

Hälsosystemforskning för tillgång till verksamma antibiotika och minskad resistensutveckling

– exempel från IHCARs forskning

Cecilia Stålsby Lundborg, Göran Tomson

Användning av läkemedel är den vanligaste behandlingsinterventionen i hälsosystemet. Detta är extra påtagligt i länder med svag ekonomi där läkemedel ofta står för hälften av hälso- och sjukvårdsbudgeten. Antibiotika är inte bara en av de vanligaste läkemedelsgrupperna utan kanske också den mest påtagligt livsavgörande. Ett problem som antibiotika delar med läkemedel mot t.ex. malaria, HIV/AIDS och tuberkulos är att all användning leder till resistensutveckling. Resistens mot antibiotika är ett växande hot mot möjligheten att behandla många bakteriella sjukdomar. Dessutom är resistens ett hot mot möjligheten att kunna genomföra andra typer av behandlingar eller ingrepp, t.ex. olika typer av operationer. Detta gäller såväl fattiga som rika länder. Forskare från IHCAR har i samarbete med forskare i ett flertal länder i Asien, Afrika och Europa genomfört olika projekt i syfte att undersöka eller förbättra antibiotikaanvändningen. Den långsiktiga målsättningen att säkerställa tillgång till verksamma antibiotika bl.a. genom minskad resistensutveckling.

Cecilia Stålsby Lundborg är apotekare, docent i hälsosystemforskning och forskargrupsledare för gruppen "Medicines in the health system – focussing antibiotics" (www.phs.ki.se/ihcar), avdelningen för Internationell hälsa, IHCAR, Karolinska Institutet. Hon är också universitetslektor vid Nordiska Högskolan för Folkhälsovetenskap (NHV) och medarbetare vid Apoteket ABs FoU enhet. Cecilia är medlem av arbetsutskottet i Strama, den svenska "Strategigruppen för rationell antibiotikaanvändning och minskad antibiotikaresistens", www.strama.se, och det internationella sekretariat för "ReAct – action on antibiotic resistance", www.reactgroup.org

Adress: IHCAR, Karolinska Institutet, Nobels väg 9, 171 77 Stockholm, e-mail: cecilia.stalsby.lundborg@ki.se

Göran Tomson är barnläkare, professor i internationell hälsosystemforskning och forskargrupsledare för gruppen "Health systems and policy" (www.phs.ki.se/ihcar/hsp) vid IHCAR. Han är också ansvarig för forskarutbildningen vid Medical Management Centre (MMC), KI och bl.a. styrelseledamot i den nystartade "Världsinfektionsfonden", www.vif.se.

e-mail: goran.tomson@ki.se

Bakgrund

När penicillin blev tillgängligt på 1940-talet revolutionerades vården. Patientgrupper som tidigare inte kunnat behandlas blev behandlingsbara och många överlevde sjukdomar som tidigare ofta varit dödliga. Vården har mycket tack vare antibiotika utvecklats i alla länder. Ett stort antal av de åtgärder och ingrepp som idag görs kan inte göras utan tillgång till effektiva antibiotika, som behandling eller som profylax. Många, inte minst barn och kvinnor i låginkomstländer, har överlevt tack vare effektiv antibiotikabehandling. All användning av antibiotika ger dock med största sannolikhet upphov till antibiotikaresistens hos den sjukdomsframkallande bakterien eller hos bakterier i normalfloran hos den behandlade individen. En resistens som senare kan spridas. Det är därför viktigt att antibiotika i så stor utsträckning som möjligt används endast när de behövs för att de då verkligen ska vara verksamma. Den optimism som antibiotika har gett upphov till är numera kopplad till en stark oro över den snabbt ökande antibiotikaresistensen för många viktiga sjukdomsframkallande bakterier i olika miljöer (1). Lunginflammation, sexuellt överförda infektioner och vissa diarrésjukdomar är några tillstånd där antibiotikabehandling kan vara livsavgörande eller avsevärt minska smittspridningen (2). Av de fler än 5 miljoner barn under 5 år som beräknas dö i infektioner varje år, dör omkring 2 miljoner i lunginflammation och mellan 1 och 2 miljoner i neonatal sepsis, infektioner där effektiv antibiotikabehandling ofta är

livsavgörande (3, 4). Diarrésjukdomar dödar också fortsatt många barn. I de flesta fall skulle dock oral vätskeersättning, såsom socker-saltlösning, vara tillräckligt för att rädda dem. Antibiotika är oftast kontraindicerat vid diarrésjukdomar.

Samband har setts mellan totalmängd antibiotika som används i ett land och resistensnivåer för undersökta bakterier (5). Det är därför viktigt att i första hand minska den onödiga användningen, d.v.s. den användning som inte har några positiva effekter för patienten utan bara kan resultera i onödiga biverkningar och ökande resistens, t.ex. användning vid virussjukdomar där antibiotika inte har effekt. Andra orsaker till ökad resistensutveckling är icke-optimala doseringar eller behandlingstider. Vilka doseringar och behandlingstider som är bäst ur synpunkten så låg resistensutveckling som möjligt är dock till stor del outforskade. En annan orsak till dagens oro över antibiotikaresistensen är att utvecklingen av nya antibiotika som skulle kunna vara effektiva när bakterierna blivit resistenta mot befintliga antibiotika paradoxalt nog är mycket låg eller när det gäller vissa bakterier i stort sett obefintlig (6).

Antibiotikaresistens är till stor del osynlig när mortalitet och morbiditet beskrivs, d.v.s. det rapporteras t.ex. inte att en patient dör eftersom bakterien var resistent mot första och kanske andrahandsmedel utan patienten rapporteras dö av t.ex. sepsis. Antibiotikaresistens har därför beskrivits som ett "faceless threat" (7). Inte heller de ökande kostnader antibiotikaresistens för med sig i form av

behandling med oftast dyrare andrahandsläkemedel, extra hygienåtgärder etc. redovisas (8). Detta är troligen en av anledningarna till att de resurser som hittills satsats för att förebygga eller motverka antibiotikaresistens i de flesta länder har varit obefintliga eller alltför blygsamma. WHO antog och gav 2001 ut en global strategi med ett antal rekommendationer för att bekämpa antimikrobiell resistens (1). Implementeringen av denna strategi är dock hittills mycket ofullständig.

Hälsosystem i omvandling, konsekvenser för antibiotikaanvändning

Reformer inom hälsosektorn påbörjade i slutet på 80-talet drivna framför allt av Världsbanken (9). Reformerna syftade bl.a. till att stärka den privata sektorn som ansågs ha högre kvalitet och effektivitet. Dock förbjögs ofta att en starkare privat sektor förutsätter en starkare reglering och också implementering av denna reglering (10). Antibiotikaanvändning är ett komplext område som kräver ett systemtänkande där olika typer av beslutsfattare ("policy makers") har en avgörande roll. Det kan dock vara mycket svårt att förstå vilka konsekvenser olika beslut och interventioner medför för utvecklingen av antibiotikaresistens. Balansen mellan tillgång och användning av antibiotika, effekt mot sjukdomar och effekter på resistensutveckling för en enskild patient och på ett samhällsplan är svårt att överblicka för alla, kliniker, beslutsfattare av olika slag, planerare och forskare. Hälsosystemets funktioner inbegriper styrning, finansieringsformer, generering av resurser

inklusive personal och utförande av själva vården där alla delar påverkar användning av antibiotika och därmed resistensutvecklingen (10).

Där den privata sjukvården, inklusive tillgång till privatapotek, vuxit kraftigt har oftast också tillgången till antibiotika ökat kraftigt. Detta innebär också risker i form av onödig eller irrationell användning. Positivt är att den ökade tillgången kan vara en av flera orsaker bakom den minskade barnadödligheten t.ex. i Bangladesh. Denna lättillgänglighet har dock sällan varit kopplad till en samtidig försäkran om att antibiotika används på "rätt sätt". I många låg- och medelinkomstländer har läkemedelsdistributionen nästan helt tagits över av den privata sektorn. Det uppskattas också att upp till 50% av all antibiotika i många länder köps direkt av kunden från apotek eller annat försäljningsställe.

Många låg- och medelinkomstländer har brist på personal inom hälsosektorn och för den personal som finns saknas ofta vidareutbildningsmöjligheter. Dessutom är kvalitetskontrollen av läkemedel ofta undermålig och förfalskning av läkemedel är ett ökande problem (10). Konsumenterna har ofta dålig tillgång till information och har ofta att förlita sig på utbildade läkemedelsförsäljare vid beslut om en eventuell behandling (10).

Syfte

Syftet med denna artikel är att presentera delar av IHCARs (avdelningen för internationell hälsa vid Karolinska Institutet) forskning inom området "förbättrad läkemedelsanvändning

med fokus på antibiotikaanvändning”. Dessutom att beskriva delar av den process som ledde fram till att det internationella nätverket kring antibiotikaanvändning och antibiotikaresistens ”ReAct – Action on antibiotic resistance” skapades. Vidare att presentera ett antal frågor av olika typ inom området antibiotikaanvändning och antibiotikaresistens där mer forskning behövs.

Erfarenheter från 20 års forskning - exempel från IHCAR

Författarna har på ett eller annat sätt arbetat tillsammans i snart 20 år sedan kursen ”Medicines and Society” (11) som anordnades vid IHCAR 1987, där CSL var deltagare och GT en av kursledarna. Som apotekare och barnläkare verksamma i det svenska hälsosystemet påbörjades forskning kring läkemedelsanvändning i detta system, ofta med fokus på antibiotikaanvändning. Perspektivet vidgades till forskning i många andra länder. Det stod tidigt klart att för att möjliggöra minskad resistensutveckling krävs såväl ett systemperspektiv som interdisciplinärt samarbete. Forskningen måste dessutom innehålla en kombination av kvalitativa och kvantitativa studier för att också kunna förstå och förklara t.ex. effekter eller uteblivna effekter av interventioner.

Exempel från avhandlingar och pågående forskningsarbete

Vid IHCAR pågår bl.a. forskning där syftet helt eller delvis varit att kartlägga eller förbättra läkemedelsanvändning i en rad länder. Detta har ofta inneburit fokus på antibiotika-

användning eftersom antibiotika är en central läkemedelsgrupp. I Tabell 1 listas exempel på avhandlingar. I Figur 1 är några avhandlingar avbildade. Avhandlingarna har i många fall genererat nya frågor som plockats upp i senare avhandlingar. I tabell 2 ges exempel på resultat/konklusioner/rekommendationer från avhandlingar som kommit till användning i senare avhandlingar. En genomgång av konklusioner och rekommendationer visar dock att mycket återstår att göra.

Antibiotikaanvändning har i studierna ofta använts som markör på olika typer av brister i hälsosystemet, alltifrån implementering av reglering till otillräcklig fortbildning.

Exempel från Vietnam och Laos

Ett av de stora folkhälsoproblemen är sexuellt överförda sjukdomar (Sexually Transmitted Infections - STI). De har påverkan på såväl reproduktiv hälsa som barnhälsa och har dessutom stor betydelse då de obehandlade kan underlätta HIV smitta (12). Bara i södra och sydöstra Asien beräknas omkring 150 miljoner nya fall av behandlingbara STI uppkomma varje år (13).

I både Laos och Vietnam har interventionsstudier genomförts på systemnivå. En randomiserad interventionsstudie med flera delkomponenter har genomförts i Hanoi. Apotek var interventionsobjekt och stora möjligheter till förbättrat STI omhändertagande sågs, från mycket låga nivåer av behandling i enlighet med gällande behandlingsriktlinjer (14). Efter intervention ökade andelen korrekt behandlade från 3 till 30% i interven-

Tabell 1 Exempel på avhandlingar vid IHCAR relaterade till läkemedelsanvändning fr.a. antibiotikaanvändning

Avhandlingens titel	Författare	År	Studie land
Drug utilization studies in Sri Lanka – Towards an understanding of medicines in society	Göran Tomson	1990	Sri Lanka
Bridging the gap between guidelines and clinical practice	Rolf Wahlström	1997	Sverige
Information and interaction – Influencing drug prescribing in Swedish primary care	Cecilia Stålsby Lundborg	1999	Sverige
Pressing priorities – Consumer drug information in the Vietnamese marketplace	David Finer	1999	Vietnam
Translating foreign ideas into domestic practices. Pharmaceutical policies in Laos and Vietnam	Kristina Jönsson (Lunds Universitet)	2002	Laos och Vietnam
Towards good pharmacy practice in Hanoi – a multi-intervention study in private sector	Nguyen Thi Kim Chuc	2002	Vietnam
The quality of private pharmacy services in a province of Lao PDR: perceptions, practices and regulatory enforcement	Lamphone Syhakhang	2002	Laos
Antibiotic use and resistance in Vietnam	Mattias Larsson	2003	Vietnam
Interventions for improved prescribing and dispensing of medicines in Nepal, Thailand and Vietnam	John Chalker	2003	Nepal, Vietnam, Thailand
Exploring health seeking behaviour of disadvantaged populations in rural Bangladesh	Syed Masud Ahmed	2005	Bangladesh
Case management of childhood fevers in the community - Exploring malaria and pneumonia care in Uganda	Karin Källander	2005	Uganda
Managing childhood malaria in rural Tanzania: Focusing on drug use and resistance	Jaran Eriksen	2006	Tanzania

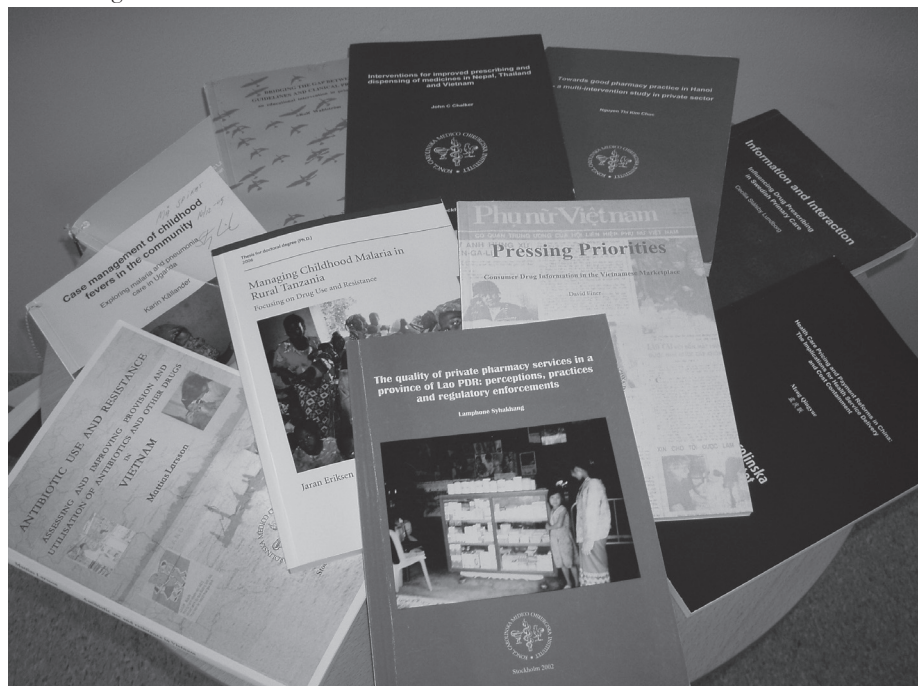
tionsgruppen jämfört med från 4 till 19% i kontrollgruppen ($p < 0.01$) (15).

I ett experiment från Laos visade det sig att såväl apoteksservice (16) som läkemedlens kvalitet, t.ex. för ampicillin och tetracyklin (17), förbättrades efter en intervention som syftade till att förbättra efterlevnaden av regler för läkemedelshantering och dispensering. Kvaliteten på ampicillin

förbättrades dramatiskt mellan åren från 67% undermåliga prover 1997 till endast 9% 1999 (17).

STI eller det vidare begreppet ”reproductive tract infections” är en vanlig orsak till självmedicinering med antibiotika. En hushållsstudie från Laos visar att en majoritet av dem som behandlar sig för en misstänkt infektion gör det efter råd från läke-

Fig 1 Några avhandlingar från IHCAR som behandlar läkemedelsanvändning fr.a. antibiotika-användning



medelsförsäljare. Ofta används icke rekommenderade antibiotika i felaktiga doser och behandlingstider (18), något som kan påskynda resistensutveckling.

Exempel från Uganda

I Uganda finns få läkare och de som finns har dålig tillgång till läkemedelsinformation. En enkätundersökning har genomförts kring tillgänglighet av läkemedelsinformation där mer än hälften av samtliga läkare vid statliga sjukhus deltagit (manus insänt). Winnie Tumwikerize som är doktorand har efter denna inledande studie gått vidare med att samla in information kring biverkningar bland patienter på ett par sjukhus. Hon har också i anslutning till sitt avhandlingsarbete startat en läkemedelsinformations-

central i Kampala.

Studier i Uganda visar hur en ny policy för att få ut malariamedel för febrila barn förbättrar malariabehandlingen. Resultaten visar också att barn med lunginflammation kommer i skymundan och inte får antibiotika i tillräcklig omfattning. Detta är särskilt olyckligt eftersom det är fler barn som dör i lunginflammation än i malaria. Dessutom påvisar studier (19,20) svårigheten med differentialdiagnostik och behovet av användbara diagnostika i perifera delar av hälsosystemet som stöd för en korrekt antibiotikabehandling.

Exempel från Europa

Forskning kring antibiotikaanvändning bedrivs genom IHCAR också i Europa. Vi anser att det är en fördel

Tabell 2 Exempel på resultat/konklusioner/rekommendationer från avhandlingar som kommit till användning i senare avhandling

Konklusion/resultat från avhandling	Till avhandling
Antibiotika och antidiarreläkemedel kan användas som ”tracers” för att monitorera apoteks/läkemedelsförsäljningstillståndens verksamhet (Tomson)	N Viberg i Tanzania och Zimbabwe (pågår)
Läkemedelsintag vanligt innan sjukhusinläggning (Tomson)	W Tumwikirize i Uganda (pågår)
Grupprandomisering är en användbar metod för att studera effekter inom hälsosystemforskning (Tomson)	R Wahlström, C Stålsby Lundborg, E Pettersson i Sverige (pågår)
Det är användbart att inkludera kvalitativa studier innan interventioner (Tomson)	R Wahlström, C Stålsby Lundborg, E Pettersson (pågår)
Audit, användbart (Tomson)	C Stålsby Lundborg
Identifiera problem i förskrivningsstatistik i relation till guidelines (Tomson)	R Wahlström, C Stålsby Lundborg, E Pettersson (pågår)
Att använda teorier och metoder för vuxenlärande kan fungera för att ändra förskrivning (Wahlström).	C Stålsby Lundborg, E Pettersson (pågår)
Metoder för att ge feedback måste utvecklas (Wahlström).	C Stålsby Lundborg, E Pettersson (pågår)
Klinisk bedömningsanalys kan vara användbart i utbildningssyfte för läkare (Wahlström)	C Stålsby Lundborg
Formulering av policies kan fungera väl, medan implementeringen kan vara mycket problematisk (Jönsson)	K Källander, J Eriksen, M Saeed Khan i Pakistan (pågår)
Förskrivning och dispensering av läkemedel mot sexuellt överförda infektioner kan förbättras (Chalker, Chuc)	A Sihavong i Laos, N Viberg, PT Lan i Vietnam, M Saeed Khan (samtliga pågår)
Eftersom konsumenten slutligen bestämmer över läkemedelskonsumtion måste de fokuseras (Chalker)	N Viberg, A Sihavong, PT Lan, M Saeed Khan (samtliga pågår)
Privatsektorn allt viktigare fokus (Chalker)	N Viberg, A Sihavong, PT Lan, M Saeed Khan (samtliga pågår)
Antibiotika används på ett mindre bra sätt på privatapotek (Chuc)	N Viberg (pågår)
Kunskap och praktik bland läkemedelsförsäljare behöver förbättras (Syhakhang)	N Viberg (pågår)

att kombinera forskningen utanför Europas gränser med forskning i Sverige eller Europa. Detta utbyte gäller såväl metoder som instrument och

diskussion kring resultat.

I ett samarbetsprojekt mellan IH-CAR, Strama (den svenska ”Strategigruppen för rationell anti-

biotikaanvändning och minskad antibiotikaresistens”), Apoteket AB, och Sveriges Kommuner och Länningar genomförs en interventionsstudie (21). Syftet är att beskriva och utvärdera behandling av infektioner vid särskilda boenden (säbo) för äldre samt att utveckla och pröva ett utbildningspaket inom området. Totalt 58 säbon från hela Sverige deltar i studien som är en randomiserad studie med för- och eftermätningar. Dessutom har fokusgruppsdiskussioner genomförts med personal vid säbon samt behandlande läkare. Det insamlade materialet analyseras för närvarande.

I 19 europeiska länder har prevalensen av självmedicinering med antibiotika under det senaste året, lagring av antibiotika i hemmet samt demografiska mönster i detta studerats hos totalt 15.500 individer (22). Både genomförd (senaste 12 månaderna) och tänkbar framtida självmedicinering med antibiotika tycks vanligare i Öst- och Sydeuropa, 7-210 respektive 115-449 per 1000 svarande än i Väst- och Nordeuropa 1-14 respektive 73-166 per 1000 svarande. Faktorer som verkade ha samband med ökad självmedicinering var högre utbildning, lägre ålder samt kronisk sjukdom. Främsta källan för antibiotika för självmedicinering var i Östeuropa apotek. I övriga länder var det vanligast att man hade tabletter kvar från tidigare kurer. Ytterligare källor var släkt och vänner. Den vanligaste antibiotikagruppen var penicilliner (54 %) och den främsta orsaken till självmedicinering var halssymtom, följd av urinvägsinfektion och tandvärk (22). För att minska

självmedicineringen med antibiotika måste aktiviteter riktas mot såväl förskrivare, apotekspersonal som allmänheten.

Hur används antibiotika?

Ett instrument för att relativt enkelt studera behandling och användning av diagnostika har utvecklats i samarbete med Strama (23). Instrumentet har använts vid tre studier i Sverige och totalt har data kring omkring 14.000 infektionsepisoder i primärvården samlats in. Det unika med instrumentet är att även infektionsepisoder som inte behandlas med antibiotika dokumenteras för att man skall kunna studera t.ex. vilken betydelse dagens diagnostika tycks ha för förskrivning av antibiotika. Instrumentet har senare anpassats för användning på öppenvårdsmottagningar på indisk landsbygd och där kompletterats med resistensbestämningar. En pilotstudie därifrån utvärderas för närvarande.

Andra exempel

Hur tänker konsumenter och hälsoarbetare kring antibiotikaanvändning och resistens? Detta är en fråga som är eller har varit föremål för studier i flera länder (t.ex. 24). Oftast ses stora variationer i såväl kunskaper som inställning kring antibiotikaanvändning. I Zimbabwe och Tanzania pågår ett projekt (Peercon – Peer influence and consumer rights) med syfte att stärka såväl läkemedelsförsäljares som konsumenters möjligheter att göra så bra val som möjligt i relation till behandling av flera olika infektioner.

IHCAR har också ett stort forskningsprojekt i Bolivia och Peru där

antibiotikaanvändning och resistens studeras på hushållsnivå (ANTRES). Flera projekt pågår också kring STI och antibiotikaanvändning i t.ex. Vietnam och Pakistan. Ett nytt intresseområde är annan användning av

antibiotika än på människa och spridningen av antibiotika i vatten och natur (25).

Några exempel på områden för fortsatt forskning presenteras i tabell 3.

Tabell 3 Exempel på områden där forskning behövs

Frågor	Kommentar
1. Hur vanlig är resistens?	Resolutionen pekar på vikten av att övervaka resistens. Det finns få siffror från låg och medelinkomstländer. Lokala riktlinjer för empirisk terapi behöver tillgång till uppdaterade resistenssiffror för en rad olika bakterier och antibiotika.
2. Hur ser antibiotikaresistensbördan ut, d.v.s. hur stor extra mortalitet ger resistent bakterier jämfört med känsliga, hur förhåller det sig med morbiditet och hur är det med kostnader?	Resistens "göms" i många diagnoser och är därför ofta osynlig.
3. Hur ska man lättare kunna skilja på bakteriella och virala sjukdomar?	Detta är extra viktigt i resurssvaga områden, men observera att det är mycket relevant i alla länder
4. Vilka interventioner är effektiva i olika kontexter när det gäller a. spridning av infektioner b. öka kunskap kring antibiotikaresistens c. Förändra beteenden kring antibiotikaanvändning i syfte att nå lägre resistens?	Hur ser effektiva interventioner speciellt i privatsektorn ut? Att stärka konsumenternas roll är mycket viktigt då det alltid slutligen är konsumenten som fattar beslut om antibiotika ska tas eller inte.
5. Hur ser miljökonsekvenserna ut av använd antibiotika?	Hur mkt antibiotika används utanför människor (till djur och inom jordbruk eller liknande) och vilken betydelse har detta på resistensutveckling hos patogener av betydelse för människa?
6. Koppling HIV epidemi och antibiotikaresistens	Två områden är speciellt relevanta här 1. Förbättrad STI användning leder troligen till minskad HIV spridning. Hur säkerställa en så effektiv STI behandling som möjligt? 2. HIV/AIDS patienter behöver ofta antibiotika p.g.a. nedsatt immunförsvar. Viktigt att de kan få tillgång till effektiva antibiotika till rimlig kostnad.
7. Framtagande och prövningar av nya antibiotika och diagnostika	Mycket relevant för alla länder. Prövningar bör i möjligaste mån också ske fritt från producentintressen så att de vetenskapligt mest relevanta frågorna ställs.

Framväxten av ReAct

En stark oro över den ökande resistens som ses i de flesta länder, var den främsta anledningen till att initiativ togs till att bilda ett globalt nätverk kring antibiotikaanvändning och antibiotikaresistens, ”ReAct – action on antibiotic resistance”, (www.reactgroup.org). Resistens är ett sant globalt problem då varken geografiska, ekonomiska eller legala gränser kan stoppa spridningen av antibiotikaresistens. Att motverka antibiotikaresistens ses därför som en global angelägenhet. Effekten av insatser blir inte begränsade till ett specifikt land eller en specifik grupp utan gynnar alla, kampen mot antibiotikaresistens har därför beskrivits som en global nytthet (global public good) (26).

ReActs vision är att vi globalt ska kunna uppnå möjligheten till en effektiv antibiotikabehandling av människor och djur. Idag finns ett antal hinder för att alla som behöver antibiotikabehandling skall kunna få det samtidigt som antibiotika många gånger används utan att det kanske är nödvändigt.

IHCAR tillsammans med Strama och Dag Hammarskjölds minnesfond (DHF) står som initiativtagare till ReAct. ReAct är placerat vid Uppsala Universitet och har ett internationellt sekretariat med medlemmar från de flesta världsdelar. Liksom i tidigare samarbeten mellan DHF och IHCAR (WHA resolutionen 1986 kring rationell läkemedelsanvändning) startades också här en process som ledde till att Världshälsoförsamlingen 2005 antog en resolution med titeln ”Containing antimicrobial resistance” (27).

Reflektioner

Vid IHCAR finns många fler projekt som rör läkemedelsanvändning inklusive antibiotikaanvändning på olika sätt. I denna artikel har vi dock valt att beröra enbart projekt där någon av oss varit eller är direkt inblandade.

I Sverige är det självklart att antibiotika endast kan köpas efter uppvisande av recept (28). I de flesta länder på jorden är det antagligen inte så. Studien i 19 Europeiska länder visade att antibiotika i många länder är relativt lättillgängliga utan recept (22). Samma sak gäller de flesta länder i Asien och Afrika och skulle inte vara ett så stort problem om det inte var så att all antibiotikaanvändning driver resistensutvecklingen. Detta understryker också den viktiga funktionen apotek och andra privata försäljare har för rationell antibiotikaanvändning och därmed för en så låg resistensutveckling som möjligt.

Opublicerade data från den europeiska studien liksom data från Laos (18) tyder på att förskrivna antibiotika driver självmedicinering, d.v.s. om ett visst antibiotika förskrivs vid vissa symptom används det också i stor utsträckning som självmedicinering när liknande symptom uppträder igen. Samma resultat har framkommit i fokusgruppdiskussioner i olika länder. Ett recept är ingen garanti för en korrekt användning och ett strikt recepttvång kan också ge bieffekter, t.ex. att speciellt fattiga människor får svårare att få tillgång till livsviktiga antibiotika. Samtidigt medför onödig antibiotikaanvändning alltid en risk för biverkningar. Några av dem kan vara

mycket allvarliga, t.ex. Stevens-Johnson syndrom vid behandling med trimetoprim-sulfa. Onödig användning medför också onödiga kostnader vilket är allvarligast för människor med mycket begränsade ekonomiska tillgångar. Förebyggande åtgärder för att minska smittspridning såväl utanför som inom vården bör också alltid vara prioriterade för att motverka spridning av antibiotikaresistens.

Arbetet mot antibiotikaresistens och onödig antibiotikaanvändning kräver ett systemperspektiv och ett samspel mellan forskning och policyarbete. Här är resolutionen (27) ett viktigt verktyg då den pekar på vad som konkret kan göras t.ex. när det gäller övervakning av resistens och antibiotikaanvändning samt genomförande av olika interventioner.

Antibiotika används i hälsosystemet i alla länder vid olika sjukdomar. Det är därför viktigt att arbeta över geografiska, professionella och ämnesmässiga gränser, samt givetvis över forskargrupsgränser, för att allsidigt kunna belysa och förbättra antibiotikaanvändning så att så många som möjligt ska ha tillgång till effektiv antibiotikabehandling när så behövs. Av tidigare och pågående forskning kring antibiotikaanvändning i hälsosystem har vi lärt oss att problemen är stora, men att det också finns möjligheter till förbättring.

Erfarenheterna från arbetet har visat att det ofta finns liknande problem i alla länder även om problemen kan se mycket olika ut i fattiga och rika länder. Vissa problem är också specifika för resurssvaga områden. Vi anser att det är viktigt med ett växelarbete mel-

lan olika kontexter. Ny kunskap från projekt i Sverige kan vara nyttig i t.ex. Vietnam, lika väl som tvärtom. Policyarbete från internationell till nationell till regional och lokal nivå är nödvändigt. Dock är det inte tillräckligt för att förbättra den globala antibiotikaanvändningen (29). Konsumenterna är antagligen nyckeln, men hur ska vi på bästa sätt arbeta med konsumenterna för att de ska nå tillräcklig kunskap för att veta när antibiotika är rätt att använda? Dessutom om inte antibiotika finns tillgängliga där de behövs, t.ex. till barnet med lunginflammation eller till den äldre damen som ska höftopereras, såväl medicinsk (d.v.s. verksamma antibiotika där den sjukdomsframkallande bakterien inte är resistent), geografiskt som ekonomiskt hjälper ingen kunskap i världen.

Referenser

1. WHO global strategy for containment of antimicrobial resistance. Geneva: World Health Organization; 2001.
2. Okeke IN, Laxminarayan R, Bhutta ZA, Duse AG, Jenkins P, O'Brien TF, Pablos-Mendez A, Klugman KP. Antimicrobial resistance in developing countries. Part 1. Recent trends and current status. *Lancet Infect Dis* 2005;5:481-93.
3. World Health Organisation. The World health report 2005. WHO, Geneva;2005.
4. Zaidi AK, Huskins WC, Thaver D, Bhutta ZA, Abbas Z, Goldmann DA. Hospital-acquired neonatal infections in developing countries. *Lancet*. 2005;365:1175-88.
5. Goosens H, Ferech M, van der Stichele R, Elseviers M. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet* 2005; 365: 579-87.
6. Talbot GH, Bradley J, Edwards JE Jr, Gilbert D, Scheld M, Bartlett JG; Antimicrobial Availability Task Force of the Infectious Diseases Society of America. Bad bugs need drugs: an update on the development pipeline from the Antimicrobial Availability Task Force of the Infectious Diseases Society of America. *Clin*

- Infect Dis. 2006 Mar 1;42(5):657-68.
7. Cars O, Nordberg P. Antibiotic resistance –The faceless threat. *Int J Risk Safety in Med* 2005;17:103-10.
 8. Coast J, Smith R. Antimicrobial resistance: cost and containment. *Expert Rev Anti-infect Ther* 2003;1:241-51.
 9. Berman P. Health sector reform: making health development sustainable. In: Berman P (ed). *Health Sector Reform in Developing Countries: Making Health Development Sustainable*. Boston: Harvard University Press; 1995, pp. 13–36.
 10. Nordberg P, Stålsby Lundborg C, Tomson G. Consumers and providers. Could they make better use of antibiotics? *Int J of Risk and Safety in Medicine* 2005;17:117-25.
 11. Sterky G, Tomson G, Sachs L, Henningsson B, Bergman U (eds). *Medicines and Society. A challenge in health development*. Stockholm: Karolinska Institutet; 1988.
 12. Korenromp EL, White RG, Orroth KK, et al. Determinants of the impact of sexually transmitted infection treatment on prevention of HIV infection: A synthesis of evidence from the Mwanza, Rakai, and Masaka intervention trials. *JID* 2005;191(Suppl 1):S168-75.
 13. World Health Organization. *Global prevalence and incidence of selected curable sexually transmitted infections: Overview and estimates*. Geneva: WHO, 2001.
 14. Chalker J, Chuc NT, Falkenberg T, Tomson G. Private pharmacies in Hanoi, Vietnam: a randomized trial of a 2-year multi-component intervention on knowledge and stated practice regarding ARI, STD and antibiotic/steroid requests. *Trop Med Int Health*. 2002;7:803-10.
 15. Chalker J, Chuc NT, Falkenberg T, Do NT, Tomson G. STD management by private pharmacies in Hanoi: practice and knowledge of drug sellers. *Sex Transm Infect*. 2000;76:299-302.
 16. Stenson B, Syhakhang L, Stålsby Lundborg C, Eriksson B, Tomson G. Private pharmacy practice and regulation - a randomised trial in Lao P.D.R. *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 2001;17:579-589.
 17. Syhakhang L, Stålsby Lundborg C, Lindgren B, Tomson G. The quality of drugs in private pharmacies in 1997 and 1999: a repeated study regarding the improvement of quality assurance in Lao PDR *Pharm World Sci* 2004;26:333-38.
 18. Sihavong A, Stålsby Lundborg C, Syhakhang L, Akkhavong K, Tomson G, Wahlström R. Antimicrobial Self-medication for Reproductive Tract Infections in Two Provinces in Lao PDR. *Sex Transm Infect*. 2006;82:182-6.
 19. Kallander K, Nsungwa-Sabiiti J, Peterson S. Symptom overlap for malaria and pneumonia--policy implications for home management strategies. *Acta Trop*. 2004;90:211-4.
 20. Nsungwa-Sabiiti J, Kallander K, Nsabagasani X, Namusisi K, Pariyo G, Johansson A, Tomson G, Peterson S. Local fever illness classifications: implications for home management of malaria strategies. *Trop Med Int Health*. 2004;9:1191-9.
 21. Pettersson E. Swedish Antibiotic Nursing home Trial (SANT) p 52 in STRAMA ten years. STRAMA tio år. (ed Lund K, Melander E, Mölsted S, Odenholt I, Skoog G, Stålsby Lundborg C), Strama, Smittkyddsinstitutet: Stockholm; 2005.
 22. Grigoryan L, Haaijer-Ruskamp FM, Johannes Burgerhof GM, Mechtler R, Deschepper R, Tambic-Andrasevic A, Andrajati R, Monnet DL, Cunney R, Di Matteo A, Edelstein H, Valinteliene R, Alkerwi A, Scicluna EA, Grzesiowski P, Bara AC, Tesar T, Cizman M, Campos J, Stålsby Lundborg C, Birkin J. Self-medication with antibiotics in the general population: a survey in nineteen European Countries. *Emerging Infectious Diseases* 2006;12:452-9.
 23. Stålsby Lundborg C, Olsson E, Mölsted S, and the Swedish Study Group on Antibiotic Use. Antibiotic prescribing in outpatients – a one-week diagnosis–prescribing study in five counties in Sweden. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases* 2002;34:442-8.
 24. Viberg N, Tomson G, Mujinja P, Stålsby Lundborg. The role of pharmacist - Voices from nine African countries. *PWS Pharmacy World & Science* (accepted 2005).
 25. Kummerer K. Drugs in the environment: emission of drugs, diagnostic aids and disinfectants into wastewater by hospitals in relation to other sources--a review. *Chemosphere*. 2001;45:957-69. *Chemosphere* 2002;48:383.
 26. Smith R, Coast J. Antimicrobial drug resistance. In: *Global Public Goods for Health – Health Economic and public health perspective*. Ed. By Smith R, Beaglehole R, Woodward D and Drager N. Oxford: Oxford University Press; 2003.
 27. WHO. Resolution WHA58.27. “Improving the containment of antimicrobial resistance”. Geneva, 2005.
 28. Svensson E, Haaijer-Ruskamp F, Stålsby Lundborg C. Self-medication with antibiotics in a Swedish general population. *Scan J Infect Dis* 2004;36: 450-2.

29. Okeke IN, Klugman KP, Bhutta ZA, Duse AG, Jenkins P, O'Brien TF, Pablos-Mendez A, Laxminarayan R. Antimicrobial resistance in developing countries. Part II: strategies for containment. *Lancet Infect Dis.* 2005;5:568-80.

Summary in English

Health systems research aiming at maintaining access to effective antibiotics and decreased development of resistance – examples from research at IHCAR

Use of medicinal drugs is the most common treatment intervention in the health system. This is especially so in countries with weaker economies where drugs can be responsible for up to 50% of the total health budget. Antibiotics as a group is not only one of the most common groups of drugs but also one of the most obviously lifesaving. A problem that antibiotics share with drugs for treatment of e.g. malaria, HIV/AIDS and tuberculosis is that all use also will increase the development of resistance. Antibiotic resistance is a growing threat against the possibilities to treat many bacterial infections but also against performing many other types of medical procedures such as e.g. various types of operations. The problem of increasing antibacterial resistance is shared between all countries. The division of International Health, IHCAR, Karolinska Institutet has since 20 years been working together with researchers in Asian, African and European countries. The research has included many different projects with the aims to improve the use of medicines often focusing antibiotics with the long-term aim to maintain the effectiveness of antibiotics. The article describes some of the projects where the authors have been involved and also shortly presents parts of the development of "ReAct – action on antibiotic resistance", an international network aiming at maintaining the possibilities of use of antibiotics also in the future.

Key words: Antibiotics, resistance, health systems research, Asia, Africa, Europe