



Tidsskriftet

DEN NORSKE LEGEFORENING

# Måling av bruk av bredspektrede antibiotika i sykehus med etablerte og nye indikatorer

---

## ORIGINALARTIKKEL

### DAGFINN SKAARE

dagfinn.skaare@siv.no

Smittevernseksjonen

og

Mikrobiologisk avdeling

Sykehuset i Vestfold

Forfatterbidrag: idé, utforming/design, datainnsamling, analyse og tolking av data, litteratursøk, utarbeiding/revisjon av manuset og godkjenning av innsendte manusversjon.

Dagfinn Skaare er ph.d., spesialist i medisinsk mikrobiologi og smittevernoverlege. Han leder forskningsgruppen Antibiotikaresistens ved Mikrobiologisk avdeling ved Sykehuset i Vestfold.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

### ANJA HANNISDAL

Mikrobiologisk avdeling

Sykehuset i Vestfold

Forfatterbidrag: idé, datainnsamling, tolking av data, utarbeiding/revisjon av manuset og godkjenning av innsendte manusversjon.

Anja Hannisdal er bioingeniør, master i helseadministrasjon og avdelingssjef.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

### METTE KALAGER

Klinisk effektforskning

Institutt for helse og samfunn

Universitetet i Oslo

og

Oslo universitetssykehus

Forfatterbidrag: tolking av data, revisjon av manuset og godkjenning av innsendte manusversjon.

Mette Kalager er lege, ph.d. og professor. Hun leder forskningsgruppen Klinisk effektforskning ved Universitetet i Oslo og Oslo universitetssykehus. Hun er medisinsk redaktør i Tidsskriftet.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

### DAG BERILD

Fakultet for helsevitenskap

OsloMet – storbyuniversitetet

og

Institutt for klinisk medisin

Universitetet i Oslo

Forfatterbidrag: tolking av data, revisjon av manuset og godkjenning av innsendte manusversjon.

Dag Berild er ph.d., spesialist i infeksjonssykdommer og professor. Han er tidligere overlege og leder av antibiotikastyringsprogrammet ved Oslo universitetssykehus. Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

---

## BAKGRUNN

Målet om 30 % reduksjon i bruk av bredspektrede antibiotika i sykehus fra 2012 til 2020 ble ikke nådd målt med standardindikatoren definerte døgndoser (DDD) per 100 liggedøgn. Vi ønsket å undersøke påliteligheten av standardindikatoren og utvalgte alternative indikatorer for antibiotikabruk, og hva som var reell reduksjon i bruk.

## MATERIALE OG METODE

Vi inkluderte ti DDD-baserte indikatorer med justering for kombinasjoner av aktivitetsmarkør, innleggelseskategori (døgnopphold vs. alle innleggelser) og pasientsammensetning, og evaluerte disse etter hvordan hver indikator korrelerte med antibiotikaresistens i en egenutviklet modell. Deretter beregnet vi bruk av bredspektrede antibiotika i sykehus for perioden 2012–20 med indikatorer vurdert som valide, og sammenlignet indikatorene mht. endring i bruk og rangering av sykehus etter bruk. Som aktivitetsnøytral referanseindikator (nasjonalt og regionalt) benyttet vi forbruksrate (DDD per 1 000 innbyggere per døgn).

## RESULTATER

Alle indikatorene for antibiotikabruk viste sterk korrelasjon med resistens. For fem indikatorer var korrelasjonen statistisk signifikant, hvorav indikatoren som kombinerte justering for totalt antall innlagte pasienter og pasientsammensetning, ga best samsvar med forbruksrate (35,6 %). Samme indikator viste også størst reduksjon i bruk (29,3 %) og ga flest sykehus som oppnådde minst 30 % reduksjon (13 av 22).

## FORTOLKNING

Kombinert justering for antall innlagte pasienter og pasientsammensetning er en ny, robust indikator for antibiotikabruk som er egnet for sykehus på alle nivåer. Indikatoren kan benyttes parallelt med forbruksrate, som bør vurderes som ny standardindikator på nasjonalt og regionalt nivå.

---

## HOVEDFUNN

Pasientsammensetningsindeksen (DRG-poeng per opphold) korrelerte positivt med antibiotikabruk.

Tilleggsjustering for pasientsammensetning ga bedre samsvar med forbruksrate.

Reell reduksjon i bruken av bredspektrede antibiotika i sykehus i perioden 2012–20 var nær 30 %.

---

Antibiotikaresistens er en global helsetrussel, og antibiotikabruk er den fremste driveren (1). Et av målene i Handlingsplan mot antibiotikaresistens i helsetjenesten var derfor å redusere bruken av fem utvalgte grupper bredspektrede antibiotika i sykehus med 30 % fra 2012 til 2020 (2). Målet ble inkludert i sykehusenes oppdragsdokumenter. Verken handlingsplanen eller oppdragsdokumentene i perioden spesifiserte hvilken indikator som skulle brukes for å vurdere måloppnåelse, men Helsedirektoratet benyttet definerte døgndoser (DDD) per 100 liggedøgn som standardindikator (3).

I 2020 brukte norske sykehus 31 % færre DDD av bredspektrede antibiotika enn i 2012, men fordi antall liggedøgn også sank med 19 % i samme periode, var reduksjonen likevel bare 15 % målt i DDD per 100 liggedøgn (4). Målet om 30 % reduksjon ble derfor videreført til og

med 2022, tross usikkerhet rundt standardindikatorens pålitelighet (4,5).

Det er ingen internasjonal konsensus om hvilken indikator som er best egnet til overvåking og normsammenligning av antibiotikabruk i sykehus (6,7), men det europeiske smittevernssenteret (European Centre for Disease Prevention and Control, ECDC) benytter forbruksrate (DDD per 1 000 innbyggere per døgn) ved overvåking av antibiotikabruk både i og utenfor sykehus (8). Dette gir et aktivitetsnøytralt, befolkningsjustert mål på antibiotikabruk og muliggjør sammenligning på tvers av sektorer og landegrenser. Forbruksrate anses imidlertid som uegnet som indikator for antibiotikabruk i enkeltsykehus (6). En viktig årsak til dette er nok at sykehusene ofte behandler gjestepasienter, og at antall innbyggere i sykehusenes geografiske opptaksområder derfor ikke samsvarer med den faktiske pasientpopulasjonen.

Fordi standardindikatoren DDD per 100 liggedøgn er sårbar for variasjon i liggetid over tid og mellom sykehus, har flere tatt til orde for parallell bruk av indikatorer med andre justeringsfaktorer, vanligvis DDD per opphold (4,5). Fordi økt pasientkompleksitet er assosiert med høyere antibiotikabruk, har det også vært foreslått å bruke den økonomiske surrogatmarkøren *case-mix index* (pasientsammensetningsindeks, PSI) som ekstra justeringsfaktor (7,9).

Sammenligning av antibiotikabruk i sykehus kompliseres ytterligere av ulik bruk av dagopphold, som defineres som innleggelse, men ikke registreres som liggedøgn. Mens antibiotika gitt ved dagopphold bidrar til antall DDD i telleren, inngår ikke dagopphold i nevneren ved beregning av DDD per 100 liggedøgn, og heller ikke ved beregning av DDD per opphold (4). Dagpasienter utgjør i gjennomsnitt en tredel av alle innlagte pasienter i norske sykehus (10), og variasjon i bruk av innleggelseskategori (døgnopphold eller dagopphold) for en liten andel av disse vil kunne ha stor betydning for beregnet antibiotikabruk. Effekten av å inkludere dagopphold ved justering for aktivitet er oss bekjent ikke undersøkt.

Vi ønsket å belyse hva som var den reelle reduksjonen i bruk av bredspektrede antibiotika i norske sykehus i perioden 2012–20, og om det finnes egnede alternativer til standardindikatoren. Studien besto av tre trinn: 1) etablering av modell for evaluering av indikatorer for antibiotikabruk i sykehus, 2) validering av utvalgte etablerte og nye DDD-baserte indikatorer med justering for ulike kombinasjoner av aktivitetsmarkør, innleggelseskategori og pasientsammensetning, og 3) beregning av nasjonal, regional og lokal bruk av bredspektrede antibiotika for perioden 2012–20 med valide indikatorer, og sammenligning av endring i bruk og rangering av sykehus med ulike indikatorer.

## Materiale og metode

### INDIKATORER

Vi inkluderte fem etablerte (inkludert standardindikatoren) og fem egenkonstruerte indikatorer for antibiotikabruk i sykehus (ramme 1 og tabell 1). Alle var basert på DDD, med justering for ulike aktivitetsmarkører (A = antall liggedøgn, B = antall opphold, C = antall pasienter). Vi skilte mellom indikatorer med døgnopphold (A<sub>1</sub>, B<sub>1</sub>, C<sub>1</sub>) og alle innleggelser (B<sub>2</sub>, C<sub>2</sub>), dvs. både døgnopphold og dagopphold, som justeringsgrunnlag. Tilleggsjustering for pasientsammensetning er markert med suffiks (p).

---

**Ramme 1 Inkluderte indikatorer for antibiotikabruk i sykehus. DDD = definerte døgndoser, PSI = pasientsammensetningsindeks (DRG-poeng per opphold).**

### Referanseindikator

Indikatoren som benyttes ved europeisk overvåking av antibiotikabruk i og utenfor sykehus (8). I denne studien benyttet til etablering av referansekorrelasjon og som aktivitetsnøytralt sammenligningsgrunnlag.

Forbruksrate: DDD / 1000 innbyggere / døgn

### Standardindikator

Indikatoren som ble benyttet for vurdering av måloppnåelse i relasjon til Handlingsplan mot antibiotikaresistens i helsetjenesten (2,3).

A1: DDD / 100 liggedøgn

### Alternative indikatorer

Utvalgte tidligere beskrevne (7) og nye indikatorer (denne studien).

A1p: DDD / 100 liggedøgn / PSI (7)

B1: DDD/døgnopphold (7)

B1p: DDD/døgnopphold/PSI (7)

B2: DDD/opphold

B2p: DDD/opphold/PSI

C1: DDD/døgnpasient (7)

C1p: DDD/døgnpasient/PSI

C2: DDD/pasient

C2p: DDD/pasient/PSI

## Tabell 1

Evaluerings av indikatorer for antibiotikabruk i sykehus. DDD = definerte døgndoser, PSI = pasientsammensetningsindeks (DRG-poeng per opphold). Betegnelsene indikerer justering for aktivitet (A = liggedøgn, B = opphold, C = pasienter), innleggelseskategori (1 = døgnopphold, 2 = alle innleggelser (både døgnopphold og dagopphold)) og pasientsammensetning (p).

Beskrivelse av indikatorer			Evaluerings og validering <sup>1</sup>	
Kategori og betegnelse	Beregning av antibiotikabruk	Pasientgrunnlag for justering	Pearsons <i>r</i>	<i>p</i> -verdi
<b>Referanseindikator</b>				
Forbruksrate	DDD / antall innbyggere × 1 000 / 365	Innbyggertall	1,000	0,008
<b>Standardindikator (3)</b>				
A1	DDD / antall liggedøgn × 100	Døgnopphold	0,981	0,124
<b>Alternative indikatorer</b>				
A1p	DDD / antall liggedøgn × 100 / PSI	Døgnopphold	1,000	0,013
B1	DDD / antall døgnopphold	Døgnopphold	0,999	0,027
B1p	DDD / antall døgnopphold / PSI	Døgnopphold	0,994	0,069
B2	DDD / antall opphold	Alle innleggelser	0,989	0,096

Beskrivelse av indikatorer			Evaluering og validering	
Kategori og betegnelse	Beregning av antibiotikabruk	Pasientgrunnlag for justering	Pearsons $p$ -verdi $r$	
B2p	DDD / antall opphold / PSI	Alle innleggelser	0,992	0,079
C1	DDD / antall døgnpasienter	Døgnopphold	0,995	0,063
C1p	DDD / antall døgnpasienter / PSI	Døgnopphold	0,998	0,043
C2	DDD / antall pasienter	Alle innleggelser	0,999	0,033
C2p	DDD / antall pasienter / PSI	Alle innleggelser	0,999	0,023

<sup>1</sup>Basert på korrelasjon mellom antibiotikabruk og resistens, med en høygradig signifikant referansekorrelasjon mellom regionale forbruksrater av piperacillin-tazobaktam (ATC-gruppe J01CR05) og tredjegerasjons cefalosporiner (J01DD) i sykehus og regionale insidensrater av ESBL-produserende *E. coli* i blodkultur (2010–15) som sammenligningsgrunnlag (se tekst). Indikatorer som viste minst like sterk korrelasjon mellom antibiotikabruk og resistens som standardindikatoren (A1), ble vurdert som valide.

Som justeringsfaktor for pasientsammensetning ønsket vi å benytte pasientsammensetningsindeksen, beregnet som antall DRG-poeng (diagnoserelatert gruppe) per sykehusopphold (11). Vi vurderte validitet av å benytte indeksen for dette formålet gjennom korrelasjonsanalyser mellom indeksen og bruk av bredspektrede antibiotika målt i aktivitetsjusterte DDD i 2019, som var siste normalår før covid-19. I tråd med handlingsplanen ble bredspektrede antibiotika definert som de fem ATC-gruppene J01CR (penicilliner med enzymhemmer), J01DC (andregenerasjons cefalosporiner), J01DD (tredjegerasjons cefalosporiner), J01DH (karbapenemer) og J01M (kinoloner) (2).

#### EVALUERING OG VALIDERING

Vi ønsket å evaluere indikatorene etter objektive kriterier og la til grunn at det er kausal sammenheng mellom antibiotikabruk og resistensutvikling, og at den resistensdrivende effekten av antibiotika er doseavhengig (6, 12, 13). Følgelig vil en pålitelig indikator under optimale betingelser vise sterk korrelasjon mellom beregnet bruk av et gitt antibiotikum og forekomst av resistens mot samme middel. Styrken på korrelasjonen avhenger av i hvilken grad andre faktorer bidrar til variasjon i forekomst av resistens. Videre vil korrelasjonen være sterkest i perioder med stabil eller økende antibiotikabruk, fordi forekomsten av resistens reverseres langsomt når antibiotiketrykket reduseres (12).

Med dette som utgangspunkt etablerte vi en referansekorrelasjon mellom bruk av nøye utvalgte antibiotika i norske sykehus og forekomsten av resistens mot disse. Vi baserte referansekorrelasjonen på forbruksrate, som vi valgte som aktivitetsnøytral referanseindikator for antibiotikabruk (8), og stilte som krav at den skulle være plausibel, sterk og statistisk signifikant. I tillegg måtte den være basert på en tidsperiode hvor vi hadde tilgang til kvalitetssikrede underlagsdata for de inkluderte indikatorene (tabell 1).

Som tentativ referansekorrelasjon valgte vi regionale forbruksrater av piperacillin-tazobaktam (TZP, ATC-gruppe J01CR05) og tredjegerasjons cefalosporiner (3GC, ATC-gruppe J01DD) (TZP/3GC) i sykehus, sett opp mot regionale insidensrater av bakteriemi med ESBL-produserende (ekstendert spektrum-betalaktamase) *Escherichia coli*. Korrelasjonen er plausibel ved at disse midlene selekterer for ESBL (14, 15) og er assosiert med økt sannsynlighet for ESBL-bakteriemi hos tarmbærere (16). Vi antok at bruk av TZP/3GC utenfor sykehus og bruk av andre antibiotika samt import og smittespredning i liten grad bidro til forskjeller i regional forekomst av ESBL-*E. coli*-bakteriemi. Vi beregnet

forbruks- og insidensrater med helseregioner som befolkningsgrunnlag, med behandling av de to nordligste regionene med lavest folketall som én region («Helse Midt-Nord») for å redusere feilmarginer. Vi valgte en periode (2010–15) hvor forbruksraten i sykehus var stabil eller økte i alle regionene.

Deretter beregnet vi antibiotikabruk med de inkluderte indikatorene med samme underlagsdata (antall DDD) som i referansekorrelasjonen, og evaluerte hver indikator etter styrke på korrelasjonen mellom beregnet regional bruk av TZP/3GC og regionale insidensrater av ESBL-*E. coli*-bakteriemi. Alternative indikatorer som ga minst like sterk korrelasjon som standardindikatoren DDD per 100 liggedøgn (A1), ble vurdert som valide.

#### BRUK AV BREDSPEKTREDE ANTIBIOTIKA I SYKEHUS

Vi beregnet årlig bruk og prosentvis endring i bruk av de fem utvalgte gruppene av bredspektrede antibiotika beskrevet i handlingsplanen (2) (nasjonalt, regionalt og lokalt, 2012–20) med standardindikatoren og alternative indikatorer vurdert som valide. Som aktivitetsnøytralt sammenligningsgrunnlag (referanseindikator) beregnet vi nasjonal forbruksrate og regionale forbruksrater. Endelig rangerte vi regionale helseforetak og akutt sykehus etter bruk av bredspektrede antibiotika beregnet med valide indikatorer i 2020.

#### DATAKILDER

Som underlag for beregning av antibiotikabruk i sykehus benyttet vi data for salg av antibiotika til sykehus (Sykehusapotekenes legemiddelstatistikk). Andelen TZP/3GC gitt i sykehus ble beregnet ved å sammenligne med totalt salg (Folkehelseinstituttet, Grossistbasert legemiddelstatistikk). Forbruksrater ble basert på innbyggertall (Statistisk sentralbyrå), mens antibiotikabruk med øvrige indikatorer ble beregnet ved hjelp av aktivitetsdata for somatiske sykehus (Hesledirektoratet, Norsk pasientregister). Insidensrater av ESBL-*E. coli* i blodkultur ble beregnet med underlagsdata fra Norsk overvåkingsystem for antibiotikaresistens hos mikrober (NORM).

#### STATISTIKK

Vi benyttet Excel 2016 til databehandling og figurer, og SPSS Statistics 26 til bivariate korrelasjonsanalyser med beregning av korrelasjonskoeffisienter (Pearsons  $r$ ) og signifikansnivå (tosidig). Vi definerte  $p$ -verdier  $< 0,05$  som statistisk signifikante.

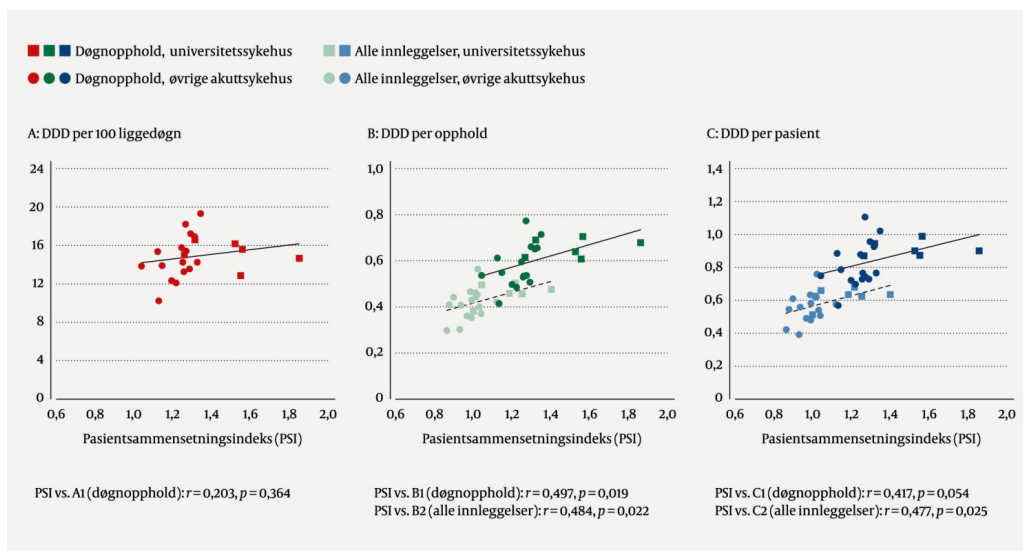
#### ETIKK

Alle data var anonyme, og godkjenning av etikkomite eller personvernombud var ikke nødvendig.

## Resultater

#### PASIENTSAMMENSETNING OG BRUK AV BREDSPEKTREDE ANTIBIOTIKA

Det var en svak til moderat positiv korrelasjon mellom pasientsammensetningsindeks og aktivitetsjustert forbruk, uavhengig av aktivitetsmarkør og innleggelseskategori (figur 1). For tre indikatorer (B1, B2 og C2) var korrelasjonen statistisk signifikant.



**Figur 1** Korrelasjon mellom pasientsammensetningsindeks (DRG-poeng per opphold) og bruk av bredspektrede antibiotika i 22 akutt sykehus i 2019 (aktivitetsjusterte definerte døgndoser (DDD)).

#### REFERANSEKORRELASJON

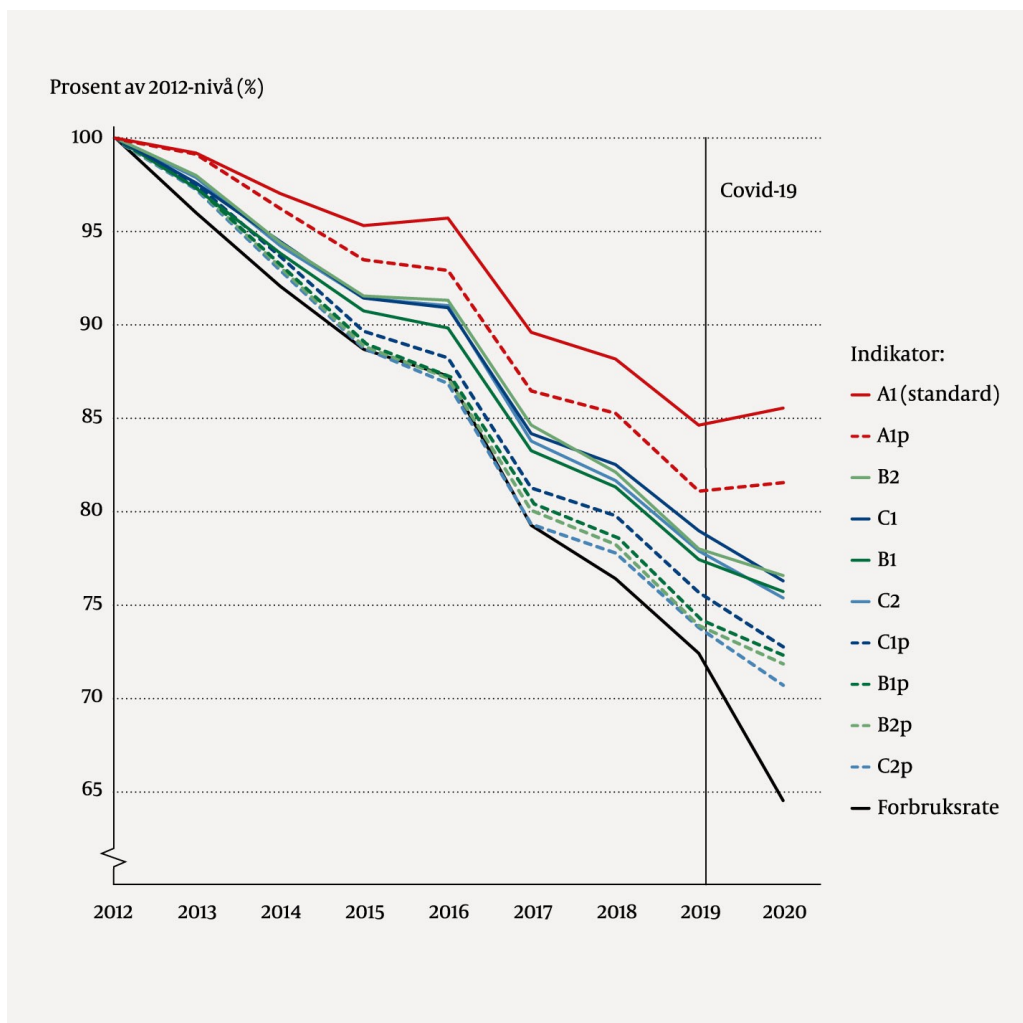
Salg til sykehus utgjorde 89 % av totalt antall solgte DDD av TZP/3GC i perioden (2010–15). Den relative fordelingen av TZP og 3GC i sykehus var hhv. 30 % og 70 %. Forbruksrater av TZP/3GC var 0,202 DDD per 1000 innbyggere per døgn i region Helse Vest, 0,178 i Helse Sør-Øst og 0,144 i «Helse Midt-Nord». Korresponderende insidensrater av ESBL-*E. coli*-bakteriemi var hhv. 16,0, 15,2 og 13,9 per million innbyggere per år. Det var en tilnærmet perfekt, høygradig og signifikant korrelasjon mellom TZP/3GC-forbruksrate og ESBL-insidensrate (tabell 1).

#### EVALUERING OG VALIDERING

Alle indikatorene viste sterk korrelasjon mellom beregnet bruk av TZP/3GC i sykehus og insidensrate av ESBL-*E. coli*-bakteriemi, og for fem indikatorer var korrelasjonen statistisk signifikant (A1p, B1, C1p, C2 og C2p) (tabell 1). Tilleggsjustering for pasientsammensetning ga sterkere korrelasjon mellom bruk og resistens for fire av fem indikatorer. Samtlige alternative indikatorer oppfylte valideringskriteriet.

#### BRUK AV BREDSPEKTREDE ANTIBIOTIKA I SYKEHUS

Nasjonal forbruksrate av bredspektrede antibiotika (referanseindikator) ble redusert med 35,6 % i perioden 2012–20 (figur 2). Av de evaluerte indikatorene ga standardindikatoren (A1) minst reduksjon (14,5 %). Indikatorer med justering for opphold (B1, B2) eller pasienter (C1, C2) ga tilnærmet lik reduksjon (23,5–24,7 %), uavhengig av om kun døgnopphold eller alle innleggelser ble lagt til grunn. Tilleggsjustering for pasientsammensetning (A1p, B1p, B2p, C1p, C2p) ga i gjennomsnitt 4,1 % større reduksjon enn justering kun for aktivitet. Kombinert justering for totalt antall innlagte pasienter og pasientsammensetning (C2p) viste størst reduksjon i bruk (29,3 %) og samsvarte best med forbruksraten.



**Figur 2** Prosentvis endring i bruk av bredspektrede antibiotika i sykehus i perioden 2012–20 med valide indikatorer (tabell 1). Heltrukne linjer = justering for aktivitet (A = liggedøgn, B = opphold, C = pasienter), stiplede linjer = tilleggsjustering for pasientsammensetning (p). Tall i indikatorbetegnelse indikerer innleggelseskategori (1 = døgnopphold, 2 = alle innleggelser).

Mønsteret var det samme på regionalt nivå (ikke vist), men forskjellen mellom standardindikatoren og indikatorer basert på justering for opphold eller pasienter varierte mellom regionene (minst forskjell i Helse Nord, størst forskjell i Helse Vest). Sammenlignet med justering for døgnaktivitet (B1 og C1) viste indikatorene som justerte for alle innleggelser (B2 og C2), inntil 3,0 % mindre reduksjon i antibiotikabruk i Helse Nord og inntil 2,9 % større reduksjon i Helse Vest. Tilleggsjustering for pasientsammensetning ga større reduksjon i bruk i alle regioner, men reduksjonen varierte i gjennomsnitt fra 1,1 % i Helse Midt-Norge til 5,1 % i Helse Sør-Øst.

Indikatorene ga svært ulik rangering av regionale helseforetak og akutt sykehus etter bruk av bredspektrede antibiotika (tabell 2). Alle de regionale helseforetakene oppnådde minst 30 % reduksjon i forbruksrate, men kun Helse Vest nådde 30 % reduksjon med minst én av de evaluerte indikatorene (tabell 3). Antall sykehus som nådde 30 % reduksjon, varierte fra 1 (av 22) med standardindikatoren A1 til 13 med indikator C2p.

## Tabell 2

Rangering av regionale helseforetak og akutt sykehus etter bruk av bredspektrede antibiotika i 2020 (beregnet med valide indikatorer, tabell 1). Rekkefølge tilsvarende rangering etter bruk beregnet med standardindikatoren DDD per 100 liggedøgn (A1). R =



regionale helseforetak, U = universitetssykehus, ingen markering = øvrige akutt sykehus, FR = forbruksrate (ikke beregnet for enkelt sykehus).

Helseforetak og sykehus	Rangering etter bruk (fra lav til høy) av bredspektrede antibiotika <sup>1</sup>										
	A1	A1p	B1	B1p	B2	B2p	C1	C1p	C2	C2p	FR
Helse Nord (R)	1	1	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Helse Midt-Norge (R)	2	2	1	2	2	2	2	2	2	2	3
Helse Vest (R)	3	4	2	3	1	3	1	3	1	3	2
Helse Sør-Øst (R)	4	3	3	1	3	1	3	1	3	1	1
1	1	6	4	8	3	8	1	7	1	5	
2	2	4	1	4	1	1	2	4	2	2	
3 (U)	3	2	14	6	16	7	16	8	17	8	
4	4	5	3	3	6	4	3	3	6	4	
5	5	8	2	5	4	5	4	6	5	7	
6	6	18	5	14	7	16	6	14	8	15	
7	7	9	8	11	10	12	8	10	7	10	
8 (U)	8	3	9	1	11	2	9	2	11	3	
9	9	17	12	19	12	18	12	19	12	19	
10	10	10	7	9	8	9	7	9	9	9	
11	11	12	11	13	2	10	10	12	3	11	
12 (U)	12	1	20	2	18	3	15	1	16	1	
13	13	13	6	7	5	6	5	5	4	6	
14	14	11	10	10	9	11	11	11	10	12	
15	15	19	13	20	13	21	13	20	14	21	
16	16	14	17	18	19	17	18	18	19	18	
17 (U)	17	7	22	12	21	13	21	13	22	13	
18 (U)	18	16	15	15	14	14	14	16	13	14	
19 (U)	19	15	19	17	22	19	17	15	20	17	
20	20	22	18	22	20	22	20	22	21	22	
21	21	20	16	16	15	15	19	17	15	16	
22	22	21	21	21	17	20	22	21	18	20	

<sup>1</sup>Bredspektrede antibiotika i henhold til definisjonen i handlingsplanen (2). Omfatter ATC-gruppene J01CR (penicilliner med enzymhemmer), J01DC (andregenerasjons cefalosporiner), J01DD (tredjegerasjons cefalosporiner), J01DH (karbapenemer) og J01M (kinoloner).

**Tabell 3**

Reduksjon i bruk av bredspektrede antibiotika i regionale helseforetak og akutt sykehus fra 2012 til 2020 (beregnet med valide indikatorer, tabell 1). Rekkefølge tilsvarende rangering etter bruk beregnet med standardindikatoren DDD per 100 liggedøgn (A1) i 2020 (tabell 2). R = regionale helseforetak, U = universitetssykehus, ingen markering = øvrige akutt sykehus, FR = forbruksrate (ikke beregnet for enkeltsykehus), – indikerer < 30 % reduksjon, + indikerer 30–39,9 % reduksjon, ++ indikerer ≥ 40 % reduksjon.

Helseforetak og sykehus	Reduksjon i bruk av bredspektrede antibiotika <sup>1</sup>											
	A1	A1p	B1	B1p	B2	B2p	C1	C1p	C2	C2p	FR	
Helse Nord (R)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	30,1 %
Helse Midt-Norge (R)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	35,3 %
Helse Vest (R)	-	-	-	+	+	+	-	+	+	+	+	39,8 %
Helse Sør-Øst (R)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	34,8 %
1	+	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	
2	-	-	-	+	-	+	-	+	+	+	+	
3 (U)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
4	-	-	++	+	++	+	++	+	++	+	+	
5	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
7	-	-	-	+	-	+	+	+	+	+	+	
8 (U)	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	++	
9	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
11	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	
12 (U)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
13	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
14	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
15	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
16	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	
17 (U)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
18 (U)	-	-	+	+	+	+	-	-	+	+	+	
19 (U)	-	-	-	+	-	+	-	+	-	+	+	
20	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
21	-	+	+	++	+	++	+	+	+	+	+	

Helseforetak og sykehus	Reduksjon i bruk av bredspektrede antibiotika										
	A1	A1p	B1	B1p	B2	B2p	C1	C1p	C2	C2p	FR
22	-	-	+	+	-	+	+	+	+	+	+

<sup>1</sup>Bredspektrede antibiotika i henhold til definisjonen i handlingsplanen (2). Omfatter ATC-gruppene J01CR (penicilliner med enzymhemmer), J01DC (andregenerasjons cefalosporiner), J01DD (tredjegerasjons cefalosporiner), J01DH (karbapenemer) og J01M (kinoloner).

## Diskusjon

Fravær av en gullstandard for måling av antibiotikabruk i sykehus gjenspeiles i et mangfold av indikatorer og anbefalinger (6,7,17). En litteraturgjennomgang i 2015 identifiserte 74 unike indikatorer, hvorav 12 ble vurdert som egnede av et ekspertpanel gjennom en konsensusprosess (7). Blant de tolv var tre av indikatorene som vi evaluerte i denne studien (standardindikatoren A1 samt A1p og B1). I tillegg ble to av våre inkluderte indikatorer vurdert og forkastet av ekspertpanelet (B1p og C1).

Så langt vi kjenner til, er vår studie den første som har evaluert indikatorer for antibiotikabruk i sykehus etter objektive kriterier. Som sammenligningsgrunnlag benyttet vi en høygradig signifikant referansekorrelasjon mellom regionale forbruksrater av TZP/3GC i sykehus og forekomst av bakteriemi med ESBL-*E. coli*. Tidligere studier underbygger at referansekorrelasjonen gjenspeiler kausal sammenheng (16,18).

Som aktivitetsnøytral referanseindikator benyttet vi DDD-basert forbruksrate, som er egnet til overvåking av antibiotikabruk i sykehus på tvers av landegrensene (6). Innføring av forbruksrate som standardindikator for nasjonal antibiotikabruk i sykehus i Norge ville være konsistent med europeisk praksis og fasilitere tverrsektoriell overvåking, herunder antibiotikabruk i kommunale helseinstitusjoner (6,8,13). Påvisning av en sterk korrelasjon (referansekorrelasjonen) mellom regionale forbruksrater av TZP/3GC og forekomst av resistens mot de samme midlene støtter at forbruksrate også kan benyttes til overvåking og normsammenligning av antibiotikabruk på regionalt nivå. Ideelt sett bør samme indikator benyttes på alle sykehusnivåer, men forbruksrate er ikke egnet i enkeltsykehus (6). Dette kan løses ved parallell bruk av en alternativ indikator som samsvarer godt med forbruksrate. Vi fant at samtlige alternative indikatorer oppfylte valideringskriteriet om minst like sterk korrelasjon mellom antibiotikabruk og resistens som standardindikatoren. Blant de fem indikatorene som viste signifikant korrelasjon ved evalueringen, utmerket den nye indikatoren C2p (kombinert justering for antall innlagte pasienter og pasientsammensetning) seg ved å samsvare best med forbruksraten. Indikatoren ble også (i motsetning til standardindikatoren DDD per 100 liggedøgn) lite påvirket av endret aktivitet i sykehusene i pandemiåret 2020.

Alle indikatorer som er konstruert som brøker, er sårbare for faktorer som påvirker størrelsen på nevneren, og dersom slike faktorer (for eksempel befolkningstetthet og størrelsen på opptaksområdet) varierer mellom sykehus, svekkes nytteverdien av indikatoren for normsammenligning. Dette illustreres av at Helse Nord har lengst liggetid av de regionale helseforetakene og lavest bruk av bredspektrede antibiotika målt med standardindikatoren (3,10). Indikatorer som justerer for antall liggedøgn eller døgnopphold, er også sårbare for lav effektivitet og/eller kvalitet i pasientbehandlingen. Eksempelvis kan et høyt antall reinnleggelser kamuflere høy antibiotikabruk ved å øke størrelsen på nevneren. Omvendt vil forbedringstiltak som gir færre liggedøgn eller

døgnopphold (eksempelvis mer dagbehandling), gi økt beregnet forbruk. Betydningen av slike faktorer kan reduseres ved i stedet å benytte totalt antall unike innlagte pasienter som justeringsfaktor.

Pasientsammensetningsindeksen beregnes fra sykehusenes diagnosekoding og inngår i systemet for innsatsstyrt finansiering (11). Positiv korrelasjon mellom pasientsammensetningsindeksen og bruk av bredspektrede antibiotika indikerer at indeksen reflekterer forskjeller i pasientkompleksitet som påvirker antibiotikaforskrivning. Da slike faktorer oftest er ikke-modifiserbare (eksempelvis andel pasienter med infeksjon som hoveddiagnose), vil en utjevningsfaktor gi sterkere grunnlag for normsammenligning (9,19,20). Prinsippet er imidlertid lite benyttet (7,17). Våre funn er i tråd med en sveitsisk studie som fant signifikant korrelasjon mellom pasientsammensetningsindeks og total antibiotikabruk i sykehus (9). Selv om kvaliteten på kodingen kan variere mellom sykehus, og pasientsammensetningsindeksen ikke kompenserer for all variasjon i antibiotikabruk relatert til pasientkompleksitet, understøtter funnene bruk av indeksen som justeringsfaktor.

Våre funn illustrerer at dagens standardindikator bør erstattes av andre indikatorer som er bedre egnet til overvåking og normsammenligning av antibiotikabruk i sykehus. Ut fra en totalvurdering av de evaluerte alternative indikatorene, basert på korrelasjon mellom forbruk og resistens, samsvar med forbruksrate og robusthet mot variasjon i aktivitet, kvalitet og effektivitet mellom sykehus og over tid, vurderer vi kombinert justering for totalt antall innlagte pasienter og pasientsammensetning som best egnet.

Det er flere svakheter ved studien. I mangel av forskrivningsdata benyttet vi salgstall for antibiotika. Videre hvilte evalueringen på én enkelt korrelasjon mellom antibiotikabruk og resistens, og resultatene bør kontrolleres i oppfølgingsstudier med andre referansekorrelasjoner. Det er også en svakhet at evalueringen kun omfattet indikatorer som benytter DDD som mål på total antibiotikabruk, blant annet fordi definerte døgndoser ikke alltid samsvarer med administrerte doser (17,19).

Vår konklusjon er at standardindikatoren DDD per 100 liggedøgn underestimerte reduksjonen i bruk av bredspektrede antibiotika i sykehus, og at den reelle reduksjonen i perioden 2012–20 var nær 30 %. Kombinert justering for totalt antall innlagte pasienter og pasientsammensetning er en ny, pålitelig og robust indikator som er egnet for sykehus på alle nivåer. Indikatoren kan benyttes parallelt med forbruksrate, som bør vurderes som ny standardindikator for antibiotikabruk i sykehus på nasjonalt og regionalt nivå.

---

*Forfatterne takker Gunnar Skov Simonsen (Norsk overvåkingssystem for antibiotikaresistens hos mikrober), Tone Rian Myrli (Helsedirektoratet), Hege Salvesen Blix (Folkehelseinstituttet) og Martin Isaksen (Sykehusapotekenes legemiddelstatistikk) for kvalitetssikrede data.*

*Artikkelen er fagfellevurdert.*

*Mette Kalager er medisinsk redaktør i Tidsskriftet. Hun har ikke deltatt i den redaksjonelle behandlingen av artikkelen.*

---

## REFERENCES

1. World Health Organization. Global Action Plan on Antimicrobial Resistance. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241509763> Lest 5.12.2022.
2. Helse- og omsorgsdepartementet. Handlingsplan mot antibiotikaresistens i helsetjenesten med det mål å redusere antibiotikabruken i befolkningen med 30 prosent innen utløpet av 2020. <https://www.regjeringen.no/contentassets/91565269bco4a47928fce917e4b25f5/handlingsplan-antibiotikaresistens.pdf> Lest 5.12.2022.
3. Helsedirektoratet. Antibiotika - forbruk av et utvalg bredspektrede antibiotika i sykehus [database]. <https://www.helsedirektoratet.no/statistikk/kvalitetsindikatorer/legemidler/forbruk-av-et-utvalg-bredspektrede-antibiotika-i-norske-sykehus> Lest 5.12.2022.

4. Norsk overvåkingssystem for antibiotikaresistens hos mikrober. NORM/NORM-VET 2020. Usage of Antimicrobial Agents and Occurrence of Antimicrobial Resistance in Norway. <https://www.fhi.no/contentassets/0e4492710a9142909eff79e618faf17/norm-og-norm-vet-usage-of-antimicrobial-agents-and-occurrence-of-antimicrobial-resistance-in-norway.pdf> Lest 5.12.2022.
5. Ansari F, Molana H, Goossens H et al. Development of standardized methods for analysis of changes in antibacterial use in hospitals from 18 European countries: the European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC) longitudinal survey, 2000-06. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65: 2685-91. [PubMed][CrossRef]
6. Benko R, Bennie M, Coenen S. Drug utilization research in the area of antibiotics. I: Drug Utilization Research 2016, s. 270-83. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9781118949740.ch26> Lest 16.2.2023.
7. Stanić Benić M, Milanić R, Monnier AA et al. Metrics for quantifying antibiotic use in the hospital setting: results from a systematic review and international multidisciplinary consensus procedure. *J Antimicrob Chemother* 2018; 73 (suppl\_6): vi50-8. [PubMed][CrossRef]
8. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial consumption in the EU/EEA (ESAC-Net) - Annual Epidemiological Report for 2020. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-antimicrobial-consumption-europe-2020> Lest 2.2.2023.
9. Kuster SP, Ruef C, Bollinger AK et al. Correlation between case mix index and antibiotic use in hospitals. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62: 837-42. [PubMed][CrossRef]
10. Helsedirektoratet. Aktivitet i somatiske sykehus, spesialisthelsetjenesten. <https://www.helsedirektoratet.no/statistikk/statistikk-fra-npr/aktivitet-somatiske-sykehus> Lest 5.12.2022.
11. Helsedirektoratet. Aktivitet og profiler i somatikken - opphold og DRG-poeng. <https://statistikk.helsedirektoratet.no/bx/Dashboard/fe5a4827-aebb-4339-9d2f-e1b10643dfed?e=false&vo=viewonly> Lest 5.12.2022.
12. Holmes AH, Moore LS, Sundsfjord A et al. Understanding the mechanisms and drivers of antimicrobial resistance. *Lancet* 2016; 387: 176-87. [PubMed][CrossRef]
13. Simonsen GS, Berdal JE, Grave K et al. Antibiotikaresistens - Kunnskapshull, utfordringer og aktuelle tiltak. Status 2020. <https://www.fhi.no/globalassets/dokumenterfiler/rapporter/2020/amr-kunnskapshull-rapport.pdf> Lest 5.12.2022.
14. Rossolini GM, D'Andrea MM, Mugnaioli C. The spread of CTX-M-type extended-spectrum  $\beta$ -lactamases. *Clin Microbiol Infect* 2008; 14 (Suppl 1): 33-41. [PubMed][CrossRef]
15. Schuetz AN, Reyes S, Tamma PD. Point-Counterpoint: Piperacillin-Tazobactam Should Be Used To Treat Infections with Extended-Spectrum-Beta-Lactamase-Positive Organisms. *J Clin Microbiol* 2018; 56: e01917-17. [PubMed][CrossRef]
16. Semret M, Abebe W, Kong LY et al. Prolonged empirical antibiotic therapy is correlated with bloodstream infections and increased mortality in a tertiary care hospital in Ethiopia: bacteriology testing matters. *JAC Antimicrob Resist* 2020; 2: d1aa039. [PubMed][CrossRef]
17. Yarrington ME, Moehring RW. Basic, Advanced, and Novel Metrics to Guide Antibiotic Use Assessments. *Curr Treat Options Infect Dis* 2019; 11: 145-60. [CrossRef]
18. Kim YA, Park YS, Youk T et al. Trends in South Korean antimicrobial use and association with changes in *Escherichia coli* resistance rates: 12-year ecological study using a nationwide surveillance and antimicrobial prescription database. *PLoS One* 2018; 13: e0209580. [PubMed][CrossRef]
19. Haug JB, Berild D, Walberg M et al. Hospital- and patient-related factors associated with differences in hospital antibiotic use: analysis of national surveillance results. *Antimicrob Resist Infect Control* 2014; 3: 40. [PubMed][CrossRef]
20. Kanerva M, Ollgren J, Lyytikäinen O. Benchmarking antibiotic use in Finnish acute care hospitals using patient case-mix adjustment. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66: 2651-4. [PubMed][CrossRef]

---

Publisert: 24. april 2023. Tidsskr Nor Legeforen. DOI: 10.4045/tidsskr.22.0427

Mottatt 14.6.2022, første revisjon innsendt 5.12.2022, godkjent 16.2.2023.

Publisert under åpen tilgang CC BY-ND. Lastet ned fra tidsskriftet.no 15. juli 2023.