjer uppdaterats för behandling av flera vanliga infektionstillstånd (akut mediaotit år 2000, akut faryngotonsillit 2001, impetigo 2003, akut rinosinuit 2005 och nedre urinvägsinfektioner hos kvinnor 2007) [3].

Förskrivningen av antibiotika var som högst 1993, med 18,8 definierade dygnsdoser (DDD) per 1 000 invånare, och minskade till 14,5 DDD 2004. Aktuella data från Apoteket AB och Strama visar emellertid att den totala antibiotikakonsumtionen i Sverige har ökat sedan dess [1]. Av antibiotika utskrivna för human bruk är 90 procent förskrivna i öppen vård, varav ca 50 procent i primärvård. Användning av antibiotika kan följas genom Apotekens försäljningsstatistik och sedan 1999 (med



Figur 1. Procentuell fördelning av besöken i infektionsgrupper per år och andel som förskrivits antibiotika åren 2000, 2002 och 2005 (n=6 207, 5 390 och 3 774).

personnummer sedan första juli 2005) även via Socialstyrelsens läkemedelsregister. Dessa register saknar dock uppgifter om diagnoser. För att värdera följsamheten till riktlinjer och orsaker till att antibiotika förskrivs räcker inte uppgifter om den totala antibiotikavolymen. Därför har Strama initierat diagnos-förskrivningsstudier rörande infektionssjukdomar i primärvården. Syftet med studierna var att beskriva hur infektioner handlades i svensk primärvård och diskutera använda laboratorieanalyser och antibiotikaförskrivning i relation till rådande riktlinjer. Studierna har tidigare redovisats i flera internationella artiklar [4-8].

METOD

Diagnos-förskrivningsstudier genomfördes åren 2000, 2002 och 2005 i fem län (Jämtland, Dalarna, Uppsala, Östergötland och Kronoberg) under en vecka i november (v 47). November månad valdes för att minska risken av registrering under en influensa- eller RS-virusepidemi. I den första studien valdes länen så att de omfattade län med både hög och låg antibiotikaförskrivning och så att genomsnittet motsvarade rikets nivå. Länen omfattade sammanlagt 1,2 miljoner invånare. Alla vårdcentraler kontaktades (ca 160), och distriktsläkarna tillfrågades om de ville delta i studierna.

För varje patient som sökte med symtom på en infektionssjukdom ombads läkaren registrera uppgifter på ett formulär med fasta alternativ. Endast smärre förändringar gjordes på formuläret genom åren. Patientens ålder, kön, antal dagar med symtom före besöket, tid för besöket (kontors- eller jourtid),

SAMMANFATTAT

Besöken för luftvägsinfektioner i primärvården minskade mellan åren 2000 och 2005.

Antibiotikaförskrivningen minskade vid besök för halsinfektion.

Patienter med diagnoser sinuit och mediaotit förskrevs antibiotika i stor omfattning.

Allmänläkarna förändrade sitt val av urinvägsantibiotika i

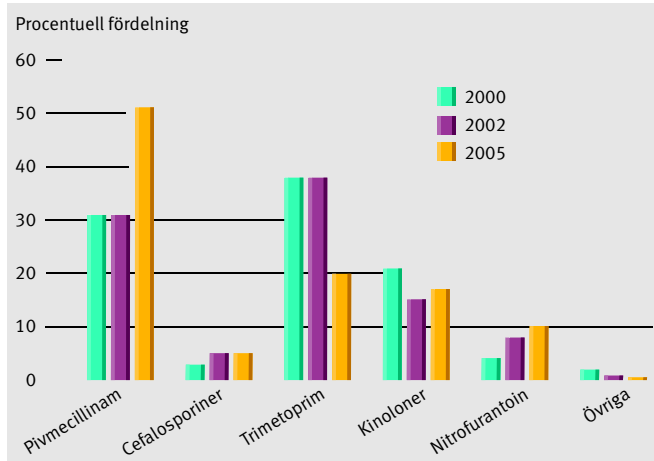
enlighet med rekommendationerna.

CRP-användningen ökade, och huvuddelen av testen gjordes vid diagnosen övre luftvägsinfektion.

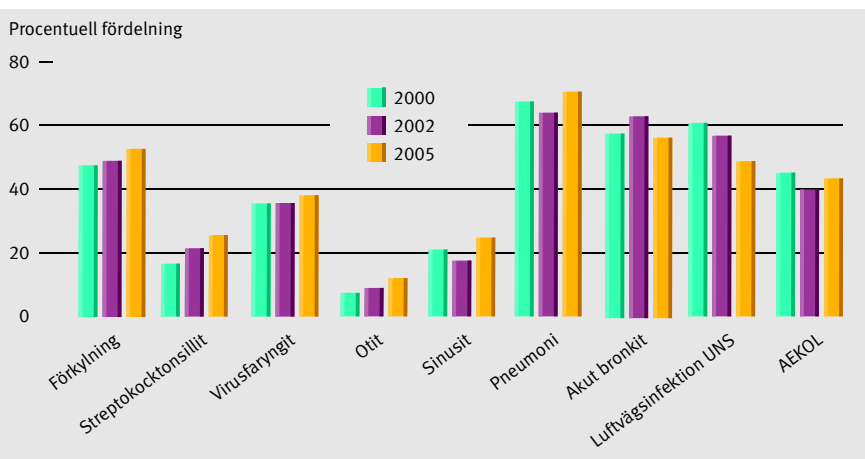
Utan risk kan färre patienter som söker för halsinfektion, sinuit, mediaotit och akut bronkit antibiotikabehandlas.

TABELL I. Antibiotikaförskrivning i procent i förhållande till registrerade diagnoser åren 2000, 2002 och 2005. AEKOL = akut exacerbation av kroniskt obstruktiv lungsjukdom.

Diagnos	Antibiotikaförskrivning, procent av besöken		
	2000	2002	2005
Förkylning	6,4	8,0	6,1
Halsinfektion	70,1	71,9	62,0
Akut mediaotit	91,0	92,2	93,2
Akut sinusit	93,7	92,8	91,6
Akut bronkit	50,3	46,7	53,0
Pneumoni	90,9	94,6	87,7
AEKOL	86,3	79,5	80,4
Luftvägsinfektion UNS	34,5	47,3	30,1
Luftvägsinfektioner, totalt	54,1	52,3	48,9
Urinvägsinfektioner	88,6	91,7	93,1
Hud- och mjukdel-infektioner	79,2	83,7	82,7



Figur 2. Procentuell fördelning av förskrivet antibiotikum till kvinnor över 15 år med diagnos nedre urinvägsinfektion eller recidiverande urinvägsinfektion åren 2000, 2002 och 2005 (n=633, 503 och 427).



Figur 3. Procentuell andel utförda CRP-test i förhållande till diagnos vid luftvägsinfektion åren 2000, 2002 och 2005. Antalet registrerade konsultationer med diagnosen luftvägsinfektion var under dessa år 4 403, 3 817 och 2 374. AEKOL = akut exacerbation av kroniskt obstruktiv lungsjukdom.

uppgift om det var nybesök eller återbesök och remisser registrerades. Resultaten av de patientnära analyserna, andra använda laboratorieprov, röntgen och ultraljudsundersökningar registrerades liksom diagnos. Förskrivet antibiotikum och antal behandlingsdagar registrerades som fri text. I Östergötland finns ett »vårdatalager« omfattande alla vårdkontakter vid landstingsanslutna enheter. Antalet besök i primärvård för luftvägsinfektion för åren 2000 och 2005 jämfördes med data från studien för att kartlägga eventuella skillnader från det allmänna besöksmönstret. Dessutom togs uppgifter fram om försäljning av antibiotika från Apoteket AB.

Formulären granskades av apotekare och statistiker samt för medicinska oklarheter av en erfaren allmänläkare. Data analyserades i SPSS 14.0. För statistiska beräkningar användes χ^2 -test med 95 procents konfidensintervall. Eftersom patienternas åldersfördelning inte kan antas vara normalfördelad testades förändring av ålder över åren med Kruskal-Wallis' test.

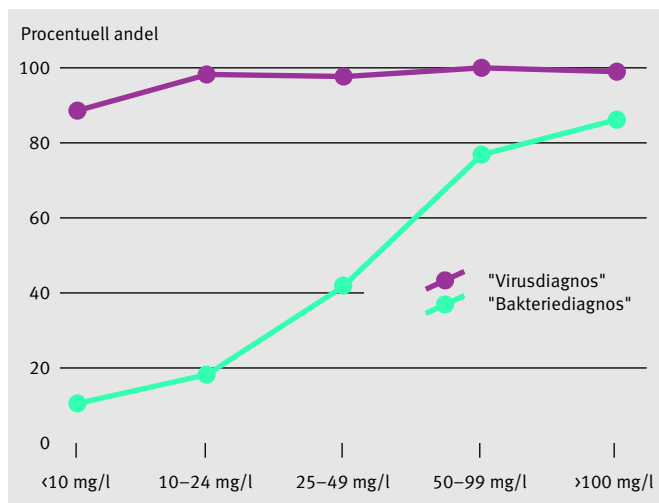
RESULTAT

Antalet besök för infektionssjukdomar minskade med 39 procent mellan åren 2000 och 2005 (6 207 besök år 2000, 5 390 år 2002 och 3 774 år 2005) trots att antalet deltagande vårdcentraler (ca 135) var ungefär detsamma (Figur 1). Data från Östergötlands vårdatalager visade en minskning med 36 procent av

antalet läkarbesök som diagnostiserats som luftvägsinfektion hos allmänläkare dessa år [Sven Engström, pers medd, 2008]. Endast mindre skillnader fanns i antibiotikaförsäljning när studieveckan jämfördes med veckan innan och veckan efter.

Medianåldern var signifikant högre 2005, 32 år, än tidigare (29 år 2000 och 2002). Det berodde på att det var både fler patienter över 80 år och färre under 15 år. Andelen kvinnor var alla åren 59 procent. För patienter <15 år, som utgjorde en tredjedel av de registrerade besöken, fanns det ingen könsskillnad i besöksfrekvens, men kvinnor utgjorde två tredjedelar av de övriga besöken. Remissfrekvensen var 1,3 procent alla år. Figur 1 visar fördelningen av infektioner under de studerade åren. Luftvägsinfektioner utgjorde 71 procent av besöken åren 2000 och 2002 men minskade signifikant till 63 procent 2005. Halsinfektioner minskade mest av alla diagnosgrupper. Hos barn <5 år dominerade luftvägsinfektioner, som stod för 84 procent av besöken.

Andelen av besöken där antibiotika förskrevs var signifikant lägre år 2005 än år 2000. Minskningen berodde på minskad förskrivning vid besök för luftvägsinfektioner (Tabell I) och var mest uttalad för barn <15 år. Andelen patienter med halsinfektionerna som fick antibiotika minskade signifikant: från ca 70 till 62 procent mellan åren 2000–2002 och 2005. Vid diagnosen akut bronkit förskrevs antibiotika i hälften (45,6–50,0 pro-



Figur 4. Procentuell andel antibiotikaförskrivning i förhållande till CRP-nivå och »diagnosgrupp» för besök med diagnos luftvägsinfektion åren 2000, 2002 och 2005. »Bakteriediagnoser» är streptokock-tonsillit, sinuit och pneumoni. »Virusdiagnoser» är förkylning, virusfaryngit, akut bronkit och luftvägsinfektion UNS.

cent) av fallen utan någon signifikant förändring genom åren. Ingen minskning sågs i antibiotikaförskrivning till patienter som fått diagnoserna mediaotit eller sinuit.

Penicillin V var det antibiotikum som oftast förskrevs vid luftvägsinfektioner, och det var ingen signifikant förändring genom åren (62,7 procent år 2000, 63,0 procent 2002, 58,1 procent 2005). Vid diagnosen akut bronkit valdes i hälften av fallen ett tetracyklin för antibiotikabehandling. För kvinnor >15 år med nedre urinvägsinfektion förändrades valet av antibiotika genom åren (Figur 2). Förskrivningen av pivmecillinam och nitrofurantoin ökade signifikant, medan förskrivning av trimetoprim minskade signifikant. Ingen förändring sågs i förskrivning av kinoloner. Förekomsten av hud- och mjukdelsinfektioner ökade med 50 procent under femårsperioden, och en majoritet av patienterna behandlades med isoxazolylicilliner (52,9 procent 2000, 61,7 procent 2002 och 52,5 procent 2005).

Användning av Strep A för patienter med luftvägsinfektionsdiagnos minskade signifikant under de tre studieåren, från 30,0 till 22,5 procent. Användningen minskade också vid besök som diagnostiserats som halsinfektion, men minskningen var inte signifikant. Andelen patienter som testades för C-reaktivt protein (CRP) var signifikant högre 2005 än tidigare år och utfördes 2005 vid 42 procent av alla besök gällande luftvägsinfektion. Majoriteten av CRP-testen (61 procent) gjordes vid diagnosen övre luftvägsinfektion (Figur 3), och 32 procent utfördes på barn <15 år.

Till patienter med luftvägsinfektioner med trolig bakteriell orsak förskrevs oftast antibiotika oberoende av CRP-värdet. För infektioner med förmodad viral orsak förskrevs däremot antibiotika i ökande grad när CRP-nivån ökade (Figur 4). Trots diagnos med förmodad virusorsakad infektion förskrevs antibiotika i hälften av fallen då CRP-nivån var >25 mg/l. Vid diagnosen nedre luftvägsinfektion (pneumoni, akut bronkit och luftvägsinfektion UNS) fanns ingen signifikant skillnad i antibiotikaförskrivning mellan dem som testats respektive inte testats med CRP. Antibiotika förskrevs däremot i signifikant mindre omfattning till barn <15 år med en luftvägsinfektionsdiagnos när CRP-test hade utförts. Vid urinvägsinfektion var nitrittest och leukocyttest de vanligaste använda pro-

ven. Signifikant fler patienter undersöktes med urinodling eller Uricult år 2002 (40 procent) och 2005 (36 procent) än år 2000 (25 procent).

DISKUSSION

Under den studerade tiden har nyttan av antibiotikabehandling vid vanliga infektioner omvärderats. Evidensbaserade metaanalyser har tydliggjort den blygsamma effekten av antibiotikabehandling vid akut mediaotit, akut tonsillit, akut sinuit och akut bronkit hos i övrigt friska patienter. I samarbete med Läkemedelsverket har de svenska riktlinjerna efter hand uppdaterats för dessa sjukdomar, förutom för nedre luftvägsinfektioner vilket skett under vintern 2007–2008 [3]. I riktlinjerna har möjligheten att vänta eller avstå från antibiotika förts fram, och mellan åren 2000 och 2004 minskade förskrivningen av antibiotika i Sverige.

Våra upprepade diagnos-förskrivningsstudier har givit ökad kunskap om vari denna minskning består och pekar samtidigt ut områden där det finns möjlighet till ytterligare förbättringar.

Färre besök för luftvägsinfektion

Besök på grund av en luftvägsinfektion minskade betydligt genom de undersökta åren. En motsvarande minskning har också visats i Storbritannien [9, 10]. Man har diskuterat om minskningen beror på färre luftvägsinfektioner i befolkningen, möjligen tack vare en alltmer utbredd vaccination mot influensa, eller om den mer restriktiva antibiotikaförskrivningen medfört att befolkningen lärt sig att inte söka för luftvägsinfektioner. Från både Europa och USA rapporteras såväl minskat antal läkarbesök som minskad antibiotikakonsumtion hos barn <15 år [10–12]. I dessa studier var emellertid andelen barn som fick antibiotika förskrivet oförändrad, medan svenska allmänläkare i denna studie förskrev antibiotika till en lägre andel barn än tidigare. Den omfattande användningen av penicillin V vid luftvägsinfektioner kvarstod under åren i motsats till flera andra länder, där man sett ökad användning av bredspektrumantibiotika [13, 14]. Sverige har tillsammans med Norge och Danmark en särställning i västvärlden med sin tradition att använda penicillin V.

Otit och bronkit – forstsatt överbehandling

Antalet barn med akut mediaotit minskade kraftigt, och därmed var det kanske de barn som hade mest uttalade symtom som kom på läkarbesök. Det skulle kunna vara ett resultat av förändrad telefonrådgivning. Däremot sågs ingen minskning av antibiotikaanvändning vid läkarbesök för mediaotit eller sinuit trots riktlinjer som uppmanar till detta [3]. Eftersom mediaotit är så vanlig är minskat antibiotikabruk vid denna diagnos ekologiskt betydelsefullt. De svenska riktlinjerna från år 2000 gör det möjligt att avstå från antibiotika till barn från 2 års ålder. I Storbritannien och USA har man gått längre.

De officiella riktlinjerna i Storbritannien slår fast att antibiotika inte ska vara slentrianbehandling vid mediaotit i någon ålder, och man rekommenderar »vänta och se» som standardbehandling, utom i svåra fall [15]. I USA har man en 2-årsgräns, som i Sverige, och strikta diagnostiska kriterier för behandling med antibiotika: anamnes på akuta symtom och tydliga tecken

»Enligt en Cochraneöversikt är effekten av antibiotika mycket liten vid akut bronkit och uppvägs av antibiotikarelaterade biverkningar ...«

på inflammation i mellanörat [16]. Dessa nya rekommendationer tillsammans med resultaten av våra studier pekar på behovet av en uppdatering av det svenska konsensuttalandet från 2000. Patienter som diagnostiserats med akut bronkit förskrevs i hög utsträckning antibiotika, ofta ett tetracyklin. Enligt en Cochraneöversikt är effekten av antibiotika mycket liten vid akut bronkit och uppvägs av antibiotikarelaterade biverkningar [17].

Överanvändning av CRP vid luftvägsinfektion

Användningen av StrepA minskade under de undersökta åren, möjligen som resultat av de nya riktlinjerna, som poängterar att undersökning ska utföras endast på patienter med relativt hög sannolikhet för streptokockinfektion (minst två av Centorkriterierna: frånvaro av virussyntomen snuva eller hosta, feber >38,5°, beläggningar på tonsiller och förstörade lymfkörtlar på halsen) [3]. Våra studier pekar på en överanvändning av CRP vid luftvägsinfektioner. Det tycks som om ett lätt förhöjt CRP (>25 mg/l) för många allmänläkare gör det svårt att avstå från antibiotika även om läkaren bestämt sig för en diagnos med trolig virusgenes. En stor andel barn undersöktes med CRP-test trots att studier saknas om hur CRP utvecklas vid de luftvägsinfektioner som ses hos barn i öppen vård. CRP-värdet måste alltid bedömas tillsammans med patientens klinik. På individnivå är ett högt CRP-värde inte ett säkert tecken på att en pneumoni är bakteriell eller svår och ett lågt CRP-värde utesluter inte röntgenologisk pneumoni [18, 19].

Barn som undersöktes med CRP-test förskrevs dock antibiotika i mindre utsträckning än de som inte testats. Som för alla andra test är det prediktiva värdet beroende av den eftersökta sjukdomens prevalens. Det är framför allt vid misstanke om lunginflammation som CRP kan ha ett diagnostiskt värde. I en primärvårdsstudie från Norge visades att bland patienter med misstänkt pneumoni var det prediktiva värdet 0,43 av CRP >60 mg/l för att identifiera pneumoni, men det minskade till 0,12 när det utfördes på alla patienter med luftvägsinfektion [20]. Trots att CRP har högt prediktivt värde beträffande patienter med stor sannolikhet för pneumoni kvarstår betydande osä-

kerhet. Vår diskussion pekar på behovet av ytterligare studier för att klarlägga nyttan av CRP-undersökning vid luftvägsinfektioner i öppen vård.

Valet av urinvägsantibiotika förändrades under den studerade tiden i överensstämmelse med de nya rekommendationerna [21]. Ökande resistens mot trimetoprim har medfört att detta medel nu rekommenderas först i andra hand. Den ökade användning av isoxazolylpenicillin vid hud- och mjukdelinfektioner kan sannolikt förklaras av ändrade riktlinjer för behandling av impetigo på grund av klonal spridning av fusidinresistenta *Staphylococcus aureus* [3].

Det minskade antalet konsultationer som registrerades berodde inte på att det var färre deltagande vårdcentraler utan att färre patienter registrerades från varje vårdcentral. Minskningen var i paritet med den minskning som sågs i data från vårdcentralerna i Östergötland. Den stabila andelen av remisser liksom könsfördelningen talar för att det inte var något systematiskt bortfall av besök. Den goda överensstämmelsen mellan urinvägsantibiotika registrerade i våra data och Apotekens försäljningssiffror talar också för att våra resultat är representativa för svensk primärvård.

KONKLUSION

Sammanfattningsvis har vi visat en minskad besöksfrekvens och minskad förskrivning av antibiotika för luftvägsinfektion, framför allt till barn, mellan åren 2000 och 2005. Resultatet visar att läkare och sjuksköterskor i primärvård i stort arbetar i överensstämmelse med utfärdade riktlinjer. Sedan 2004 ses åter en oroande ökning av antibiotikaförskrivningen. Alla vårdenheter behöver därför kritiskt granska sin antibiotikaförskrivning i jämförelse med aktuella behandlingsrekommendationer. För att kunna analysera nationella förändringar i förskrivningsmönstret av antibiotika behövs en kontinuerlig diagnos-förskrivningsundersökning. Sådan årlig undersökning genom uttag ur ett urval av primärvårdens journaldatabaser planeras genom Strama.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

- Strama. Samverkan mot antibiotikaresistens. <http://www.strama.se/dyn/12.html>
- Mölstad S, Erntell M, Hanberger H, Melander E, Norman C, Skoog G, et al. Sustained reduction of antibiotic use and low bacterial resistance: 10-year follow-up of the Swedish Strama programme. *Lancet Infect Dis.* 2008;8:125-32.
- Läkemedelsverket. Behandlingsrekommendationer. http://www.lakemedelsverket.se/Tpl/NormalPage_133.aspx.
- Lundborg CS, Olsson E, Mölstad S. Swedish Study Group on Antibiotic Use. Antibiotic prescribing in outpatients: a 1-week diagnosis-prescribing study in 5 counties in Sweden. *Scand J Infect Dis.* 2002;34:442-8.
- André M, Odenholt I, Schwan Å, Axelsson I, Eriksson M, Hoffman M, et al. Upper respiratory tract infections in general practice: diagnosis, antibiotic prescribing, duration of symptoms and use of diagnostic tests. *Scand J Infect Dis.* 2002;34:880-6.
- André M, Schwan Å, Odenholt I. Swedish Study Group on Antibiotic Use. The use of CRP tests in patients with respiratory tract infections in primary care in Sweden can be questioned. *Scand J Infect Dis.* 2004;36:192-7.
- André M, Mölstad S, Lundborg CS, Odenholt I; Swedish Study Group on Antibiotic Use. Management of urinary tract infections in primary care: a repeated 1-week diagnosis-prescribing study in five counties in Sweden in 2000 and 2002. *Scand J Infect Dis.* 2004;36:134-8.
- André M, Eriksson M, Mölstad S, Lundborg CS, Jacobsson A, Odenholt I, et al. The management of infections in children in general practice in Sweden: a repeated 1-week diagnosis-prescribing study in 5 counties in 2000 and 2002. *Scand J Infect Dis.* 2005;37:863-9.
- Ashworth M, Latinovic R, Charlton J, Cox K, Rowlands G, Gulliford M. Why has antibiotic prescribing for respiratory illness declined in primary care? A longitudinal study using the General Practice Research Database. *J Public Health.* 2004;26:268-74.
- Fleming DM, Ross AM, Cross KW, Kendall H. The reducing incidence of respiratory tract infection and its relation to antibiotic prescribing. *Br J Gen Pract.* 2003;53:778-83.
- Rautakorpi UM, Huikko S, Honkanen P, Klaukka T, Makela M, Palva E, et al. The Antimicrobial Treatment Strategies (MIKSTRA) program: a 5-year follow-up of infection-specific antibiotic use in primary health care and the effect of implementation of treatment guidelines. *Clin Infect Dis.* 2006;42:1221-30.
- McCaig LF, Besser RE, Hughes JM. Trends in antimicrobial prescribing rates for children and adolescents. *JAMA.* 2002;287:3096-102.
- Otters HB, van der Wouden JC, Schellevis FG, van Suijlekom-Smit LW, Koes BW. Trends in prescribing antibiotics for children in Dutch general practice. *J Antimicrob Chemother.* 2004;53:361-6.
- Steinman MA, Gonzales R, Linder JA, Landefeld CS. Changing use of antibiotics in community-based outpatient practice, 1991-1999. *Ann Intern Med.* 2003;138:525-33.
- Clinical Knowledge Summaries. Updated 2007. http://cks.library.nhs.uk/otitis_media_acute/view_whole_guidance.
- American Academy of Pediatrics Subcommittee on Management of Acute Otitis Media. Diagnosis and management of acute otitis media. *Pediatrics.* 2004;113:1451-65.
- Smucny J, Fahey T, Becker L, Glazier R. Antibiotics for acute bronchitis [update of Cochrane Database Syst Rev. 2000;(4):CD000245; PMID: 11034678]. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004(4):CD000245.
- Heiskanen-Kosma T, Korppi M. Serum C-reactive protein cannot differentiate bacterial and viral aetiology of community-acquired pneumonia in children in primary healthcare settings. *Scand J Infect Dis.* 2000;32:399-402.
- Lagerström F, Engfeldt P, Holmberg H. C-reactive protein in diagnosis of community-acquired pneumonia in adult patients in primary care. *Scand J Infect Dis.* 2006;38:964-9.
- Melbye H, Straume B. The spectrum of patients strongly influences the usefulness of diagnostic tests for pneumonia. *Scand J Prim Health Care.* 1993;11:241-6.
- Mölstad S, Burman LG, Ferry S. Okomplicerad nedre urinvägsinfektion: tre dagars behandling rekommenderas! *Läkartidningen.* 1999;96:4212-4.