

Breytt viðhorf til sýklalyfjaávisana hjá íslenskum heimilis- og heilsugæslulæknum

Anna Mjöll Matthíasdóttir¹ læknanemi, Þórólfur Guðnason² læknir, Matthías Halldórsson³ læknir, Ásgeir Haraldsson^{1,4} læknir, Karl G. Kristinsson^{1,5} læknir

ÁGRIP

Tilgangur: Sýklalyfjanotkun er ein helsta orsök sýklalyfjaónæmis hjá bakteríum og er mikilvægt að draga úr ónaúðsynlegri notkun eins og hægt er. Sýklalyfjanotkun, og þá sérstaklega notkun breiðvirkra sýklalyfja, er mikil hér á landi. Markmið rannsóknarinnar var að kanna sýklalyfjaávisanir árið 2014 og bera saman við kannanir Landlæknisembættisins 1991 og 1995.

Efniviður og aðferðir: Rannsóknin var lýsandi þversniðsrannsókn og var upplýsinga aflað með spurningalistum. Þýðið samanstóð af öllum heimilis- og heilsugæslulæknum starfandi á Íslandi árin 1991 og 1995 ásamt öllum starfandi læknum á Íslandi í mars 2014. Spurt var um greiningu og meðferð einfaldrar þvagfærasýkingar, bráðrar miðeyrnabólgu og hálsbólgu. Notuð var fjölpátta lógistísk aðhvarfsgreining og mark-tæknismörk voru $p \leq 0,05$.

Niðurstöður: Svarhlutfall var 85% og 93% árin 1991 og 1995 en 31%

árið 2014. Hlutfall lækna sem töldu sig ávísa oftar en 10 sinnum að jafnaði á viku var 36% 1991, 32% 1995 en 21% 2014. Algengi trímétóprím-súlfa sem fyrsta lyfs við einfaldri þvagfærasýkingu fór úr 43% og 45% í fyrri könnunum í 8% árið 2014. Árið 2014 töldu heimilis- og heilsugæslulæknar sig ávísa sýklalyfi 87% sjaldnar við bráðri miðeyrnabólgu en 1991 ($p < 0,001$). Við greiningu hálsbólgu töldu sömu læknar sig taka hálsstrok í ræktun eða hraðgreiningarpróf næstum 5 sinnum oftar árið 2014 en 1991 ($p < 0,001$).

Ályktanir: Talsverðar breytingar hafa orðið á ávisunarvenjum lækna síðastliðna tvo áratugi og eru þær nú oftar í samræmi við klínískar leiðbeiningar Embættis landlæknis. Lengi má gott bæta og er mikilvægt að hvetja enn frekar til betri notkunar sýklalyfja með það að markmiði að draga úr þróun sýklalyfjaónæmis hér á landi.

Inngangur

¹Læknadeild Háskóla Íslands, ²sóttvarnarlæknir, Embætti landlæknis, ³geðdeild Landspítala, ⁴Barnaspítala Hringins, ⁵sýklafraeðideild Landspítala.

Uppgötvun sýklalyfja um miðja síðustu öld markaði tímamót í sögu læknavísindanna. Með sýklalyfjagjöf var hægt að lækna á einfaldan hátt marga smitsjúkdóma sem áður voru meðal helstu orsaka sjúkleika og dauðsfalla.¹⁻³ Sýklalyfin hafa þó reynst vera tviéggið sverð. Sívaxandi sýklalyfjaónæmi meðal algengra baktería er eitt meginheilbrigðisvandamál okkar tíma og hefur verið skilgreint sem ein helsta heilsuvá mannkyns af Alþjóðaheilbrigðisstofnuninni (World Health Organization).^{2,4} Mikil notkun sýklalyfja hefur stuðlað að þessum vanda en víða eru sýklalyf notuð að nauðsynjalausu auk þess sem breiðvirkum sýklalyfjum er ávísað þegar lyf með þrengra verkunarsvið eru til.^{1,2,4-10}

Sýklalyfjanotkun hefur löngum verið meiri á Íslandi en á hinum Norðurlöndunum. Ríkuleg notkun tetracyklína og breiðvirkra penicillínlyfja hér á landi skýrir þessa miklu notkun.^{1,6} Mest er notkunin á höfuðborgarsvæðinu en minnst á Norðurlandi eystra.⁶ Heimilis- og heilsugæslulæknar gefa út flestar sýklalyfjaávisanir en þar á eftir koma barnalæknar sem ávísa mest á börn yngri en 18 ára.⁶

Undanfarna áratugi hefur sýklalyfjaónæmi farið vaxandi meðal algengra baktería á Íslandi eins og annars staðar.^{1,6} Sýklafraeðideild Landspítalans fylgist með þróun ónæmis hér á landi og eru árlega birtar niðurstöður úr næmisprófum á mikilvægustu bakteríunum.¹⁶ Á undanförunum árum hefur helsta áhyggju-efnið verið vaxandi ónæmi Gram-neikvæðra stafa

fyrir kínólónum og beta-laktam sýklalyfjum, vaxandi ónæmi meðal pneumókokka og fjölgun MÓSA-tilfella (Meticillín ónæmur *Staphylococcus aureus*).^{1,6,8,11-15} Búast má við enn frekari vandamálum tengdum sýklalyfjaónæmi á komandi árum.

Heilbrigðisfyrirvöldum ber að stuðla að skynsamlegri notkun sýklalyfja með það að markmiði að draga úr líkum á þróun ónæmis. Það hefur meðal annars verið gert með birtingu klínískra leiðbeininga á árunum 2007-2009 um greiningu og meðferð einfaldrar þvagfærasýkingar, bráðrar miðeyrnabólgu og hálsbólgu.¹⁷⁻²⁰ Þegar kemur að því að móta íhlutandi aðgerðir á komandi árum er mikilvægt að fyrir liggi þekking á ávisunarvenjum lækna á sýklalyf og hvernig þeim er ábótavant.

Árin 1991 og 1995 voru gerðar kannanir á vegum Embættis landlæknis á ávisunum lækna á sýklalyf. Sett voru fram þrjú sjúkratilfelli og spurt um greiningu og meðferð auk þess sem spurt var um fjölda sýklalyfjaávisana á viku og bakgrunnspætti. Úrvinnsla þeirra niðurstaðna var hluti af rannsókninni.

Markmið rannsóknarinnar var að varpa ljósi á ávisunarvenjur lækna starfandi á Íslandi 2014 og kanna hvort breytingar hafi orðið á þeim frá fyrri könnunum sem gerðar voru á vegum Embættis landlæknis árin 1991 og 1995. Einnig var kannað hvort klínískar leiðbeiningar hafi haft áhrif á sýklalyfjaávisanir og hversu vel þeim var fylgt eftir.

Fyrirspurnir:

Karl G. Kristinsson

karl@landspitali.is

Greinin barst 1. september 2015, samþykkt til birtingar 10. desember 2015.

Höfundar hafa útfyllt eyðublað um hagsmunatengsl.

Efniviður og aðferðir

Rannsóknin var lýsandi þversniðsrannsókn og var upplýsinga aflað með spurningalistum sem sendir voru bréflaga 1991 og 1995 og rafrænt 2014. Kannanirnar 1991 og 1995 voru sendar frá Embætti landlæknis á alla starfandi heimilis- og heilsugæslulækna á Íslandi. Könnunin 2014 var send með tölvupósti til allra starfandi lækna á Íslandi með aðstoð skrifstofu Læknafélags Íslands. Í lýsandi samanburði milli ára voru svör heimilis- og heilsugæslulækna árið 2014 borin saman við svör sömu sérgreina árin 1991 og 1995.

Spurt var um greiningu og meðferð einfaldrar þvagfærasýkingar (sjúkratilfelli I), bráðrar miðeyrnabólgu (sjúkratilfelli II) og hálsbólgu þar sem *S. pyogenes* er líklegur orsakavaldur (sjúkratilfelli III). Einnig var spurt um útskriftarár læknanna, sérgrein og hvar þeir störfuðu (á höfuðborgarsvæðinu eða landsbyggðinni), hvar þeir stunduðu sérnám og hve oft þeir ávísuðu sýklalyfjum.

Tíðnitöflur voru reiknaðar í Microsoft Excel og tölfraeðiútreikningar gerðir í SPSS. Gerð var fjölþátta lógistísk aðhvarfsgreining fyrir eftirfarandi svarbreytur:

1. Ávísa sýklalyfjum oftari en 10 sinnum að jafnaði á viku.
2. Senda alltaf þvag í ræktun fyrir sýklalyfjameðferð í tilfellum einfaldrar þvagfærasýkingar.
3. Ávísa alltaf sýklalyfjum í tilfellum bráðrar miðeyrnabólgu hjá ungbarni.
4. Velja amoxicillín/klavúlansýru sem fyrsta sýklalyf í tilfellum bráðrar miðeyrnabólgu.
5. Taka alltaf ræktunarsýni eða hraðgreiningarpróf (antigenpróf) í tilfellum hálsbólgu.

Fyrir allar svarbreytur voru eftirfarandi skýribreytur notaðar: ár könnunar, aldur, starfssvæði, hvort framhaldsnám var stundað erlendis, sérmenntunarland og starfssvið/sérgrein. Ekki var spurt um starfssvið/sérgrein í könnun 1995 og voru því aðeins kannanir 1991 og 2014 með í aðhvarfsgreiningunni fyrir þann þátt. Marktæknismörk voru $p \leq 0,05$.

Svörun við umræddum spurningalistum jafngilti upplýstu samþykki til þátttöku í rannsókninni og ekki var hægt að rekja svör til einstakra þátttakenda. Leyfi fékkst frá Vísindasiðanefnd (leyfi b2014010011/03.11) og var tilkynning um rannsóknina send til Persónuverndar (tilkynning S6577/2014).

Niðurstöður

Svörun

Í könnunum 1991 og 1995 bárust 145 og 163 svör hvort árið um sig og voru svarhlutföll 85% og 93%. Árið 2014 bárust hins vegar 339 svör og var svarhlutfall allra sérgreina 31%. Svarhlutfall heimilis- og heilsugæslulækna var 47% (86/184) og hjá barnalæknum 34% (22/64).

Fjöldi sýklalyfjaávísana á viku og samanburður milli ára

Í öllum könnunum var spurt um fjölda sýklalyfjaávísana á viku. Hlutfall þeirra sem töldu sig ávísa oftari en 10 sinnum að jafnaði á viku var 36% 1991, 32% 1995 en 21% 2014. Hlutfall þeirra sem töldu sig ávísa 1-5 sinnum fjölgaði, var 16% 1991, 20% 1995 og 35% 2014.

Fjölþátta lógistísk aðhvarfsgreining sýndi ekki marktækan mun milli kannana 1991 og 2014 ($p=0,052$). Aðhvarfsgreiningin sýndi fram á að lækna menntaðir í N-Ameríku virtust marktækt líklegri til þess að ávísa sýklalyfjum oftari en 10 sinnum á viku að jafnaði samanborið við lækna menntaða í Svíþjóð og lækna sem ekki höfðu farið í framhaldsnám erlendis.

Sjúkratilfelli I og samanburður milli ára

Svör við sjúkratilfelli I, sem var einföld þvagfærasýking hjá konu, má sjá í töflu I. Algengi trímétóprím-súlfa sem fyrsta val á sýklalyfi fór úr 43% og 45% í fyrri könnunum í 8% 2014. Nítrófurantóin, pivmecillínam og trímétóprím urðu á hinn bóginn algengari sem fyrsta val 2014 en í fyrri könnunum. Hlutfall þeirra sem ávísuðu sýklalyfjum í þrjá daga eða skemur fór vaxandi milli ára.





Sjúkratilfelli II og samanburður milli ára

Svör við sjúkratilfelli II, sem var bráð miðeyrnabólga hjá ungbarni, má sjá í töflu II. Hlutfall þeirra sem setja barn alltaf á sýklalyf fór lækkandi. Gerð var fjölþátta lógistísk aðhvarfsgreining en hún sýndi fram á að lækna töldu sig setja börn „alltaf á sýklalyf“ 87% sjaldnar árið 2014 en 1991 (OR=0,13, $p<0,001$).

Þegar kom að fyrsta vali á sýklalyfi var amoxicillín það lyf sem var algengast í öllum könnunum, eða í kringum 60-70%. Hins

Tafla I. Svörun við sjúkratilfelli I og samanburður milli ára, fjöldi svara (%).



EINFÖLD ÞVAGFÆRASÝKING HJÁ KONU

		1991 (n=145)	1995 (n=163)	2014 (n=339)	[†] 2014 (n=86)	Heild (n=647)
Fyrsta val á sýklalyfi:						
	Trímétóprím-súlfa	63 (43)	74 (45)	44 (13)	7 (8)	181 (28)
	Nítrófurantóin	5 (3)	6 (4)	49 (14)	15 (17)	60 (9)
	Pivmecillínam	39 (27)	18 (11)	126 (37)	33 (38)	183 (28)
	Trímétóprím	25 (17)	51 (31)	70 (21)	26 (30)	146 (28)
Lengd sýklalyfjakúrs:						
	1 skammtur	3 (2)	3 (2)	2 (1)	1 (1)	8 (1)
	1-3 dagar	22 (15)	23 (14)	110 (32)	24 (28)	155 (24)
	4-8 dagar	100 (69)	116 (71)	201 (59)	57 (66)	417 (65)
	9-14 dagar	16 (11)	10 (6)	7 (2)	0 (0)	33 (5)
	>14 dagar	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	Auður	4 (3)	11 (7)	19 (6)	4 (5)	34 (5)

[†]Úrtak með svörum frá heimilis- og heilsugæslulæknum úr könnun 2014. Merki Embættis landlæknis vísar til þess valkosta sem mælt er fyrir um í klíniskum leiðbeiningum um greiningu og meðferð einfaldrar þvagfærasýkingar.

Tafla II. Svörun við sjúkratilfelli II og samanburður milli ára, fjöldi svara (%)

BRÁÐ MIÐEYRNABÓLGA HJÁ UNGBARNI

	1991 (n=145)	1995 (n=163)	2014 (n=339)	†2014 (n=86)	Heild (n=647)
Barn sett á sýklalyf:					
Alltaf	114 (79)	103 (63)	108 (32)	31 (36)	325 (50)
Oftast	20 (14)	56 (34)	118 (35)	27 (31)	194 (30)
Stundum	4 (3)	1 (1)	79 (23)	24 (28)	84 (13)
Aldrei	1 (1)	0 (0)	13 (4)	4 (5)	14 (2)
Auður	6 (4)	3 (2)	21 (6)	0 (0)	30 (5)
Fyrsta val á sýklalyfi:					
 Amoxicillín	89 (61)	112 (69)	198 (58)	56 (65)	399 (62)
Amoxicillín/klavúlansýra	2 (1)	8 (5)	73 (22)	15 (17)	83 (13)
Trímetóprím-súlfa	8 (6)	10 (6)	0 (0)	0 (0)	18 (3)
Fenoxýmetylpenicillín	42 (30)	25 (15)	32 (9)	11 (13)	99 (15)
Lengd sýklalyfjakúrs:					
1-3 dagar	0 (0)	0 (0)	6 (2)	1 (1)	6 (1)
 4-8 dagar	99 (68)	129 (79)	262 (77)	78 (91)	490 (76)
9-14 dagar	39 (27)	27 (17)	36 (11)	3 (3)	102 (16)
>14 dagar	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Auður	7 (5)	7 (4)	35 (10)	4 (5)	49 (8)

†Úrtak með svörum frá heimilis- og heilsugæslulæknum úr könnun 2014. Merki Embættis landlæknis vísar til þess valkosta sem mælt er fyrir um í klíniskum leiðbeiningum um greiningu og meðferð bráðrar miðeyrnabólgu.

vegar fór hlutfall þeirra sem velja amoxicillín/klavúlansýru sem fyrsta lyf hækkandi úr 1% og 5% í fyrri könnunum í 17% 2014. Fjölþátta lógistísk aðhvarfsgreining sýndi fram á að þeir lækna sem svöruðu 2014 voru tæplega 15 sinnum líklegri til þess að velja amoxicillín/klavúlansýru sem fyrsta lyf en lækna sem svöruðu könnun 1991. Einnig sýndi hún að eldri lækna (miðað var við 50 ára aldur) eru marktækt líklegri en yngri lækna til þess að velja amoxicillín/klavúlansýru sem fyrsta lyf við bráðri miðeyrnabólgu.




Hlutfall þeirra sem töldu sig ávísa sýklalyfi í 8 daga eða skemur fór hækkandi eftir könnunum og var 92% í könnun 2014.

Sjúkratilfelli III og samanburður milli ára

Svör við sjúkratilfelli III, sem var hálsbólga, má sjá í töflu III. Það sýklalyf sem var algengast í öllum könnunum sem fyrsta val var fenoxýmetylpenicillín, eða um og yfir 90%. Hlutfall þeirra sem ávísa í 10-12 daga fór hækkandi eftir könnunum. Hlutfall þeirra sem alltaf tóku ræktunarsýni eða hraðgreiningarpróf fór einnig hækkandi, það var 14% í fyrri könnunum en 37% 2014. Fjölþátta lógistísk aðhvarfsgreining sýndi fram á að lækna sem svöruðu 2014 töldu sig 5 sinnum oftar taka ræktunarsýni eða hraðgreiningarpróf í tilfellum hálsbólgu þar sem líklegur orsakavaldur er *S. pyogenes* en lækna sem svöruðu 1991 ($p < 0,001$). Einnig sýndi

Tafla III. Svörun við sjúkratilfelli III og samanburður milli ára, fjöldi svara (%)

HÁLSBÓLGA

	1991 (n=145)	1995 (n=163)	2014 (n=339)	†2014 (n=86)	Heild (n=647)
Ræktun eða hraðgreiningarpróf tekið:					
 Alltaf	21 (14)	23 (14)	171 (50)	32 (37)	215 (33)
Oftast	43 (30)	69 (42)	109 (32)	38 (44)	221 (34)
Stundum	68 (47)	61 (37)	36 (11)	14 (16)	165 (26)
Aldrei	12 (8)	8 (5)	8 (2)	2 (2)	28 (4)
Auður	1 (1)	2 (1)	15 (4)	0 (0)	18 (3)
Fyrsta val á sýklalyfi:					
 Fenoxýmetylpenicillín	131 (90)	152 (93)	274 (81)	81 (94)	557 (86)
Amoxicillín	8 (6)	3 (2)	27 (8)	1 (1)	38 (6)
Lengd sýklalyfjakúrs:					
1-4 dagar	3 (2)	1 (1)	3 (1)	0 (0)	7 (1)
5-9 dagar	73 (50)	62 (38)	128 (38)	18 (21)	263 (41)
 10-12 dagar	58 (40)	85 (52)	184 (54)	67 (78)	327 (51)
>12 dagar	2 (1)	0 (0)	2 (1)	1 (1)	4 (1)
Auður	9 (6)	15 (9)	22 (6)	0 (0)	46 (7)

†Úrtak með svörum frá heimilis- og heilsugæslulæknum úr könnun 2014. Merki Embættis landlæknis vísar til þess valkosta sem mælt er fyrir um í klíniskum leiðbeiningum um greiningu og meðferð hálsbólgu.

hún fram á að lækna sem starfa á Stór-Reykjavíkursvæðinu eru um helmingi ólíklegri en lækna sem starfa á landsbyggðinni til þess að taka alltaf ræktunarsýni eða hraðgreiningarpróf ($p=0,016$).

Umræður

Niðurstöður rannsóknarinnar benda sterklega til þess að töluverðar breytingar hafi orðið á ávísunarvenjum lækna síðastliðna tvo áratugi. Greiningaraðferðir og val á meðferð hafa að miklu leyti breyst frá því sem var 1991 og 1995.

Töluverður munur var á svarhlutföllum milli kannana en svarhlutfall í könnun 2014 var mun lægra en í könnunum 1991 og 1995. Árið 2014 fengu allir lækna starfandi á Íslandi könnunina senda en aðeins heimilis- og heilsugæslulækna fengu hana senda fyrri árin. Heimilis- og heilsugæslulækna eru almennt mikið að fást við þau sjúkratilfelli sem rannsóknin tók til og ávísu mest allra lækna af sýklalyfjum, því er við því að búast að svarhlutfall meðal þeirra sé hærra en meðal annarra lækna.⁶ Það sem einnig gæti skýrt lágt svarhlutfall í könnun 2014 er sá eðlismunur sem var á framsetningu og útfærslu kannananna. Fyrri kannanir voru sendar bréflaga til viðtakenda frá Embætti landlæknis og þeim svarað skriflega en könnun 2014 var send í tölvupósti og svarað rafrænt. Fyrri kannanir voru þannig líklegri til þess að fá hærra svarhlutfall þar sem þær voru áþreifanlegar viðtakendum og áttu ekki á hættu að „týnast“ í hafsjó af tölvupóstum, ólíkt könnun 2014.

Hlutfall þeirra lækna sem töldu sig ávísu sýklalyfjum oftari en 10 sinnum að jafnaði á viku fór lækkandi eftir könnunum en munurinn var þó ekki marktækur í fjölþátta aðhvarfsgreiningu ($p=0,052$). Athyglisvert er að meðal þeirra lækna sem töldu sig ávísu sýklalyfjum oftari en 20 sinnum að jafnaði á viku eru aðeins lækna sem svöruðu fyrri könnunum. Því má ætla að þróunin hafi verið í þá átt að einstakir lækna ávísu nú sjaldnar sýklalyfjum en fyrir tveimur áratugum.

Fyrsta val á sýklalyfi við einfaldri þvagfærasýkingu var mjög ólíkt milli kannana. Í fyrri könnunum var trímétóprím-súlfa það lyf sem var langalgengast, eða 43% og 45% hvort árið um sig, en í könnun 2014 tók það þó aðeins til 8%. Nítrófurantóin, pivmecillínám og trímétóprím voru hins vegar algengari sem fyrsta val á sýklalyfi 2014. Í klínískum leiðbeiningum er ráðlagt að ávísu nítrófurantóin, pivmecillínám eða trímétóprím sem fyrstu meðferð, en mælt gegn því að ávísu trímétóprím-súlfa sem fyrstu meðferð, bæði vegna mögulegra aukaverkana og ofnæmisviðbragða fyrir súlfahluta lyfsins.¹⁸ Sýklalyfjaval í tilfellum einfaldrar þvagfærasýkingar virðist því hafa breyst umtalsvert síðastliðna tvo áratugi og lítur nú út fyrir að vera í samræmi við lyfjatilmæli í klínískum leiðbeiningum hvað þessi lyf áhrærir. Hins vegar benda sölutölur á breiðvirka sýklalyfjahópnum kínólónum (aðallega ciprofloxacin) til þess að íslenskir lækna noti þessi breiðvirku sýklalyf allt of mikið við þvagfærasýkingum.¹²

Í klínískum leiðbeiningum er ráðlagt að ávísu sýklalyfjum við einfaldri þvagfærasýkingu í þrjú daga (þrjú til sjö daga þegar nítrófurantóin er ávísuð).¹⁸ Hlutfall þeirra lækna sem telja sig ávísu í þrjú daga eða skemur hefur aukist úr 16-17% í fyrri könnunum í 29% í könnun 2014. Einnig var hlutfall þeirra lækna sem telja sig ávísu í 9 daga eða lengur 0% í könnun 2014 en 11% í könnun

1991. Lækna virðast því ávísu sýklalyfjum til skemmri tíma nú en fyrir tveimur áratugum og er það í samræmi við klínískar leiðbeiningar. Enn eru þó um tveir þriðju lækna sem segjast ávísu lyfjunum til lengri tíma.

Val á meðferð við bráðri miðeyrnabólgu hefur einnig breyst að miklu leyti síðastliðna tvo áratugi. Í klínískum leiðbeiningum er hvatt til aðhaldssemi við sýklalyfjagjöf þar sem flest tilfelli bráðrar miðeyrnabólgu ganga yfir án sýklalyfjameðferðar á um fjórum dögum.^{19,21} Í ljósi þess voru lækna sem svöruðu könnun 2014 marktækt ólíklegri til þess að segjast alltaf setja barn á sýklalyf við miðeyrnabólgu en lækna sem svöruðu könnun 1991. Þó ber að geta þess að barnið í sjúkratilfelli II var 11 mánaða en mælt er fyrir því í klínískum leiðbeiningum að setja börn yngri en eins árs á sýklalyf séu þau með staðfesta miðeyrnabólgu.¹⁹ Því kemur ekki á óvart að hátt hlutfall lækna svari „alltaf“ eða „oftast“ þegar spurt er um hvort þeir setji barnið strax á sýklalyf. Rannsókn sem gerð var á sýklalyfjanotkun og ónæmi pneumókokka hjá 1-6 ára íslenskum börnum sýndi að sýklalyfjanotkunin minnkaði úr 1,5 ávísunum/ár árið 1993 í 1,1 og 1,0 árin 1998 og 2003.²² Á þessum aldri er sýklalyfjanotkun að langmestu leyti vegna miðeyrnabólgu og benda þessar tölur því til þess að breytt viðhorf endurspeglit í breyttri notkun.

Í klínískum leiðbeiningum er háskammtameðferð með amoxicillíni í 5 daga ráðlögð í tilfellum bráðrar miðeyrnabólgu.¹⁹ Í samræmi við það var amoxicillín það lyf sem var langalgengast í öllum könnunum, eða um 60-70%. Athyglisvert er þó að lækna sem svöruðu könnun 2014 voru marktækt líklegri en lækna sem svöruðu fyrri könnunum til þess að velja amoxicillín/klavúlan-sýru sem fyrstu meðferð við bráðri miðeyrnabólgu. Það er mun breiðvirkara sýklalyf en amoxicillín eitt og sér og því aðeins ráðlagt sem annað val á meðferð. Sú staðreynd að á tíma síðustu könnunar fékkst amoxicillín aðeins sem undanþágulyf gæti skýrt þessa breytingu að einhverju leyti. Það er áhyggjuefni að aðgengi að eldri og þröngvirkari sýklalyfjum geti takmarkast jafn lengi og raun ber vitni.

Niðurstöður rannsóknarinnar benda til þess að lækna hafi stytta meðferðartíma eyrnabólgu verulega á rannsóknartímanum. Meðferðarlengdin hefur þannig færst nær þeim 5 dögum sem ráðlagðir eru í klínískum leiðbeiningum. Þetta er jákvæð þróun því styttri meðferð er ólíklegri til að stuðla að sýklalyfjaónæmi.

Umtalsverðar breytingar virðast hafa orðið á greiningaraðferðum og vali á meðferð við hálsbólgu síðastliðna tvo áratugi sem og við einfaldri þvagfærasýkingu og bráðri miðeyrnabólgu. Í klínískum leiðbeiningum er lögð ríkuleg áhersla á að alltaf skuli staðfesta greiningu á *S. pyogenes* hálsbólgu með hraðgreiningarprófi eða ræktun áður en gripið er til sýklalyfjameðferðar.²⁰ Flestar hálsbólgur eru orsakaðar af veirum og er mikilvægt að ekki sé meðhöndlað með sýklalyfjum í slíkum tilfellum. Heimilis- og heilsugæslulækna sem svöruðu könnun 2014 voru mun líklegri en þeir sem svöruðu 1991 til þess að segjast alltaf taka ræktunarsýni eða hraðgreiningarpróf í tilfellum hálsbólgu þar sem *S. pyogenes* er líklegur orsakavaldur. Það eru að vissu leyti jákvæðar niðurstöður en þó ber að hafa í huga að hraðgreiningarprófin voru bæði dýrari og lakari þegar fyrri kannanir voru gerðar en þau eru í dag.^{23,24} Hraðgreiningarpróf er nú einföld, fljótleg og ódýr greiningarað-

ferð sem ætti alltaf að vera tiltæk. Það verður því að teljast ófullnægjandi að 37% lækna telji sig alltaf taka hraðgreiningarpróf eða ræktun fyrir meðferð í tilfellum hálsbólgu.

Hálsbólgu af völdum *S. pyogenes* á að meðhöndla með fenoxýmetylpenicillíni í 10 daga.²⁰ Fenoxýmetylpenicillín var það lyf sem var langalgengast í öllum könnunum, eða um og yfir 90%. Hlutfall þeirra lækna sem telja sig ávísa í 10-12 daga var töluvert hærra í könnun 2014 en í fyrri könnunum. Því virðist lyfjatil-mælum í klínískum leiðbeiningum vera fylgt vel eftir í tilfellum hálsbólgu.

Bakgrunnsbreytur virtust ekki hafa afgerandi áhrif á viðhorf lækna til sýklalyfjaávisana en á því voru nokkrar undantekningar. Læknar menntaðir í N-Ameríku voru líklegri til þess að telja sig ávísa sýklalyfjum oftar en 10 sinnum að jafnaði á viku en læknar menntaðir í Svíþjóð eða læknar sem ekki höfðu farið í framhalds-nám erlendis. Mögulega er það vegna þess að sýklalyfjanotkun í Bandaríkjunum er mun meiri en í Svíþjóð.²⁵ Aldur virtist hafa lítil áhrif á ávísunarvenjur að því undanskildu að eldri læknar virðast fremur velja amoxicillín/klavúlansýru sem fyrsta lyf við bráðri miðeyrnabólgu en yngri læknar. Að lokum segjast læknar sem starfa á Stór-Reykjavíkursvæðinu síður taka ræktunarsýni eða hraðgreiningarpróf í tilfellum hálsbólgu þar sem *S. pyogenes* er líklegur orsakavaldur samanborið við þá sem starfa á lands-byggðinni. Þetta kemur á óvart því aðgengi að rannsóknum er yfirleitt betra á Stór-Reykjavíkursvæðinu.

Áhugavert væri að rannsaka betur áhrif bakgrunnsbreytna á ávísunarvenjur. Til að mynda væri fróðlegt að kanna betur mun milli starfssviða/sérgreina en mikilvægt er að þverfagleg samstaða sé um að gæta hófsemi við sýklalyfjagjafir og fylgja klínískum leiðbeiningum. Jafnframt væri spennandi að kanna áhrif þrýst-ings frá sjúklingum og foreldrum á að fá ávísað sýklalyfi.

Einn helsti styrkleiki rannsóknarinnar er að hún tekur yfir langt tímabil og gefur tækifæri til þess að meta hvernig ávísunarvenjur lækna á sýklalyf hafa þróast síðastliðna tvo áratugi. Klínískar leiðbeiningar um greiningu og meðferð þeirra sjúkratilfella sem rannsóknin tók til voru birtar á árunum 2007-2009, á milli fyrri kannana og könnunar 2014. Það gaf kost á því að meta áhrif þeirra og eftirfylgni. Leitast var við að takmarka skekkjuvalda eins og unnt var með því að leiðrétta fyrir bakgrunnsbreytum í fjölþátta aðhvarfslíkaninu.

Einn helsti takmarkandi þáttur rannsóknarinnar var að fyrri kannanir voru aðeins gerðar á heimilis- og heilsugæslulæknum en ekki öllum læknum eins og könnunin 2014. Allur samanburður milli tímabila miðast því einungis við heimilis- og heilsugæslu-lækna. Annar takmarkandi þáttur var að í könnuninni 2014 fengu allir læknar sama tengil sendan með tölvupósti. Slíkt fyrirkomu-lag býður upp á þann möguleika að sami læknir geti tekið könnunina oftar en einu sinni, hafi hann áhuga á. Það sem enn fremur takmarkar niðurstöður rannsóknarinnar og er vert að hafa í huga er að svör einstakra lækna við spurningalistanum endurspeglar líklega ekki alfarið ávísunarvenjur þeirra í dagsins önn.

Ljóst er að talsverðar breytingar hafa orðið á viðhorfum lækna til sýklalyfjaávisana síðustu tvo áratugi. Þær breytingar samræm-ast að miklu leyti klínískum leiðbeiningum landlæknis um grein-ingu og meðferð þvagfærasýkingar, bráðrar miðeyrnabólgu og hálsbólgu. Aukin aðhaldssemi virðist nú vera í sýklalyfjagjöf auk þess sem viðhorf til meðferðarlengdar hafa að miklu leyti breyst í samræmi við það sem ráðlagt er.

Þrátt fyrir þær breytingar sem hafa átt sér stað á ávísunum lækna á sýklalyf síðastliðna tvo áratugi er enn úrbóta þörf. Til að mynda virðist nú hærra hlutfall lækna ávísa amoxicillín/klavúlan-sýru við bráðri miðeyrnabólgu í stað amoxicillíns auk þess sem lágt hlutfall telur sig alltaf taka ræktunarsýni eða hraðgreiningar-próf fyrir meðferð í tilfellum hálsbólgu þar sem *S. pyogenes* er lík-legur orsakavaldur. Því er mikilvægt að heilbrigðisyfirvöld beiti sér áfram fyrir bættri notkun sýklalyfja með það að markmiði að draga úr þróun sýklalyfjaónæmis hér á landi og auk þess draga úr þeim aukaverkunum og kostnaði sem fylgir óþarfa notkun. Einnig er brýnt að fylgst sé áfram með ávísunarvenjum lækna en nauð-synlegt er að þekking á þeim sé lögð til grundvallar við mótun íhlutandi aðgerða á komandi árum.

Þakkarorð

Sérstakar þakkir til þeirra lækna sem svöruðu spurningalistunum og Læknafélags Íslands fyrir að senda út könnunina 2014 fyrir okkar hönd.

Heimildir

- Clausen M, Guðnason Þ, Jónsson JS, Kristinsson KG, Petersen H, Þorvaldsson S. Syngur hver með sínu nefi? Læknablaðið 2010; 96: 558-63.
- Global Risks 2013 Eighth Edition. The dangers of hubris on human health. World Economic Forum, Genf 2013: 28-35.
- Aminov RI. A brief history of the antibiotic era: lessons learned and challenges for the future. *Front Microbiol* 2010; 1: 134.
- Antimicrobial Resistance: Global Report on Surveillance 2014. World Health Organization 2014.
- Austin DJ, Kristinsson KG, Anderson RM. The relationship between the volume of antimicrobial consumption in human communities and the frequency of resistance. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96: 1152-6.
- Sýklalyfjafnotkun og sýklalyfjanæmi baktería í mönnum og dýrum á Íslandi 2013. Landspítali, Sóttvarmalæknir, Lyfjastofnun, Matvælastofnun. 2014. landlaeknir.is/servlet/file/store93/item24148/Syklalyfjafnotkun_og_syklalyfjanaemi_2013.pdf - nóvember 2014.
- Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet* 2005; 365: 579-87.
- Kristinsson KG. Modification of prescribers' behavior: the Icelandic approach. *Clin Microbiol Infect* 1999; 5: 4S43-4S7.
- van de Sande-Bruinsma N, Grundmann H, Verloo D, Tiemersma E, Monen J, Goossens H, et al. Antimicrobial drug use and resistance in Europe. *Emerg Infect Dis* 2008; 14: 1722-30.
- Adriaenssens N, Coenen S, Versporten A, Muller A, Minalu G, Faes C, et al. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient antibiotic use in Europe (1997-2009). *J Antimicrob Chemother* 2011; 66: vi3-vi12.
- Sigurðsson JÁ, Laxdal Þ, Kristinsson KG, Dagbjartsson A, Guðnason Þ, Stefánsson Ó, et al. Bráð miðeyrnabólga. Læknablaðið 1993; 79: 141-50.
- Jónsdóttir K, Kristinsson KG. Ónæmi fyrir kínlólómum hjá Gram neikvæðum stöfum á Íslandi og tengsl við sýklalyfjafnotkun. Læknablaðið 2008; 94: 279-85.
- Kristinsson KG. Epidemiology of penicillin resistant pneumococci in Iceland. *Microb Drug Resist* 1995; 1: 121-5.
- Kristinsson KG, Hjálmarsson MÁ, Steingrímsson Ó. Increasing penicillin resistance in pneumococci in Iceland. *Lancet* 1992; 339: 1606-7.
- Arason VA, Kristinsson KG, Sigurðsson JA, Stefánsdóttir G, Mólstað S, Guðmundsson S. Do antimicrobials increase the carriage rate of penicillin resistant pneumococci in children? Cross-sectional prevalence study. *BMJ* 1996; 313: 387-91.
- Næmispróf: Sýklafræðideild Landspítalans. landspitali.is/klinisk-ovid-og-deildir/rannsoknarsvid/syklafraedideild/fraedsla-og-visitandi/naemisprof/ - apríl 2014.
- Hvað eru klínískar leiðbeiningar? Landlæknisembættið 2007. landlaeknir.is/um-embattid/greinar/grein/item15248/Hvad_eru_kliniskar_leidbeiningar.-mars2014.
- Helgason S, Aradóttir AB, Þórisdóttir A, Jóhannesson A, Oddsson K, Einarsson R, et al. Greining og meðferð þvagfærasykinga hjá konum sem ekki eru barnshafandi. Klínískar leiðbeiningar. Landlæknisembættið 2008. landlaeknir.is/gaedi-og-ettirlit/heilbrigdisstarfsfolk/kliniskar-leidbeiningar/item15165/Thvagfaerasykingar-kvenna-sem-ekki-eru-barnshafandi.-mars2014.
- Arason VA, Helgason S, Guðmundsson S, Jónsson H. Bráð miðeyrnabólga og meðferð. Klínískar leiðbeiningar. Landlæknisembættið 2009. [landlaeknir.is/gaedi-og-ettirlit/heilbrigdisstarfsfolk/kliniskar-leidbeiningar/item15002/Eyrynabolga---brad-mideyrynabolga.-mars2014](http://landlaeknir.is/gaedi-og-ettirlit/heilbrigdisstarfsfolk/kliniskar-leidbeiningar/item15002/Eyrnabolga---brad-mideyrynabolga.-mars2014).
- Magnúsdóttir B, Sigurgeirsson ER, Reykdalsson Ó, Guðmundsson S, Helgason S. Hálsbólga. Klínískar leiðbeiningar. Landlæknisembættið 2005. [landlaeknir.is/gaedi-og-ettirlit/heilbrigdisstarfsfolk/kliniskar-leidbeiningar/item15008/Halsbolga - mars 2014](http://landlaeknir.is/gaedi-og-ettirlit/heilbrigdisstarfsfolk/kliniskar-leidbeiningar/item15008/Halsbolga.-mars2014).
- Respiratory Tract Infections – Antibiotic Prescribing: Prescribing of Antibiotics for Self-Limiting Respiratory Tract Infections in Adults and Children in Primary Care. Center for Clinical Practice at NICE (UK). London: National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance 2008.
- Arason VA, Sigurðsson JA, Erlendsdóttir H, Guðmundsson S, Kristinsson KG. The role of antimicrobial use in the epidemiology of resistant pneumococci: A 10-year follow up. *Microb Drug Resist* 2006; 12:169-176
- Kaplan EL. Rapid detection of group A streptococcal antigen for the clinician and the epidemiologist: accurate? cost-effective? useful? *N Z Med J* 1988; 101: 401-2.
- Leung AK, Newman R, Kumar A, Davies HD. Rapid antigen detection testing in diagnosing group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis. *Expert Rev Mol Diagn* 2006; 6: 761-6.
- Hicks LA, Bartoces MG, Roberts RM, Suda KJ, Hunkler RJ, Taylor TH Jr, Schrag SJ. US outpatient antibiotic prescribing variation according to geography, patient population, and provider specialty in 2011. *Clin Infect Dis* 2015; 60: 1308-16.

ENGLISH SUMMARY

Change in attitude towards antibiotic prescriptions among Icelandic general practitioners

Matthíasdóttir AM¹, Guðnason P², Halldórsson M³, Haraldsson Á⁴, Kristinsson KG⁵

Introduction: Antibiotic use is a leading cause of antibiotic resistance and it is therefore important to reduce unnecessary prescribing in Iceland where antibiotic use is relatively high. The purpose of this study was to explore antibiotic prescribing practices among Icelandic physicians and compare the results with results of comparable studies from 1991 and 1995 conducted by the Directorate of Health, Iceland.

Methods: A descriptive cross-sectional study was carried out among all general practitioners registered in Iceland in 1991 and 1995 and all physicians registered in March 2014. Data was collected with questionnaires regarding diagnosis and treatment of simple urinary tract infection, acute otitis media and pharyngitis. A multiple logistic regression analysis was performed and level of significance $p \leq 0.05$.

Results: Response rates were 85% and 93% in 1991 and 1995 but 31%

in 2014. Proportion of physicians who consider themselves prescribing antibiotics more than 10 times per week was 36% in 1991, 32% in 1995 and 21% in 2014. Proportion of trimethoprim-sulfamethoxazole as first choice for simple urinary tract infection reduced from 43% and 45% to 8% in 2014. In 2014, general practitioners considered themselves 87% less likely to prescribe an antibiotic for acute otitis media than in 1991 ($p < 0.001$). They also claimed to use rapid diagnostic tests in pharyngitis five times more often in 2014 than in 1991 ($p < 0.001$).

Conclusion: Antibiotic prescribing practices have changed significantly in the past two decades in Iceland becoming more in line with clinical guidelines. Improvements are still needed to further reduce inappropriate antibiotic use.

¹Medical Faculty, University of Iceland, ²Chief Epidemiologist, Directorate of Health, ³Department of Psychiatry, Landspítali University Hospital, ⁴Children's Hospital Iceland, ⁵Department of Clinical Microbiology, Landspítali University Hospital.

Key words: antibiotic use, prescribing practice, outpatient antibiotics, Iceland.

Correspondence: Karl G. Kristinsson, karl@landspitali.is