

Forsigtig antibiotikabrug i Norden
Hvordan kan den fremmes?
Fokus er antibiotikas påvirkning af
tarmfloraen

Christine Leitz

Master of Public Health

MPH 2014:43



norden

Nordic School of Public Health
NHV

Forsigtig antibiotikabrug i Norden. Hvordan kan den fremmes?
Fokus er antibiotikas påvirkning af tarmfloraen.

© Nordic School of Public Health NHV
ISSN 1104-5701
ISBN 978-91-982282-8-1



Master of Public Health

– Examensarbete –

Examensarbetets titel och undertitel Forsigtig antibiotikabrug i Norden. Hvordan kan den fremmes? Fokus er antibiotikas påvirkning af tarmfloraen.				
Författare Christine Leitz				
Författarens befattning och adress Afdelingslæge, Mikrobiologisk Afdeling Midt-Vest, Regionshospitalet Viborg, Skive Heibergs Allé 4, DK- 8800 Viborg, Danmark				
Datum då examensarbetet godkändes 09.12.2014			Handledare NHV/Extern Mads Hermansen, professor, dr.pæd.	
Antal sidor 53	Språk – examensarbete dansk	Språk – sammanfattning dansk-engelsk	ISSN-nummer 1104-5701	ISBN-nummer 978-91-982282-8-1

BAGGRUND: Antibiotikaresistens udgør en trussel mod folkesundheden. Antibiotikabrug er hoveddrivekræften bag resistensudviklingen. Restriktiv antibiotikabrug i overensstemmelse med de gældende retningslinjer er derfor nødvendig. Tarmfloraen påvirkes af antibiotika og har betydning for helbredet. Den salutogene teori er et veletableret koncept indenfor Public Health. Oplevelse af sammenhæng (OAS) udgør et centralt koncept indenfor den salutogene teori, afspejler en persons syn på livet og kapacitet til at respondere på stressfyldte situationer og indeholder komponenterne begribelighed, håndterbarhed og meningsfuldhed. OAS udgør et værdifuldt værktøj ved problemstillinger, hvor målet er ”compliant” adfærd. Det kunne tænkes, at hvis befolkningen og lægerne manglede OAS ved restriktiv antibiotikabrug, kunne dette bidrage til at deres compliance til retningslinjerne, der anbefaler forsigtig antibiotikabrug ikke var optimal. **FORMÅL:** At formulere forslag til, hvordan forsigtig antibiotikabrug kunne fremmes ved at optimere OAS. Baggrunden er litteratur, der belyser (i) befolkningens og lægernes holdninger overfor antibiotika og antibiotikaresistens i Norden og (ii) antibiotikas påvirkning af tarmfloraen og mulige helbredsmæssige konsekvenser. Det undersøges om der er grund til at ændre holdning overfor antibiotika, hvilke faktorer der fremmer og hæmmer forsigtig antibiotikabrug og hvordan OAS kunne optimeres. **METODE:** Litteraturstudie efter struktureret litteratursøgning i PubMed og PsychINFO. **RESULTATER:** Antibiotika betragtes som noget beskyttende. Det kan ikke udelukkes, at antibiotika ved at påvirke tarmfloraen, kan have negative konsekvenser for helbredet. Viden, vaner og kommunikation har betydning for hvordan antibiotika bruges og hvorvidt forsigtig antibiotikabrug opleves begribelig og håndterbar. Læger kan ved ordination af antibiotika opleve en konflikt mellem patienten, der skal behandles bedst muligt og samfundet, hvor tiltagende antibiotikaresistens skal begrænses. Dette kan være én grund til at forsigtig antibiotikabrug ikke opleves meningsfuld. **KONKLUSION:** Forsigtig antibiotikabrug kunne fremmes ved at fremme velfungerende kommunikation og ved at bruge antibiotikas påvirkning af tarmfloraen og mulige helbredsmæssige konsekvenser som motivation. Hensigtsmæssige vaner i sammenhæng med antibiotikabrug skal støttes og uhensigtsmæssige vaner omlægges. Her kunne læger følges af en mikrobiolog for en dag.

Nyckelord: antibiotika , tarmflora , microbiota , oplevelse af sammenhæng , compliance



Master of Public Health

– Thesis –

Title and subtitle of the thesis Antibiotics and intestinal flora: improving the prudent antibiotic use in Scandinavia				
Author Christine Leitz				
Author's position and address Medical doctor, Department of Microbiology, Regionshospitalet Viborg, Skive Heibergs Allé 4, 8800 Viborg, Denmark				
Date of approval 09.12.2014			Supervisor NHV/External Mads Hermansen, professor, dr.pæd.	
No. of pages 53	Language – thesis Danish	Language – abstract Danish/ English	ISSN-no 1104-5701	ISBN-no 978-91-982282-8-1

BACKGROUND: Drug resistance resulting from the overuse of antibiotics poses a threat to public health. Consequently, antibiotics must be used more cautiously. Intestinal flora is important to health and antibiotics can disrupt intestinal flora. Salutogenic theory is a well-established concept in public health. Sense of coherence (SOC), which is a key concept in salutogenic theory, reflects a person's life view and capacity to respond to stressful situations, includes three components: comprehensibility, manageability and meaningfulness. SOC is a valuable tool for problems that target "compliant" behavior. Lack of SOC in both physicians and the general public may contribute to poor compliance to current guidelines that recommend restricting the use of antibiotics. **AIM:** The study aimed to formulate proposals for promoting the prudent use of antibiotics by optimizing SOC based on literature that illustrates (i) the attitudes of the general public and doctors regarding antibiotics and antibiotic resistance in Scandinavia and (ii) the influence and possible health consequences of antibiotics on intestinal flora. It is discussed whether there are reasons for looking at antibiotics in a different way, which factors that facilitate or hinder prudent antibiotic use and how SOC could be optimized. **METHODS:** A literature study after a structured search of the PubMed and Psych INFO databases. **RESULTS:** Although antibiotics are generally considered protective, their effect on intestinal flora may have adverse health consequences. Knowledge, habits and communication affect how antibiotics are used and whether prudent antibiotic use is experienced comprehensible and manageable. Doctors may experience conflict when prescribing antibiotics between treating the patient in the best possible manner and the need to limit such treatment to protect the community from increased resistance to antibiotics. Doctors' wish to guarantee that their patients receive the best possible treatment might be one reason why they do not adhere to guidelines that recommend more restrictive use of antibiotics. Doctors do not consider the cautious use of antibiotics as meaningful.

CONCLUSION: Careful antibiotic use could be promoted by using the influence of antibiotics on intestinal flora as motivational strategy; promoting effective communication and supporting appropriate and unlearn undesirable habits related to antibiotic use. A possible approach would be teaming physicians with a microbiologist for a day.

Key words: antibiotics , gut flora , microbiota , sense of coherence , compliance

INDHOLD

1. Introduktion.....	5
1.1. Antibiotika og antibiotikaresistens	5
1.2. Tarmflora	6
1.2.1. Barriereeffekten	6
1.2.2. Tarmfloraen tidligt i livet	7
1.3. Salutogenese	7
1.3.1. Oplevelse af sammenhæng (OAS).....	8
1.3.2. Generelle modstandsressourcer	8
1.4. Compliance	8
1.5. Compliance og OAS	8
2. Formål.....	9
3. Metode.....	9
4. Resultater	11
4.1. Holdningen overfor antibiotika og antibiotikaresistens.....	11
4.1.1. Befolkningen.....	11
4.1.2. Lægerne	15
4.2. Antibiotikas påvirkning af tarmfloraen og mulige helbredsmæssige konsekvenser	19
4.2.1. Antibiotikas påvirkning af tarmfloraen og tarmfloraens evne til ”resilience”	19
4.2.2. Barriereeffekt	21
4.2.2.1. <i>Vancomycin-resistente Enterokokker (VRE)</i>	21
4.2.2.2. <i>Clostridium difficile</i>	22
4.2.2.3. <i>Salmonella enterica serovar Thyphimurium</i>	24
4.2.3. Antibiotika tidligt i livet og mulige helbredsmæssige konsekvenser.....	26
4.2.3.1. Antibiotika tidligt i livet	26
4.2.3.2. Antibiotika tidligt i livet og udvikling af allergi, astma og overvægt.....	28
4.2.4. Antibiotika senere i livet og overvægt	31
4.2.5. Tarmflora og centralnervesystemet.....	32
5. Diskussion.....	32
6. Konklusion.....	42
7. Anbefalinger	43
8. Referencer.....	47

1. INTRODUKTION

1.1. Antibiotika og antibiotikaresistens

Antibiotika har siden deres opdagelse tjent samfundet godt ved at spare utallige liv. Også vor moderne medicin med fx kemoterapi og store operationer ville ikke være mulig uden antibiotika.

Antibiotika hører i dag til de hyppigst brugte lægemidler i hele verden (Col og O'Connor 1987).

En uundgåelig konsekvens af antibiotikabrug er antibiotikaresistens. Ved brug af antibiotika vil bakterier, som er følsomme herfor, dø mens resistente bakterier trives. Dermed selekteres for resistente bakterier med risiko for spredning af disse.

Den tiltagende antibiotikaresistens har ikke været et stort problem længe, da der fortløbende blev udviklet nye, mere potente antibiotika.

Dette har ændret sig igennem de sidste 20 år, hvor der kun er kommet meget få nye antibiotika på markedet. Også i nærmeste fremtid forventes kun få nye antibiotika at blive tilgængelige (SST 2012) (Freire-Moran et al 2011).

Visse patogene bakterier er nu så resistente, at de infektioner, de giver anledning til, kun vanskeligt kan behandles med de tilgængelige antibiotika (SST 2012); og ifølge Centers for Disease Control (CDC) står vi med fremkomsten af Carbapenemresistente *Enterobacteriaceae*, hvor vi ikke længere har antibiotika til rådighed, vi kan behandle disse med ved indgangen til en "post-antibiotisk æra" (CDC 2013).

Det antages, at der i Europa dør omkring 25.000 mennesker om året som følge af infektion med resistente bakterier (ECDC/EMA 2009).

WHO har klassificeret antibiotikaresistens som en af de store aktuelle trusler mod sundheden og har defineret nogle antibiotika til at være "kritisk vigtige". Dette er tilfældet, hvis stoffet er det eneste eller et af få stoffer til at behandle alvorlige infektioner hos mennesker med (WHO 2009).

Danmark og de øvrige nordiske lande tilhører de lande, hvor forekomsten af resistente bakterier er relativt lav. Men antibiotikaresistens er et globalt problem (Okeke og Edelman 2001). Mikroorganismer holder sig ikke til landegrænser og spredes let i den moderne globale verden (Kumarasamy et al 2010).

Det er brug af antibiotika, der er hoveddrivkraften bag resistensudviklingen. Danmark og de øvrige nordiske lande tilhører de lande, der bruger mindst antibiotika. Dog steg forbruget i Danmark fra 2003 til 2012 med 23 % (DANMAP 2012). Størstedelen af alle antibiotika, der udskrives til mennesker, bliver i Danmark udskrevet i primærsektoren. I 2012 har det været 90 % (DANMAP 2012).

I 2012 udgav den danske Sundhedsstyrelse et nyt sæt af guidelines til ordination af antibiotika. I ”Vejledningen om ordination af antibiotika 2012” kan læses, at ”udviklingen maner til, at der udvises større forsigtighed vedrørende brug af antibiotika, at indikationer for, hvornår der bruges antibiotika, skærpes og at der anvendes præparater, der sjældnere giver anledning til resistensudvikling.”

”Formålet med vejledningen er at ændre ordinationsmønstret af antibiotika i en mere rationel retning - herunder sikre en reduktion af unødvendig brug - med henblik på at forebygge udvikling af antibiotikaresistens” (SST 2012). Ifølge vejledningen vil ”dette nok for mange læger og også for befolkningen kræve et holdningsskifte, hvilket imidlertid er nødvendigt, hvis vi fortsat skal kunne behandle patienter med alvorlige infektioner” (SST 2012).

1.2. Tarmflora

Den intestinale mikrobiota eller tarmfloraen betegner mikroorganismene, der koloniserer tarmen. Hvor mange mikroorganismer og hvor mange forskellige mikroorganismer der findes varierer langs tarmen. Antallet for begge er højest i tyktarmen.

De fleste mikroorganismer i tarmen er bakterier, desuden findes virus og svampe. Tarmfloraen udgør et komplekst økosystem med over 1000 forskellige bakterielle species. I tyktarmen findes 10^{14} til 10^{15} bakterielle celler, som svarer til 10 til 100 gange så mange som menneskets egne celler. Antallet af gener svarende til tarmfloraen er 150 gange så højt som menneskets egne gener. De allerfleste bakterier i tarmen tilhører *Bacteroides* og *Firmicutes*, som udgør tilsammen over 90 %.

Selvom der findes forskelle mellem de enkelte individer, hvad sammensætningen af tarmfloraen angår, så tyder det på, at der eksisterer et såkaldt ”kerne mikrobiom” fælles for alle individer.

Tarmfloraen yder værten værdifulde tjenester. Samtidig er der holdepunkter for, at tarmfloraen kan spille en rolle ved patogenesen af forskellige sygdomme. Tarmfloraen kan påvirkes af forskellige faktorer, blandt andet antibiotika.

1.2.1. Barriereeffekten

En af de tjenester, en intakt tarmflora yder værten, er beskyttelse mod kolonisation med yderligere mikroorganismer, en funktion der kaldes ”barriereeffekt” eller ”colonization resistance”.

Resistente mikroorganismer kan i et mindre antal være en del af den normale tarmflora. Behandling med antibiotika kan svække ”barriereeffekten” ved at ændre sammensætningen af tarmfloraen. Dette giver risiko for, at de få forekommende resistente mikroorganismer får mulighed til at formere sig i tarmen og overvokse resten af tarmfloraen. En svækket ”barriereeffekt” kan også være årsag til, at udefrakommende resistente mikroorganismer får lov til at kolonisere tarmen og dermed være årsag til infektion hos værten eller spredning til omgivelserne.

Eksempler for antibiotikaresistente bakterier, der kan være årsag til kliniske problemer efter behandling med antibiotika, er *vancomycin resistente Enterokker*, *Clostridium difficile* eller resistente *Enterobacteriaceae*.

1.2.2. Tarmfloraen tidligt i livet

Barnets tarm anses for at være steril indtil fødslen. Under fødslen og umiddelbart efter starter kolonisationen med forskellige mikroorganismer.

Som en af de første afgørende faktorer for sammensætningen af tarmfloraen anses måden at blive født på. Hos børn, der fødes vaginalt, er det især mikroorganismer tilhørende moderens vaginal- og tarmflora, barnet eksponeres for, mens det hos børn, der bliver født ved kejsersnit, især er mikroorganismer fra huden (Bezirtzoglou 1997) (Gronlund et al 1999).

Den første uge efter fødslen anses for at være den mest dynamiske fase i etableringen af tarmfloraen. I denne periode er der mange mikroorganismer, der kun forbigående koloniserer tarmen. Dette stadie anses for at være særligt kritisk.

Også perioden derefter er karakteriseret af store ændringer, hvad sammensætningen af tarmfloraen angår, før sammensætningen i ca. to års alderen stabiliserer sig og ligner den hos voksne.

Tarmen hos nyfødte indeholder ilt, hvorfor tarmen først koloniseres med bakterier, der tåler ilt. Når disse med tiden har brugt ilten op, kan bakterier, der ikke tåler ilt, også kolonisere tarmen. (Bezirtzoglou 1997). Selvom der findes forskelle fra individ til individ, hvad denne kolonisationsproces tidlig i livet angår, så findes et overordnet skift fra en aerob til den anaerobe flora, den så kaldte "bifidus-flora".

Bifidobakterier og lactobacilli anses for at være de vigtigste sundhedsfremmende bakterier for værten, mens fx Clostridier og *Enterobacteriaceae* anses for at være potentielt patogene (Rastal 2004).

De fleste mikroorganismer tilhørende tarmfloraen kan ikke dyrkes ved konventionelle dyrkningsmetoder. Stort fremskridt i udvikling og brug af dyrkningsuafhængige teknikker muliggør dog en begyndende forståelse af tarmfloraens fundamentale betydning for helbredet og antibiotikas potentiale til at påvirke tarmfloraen. Disse sammenhænge kunne motivere til forsigtig antibiotikabrug.

1.3. Salutogenese

Den salutogene teori (saluto = sundhed, genese = oprindelse) blev udviklet af Aaron Antonowsky. Helse beskrives i denne teori som position på et kontinuum mellem "total helse" og "total uhelse". Der ses på menneskets totale historie med fokus på ressourcer. Målet er bevægelse i retning af helse. Teorien kan anvendes på individ, gruppe- og samfundsniveau. Den salutogene teori er et veletableret koncept indenfor "Public Health" og "Health Promotion".

1.3.1. Oplevelse af sammenhæng (OAS)

OAS udgør et centralt koncept indenfor den salutogene teori, som afspejler en persons syn på livet og kapacitet til at respondere på stressfyldte situationer. OAS betragtes som et universelt koncept uafhængig af køn, etnisk oprindelse, social status eller kultur. OAS indeholder komponenterne **begribelighed**, **håndterbarhed** og **meningsfuldhed**.

Antonowsky definerer OAS som: ”En global indstilling, der udtrykker den udstrækning, i hvilken man har en gennemgående, blivende, men også dynamisk følelse af tillid til, at de stimuli, der kommer fra ens indre og ydre miljø, er strukturerede, forudsigelige og forståelige (begribelighed), der står tilstrækkelige ressourcer til rådighed for én til at klare de krav, disse stimuli stiller (håndterbarhed), og disse krav er udfordringer, der er værd at engagere sig i (meningsfuldhed) (Antonowsky 2009).

Ifølge Antonowsky er meningsfuldhed følelses- og motivationskomponenten og den vigtigste komponent af de tre. Høj oplevelse af mening bidrager til, at situationen lettere opleves som begribelig og håndterbar.

1.3.2. Generelle modstandsressourcer

Generelle modstandsressourcer defineres som enhver karakteristik af en person, gruppen eller omgivelsen, som kan fremme effektiv mestring af spænding (Antonowsky, 2009).

1.4. Compliance

Compliance betegner graden af, hvorvidt en persons adfærd med henblik på indtagelse af medicin, følge en diæt og/eller gennemføre livsstilsændringer stemmer overens med rekommandationer aftalt med en sundhedsfaglig person eller ej. (Burkhart og Sabate 2003).

1.5. Compliance og OAS

Der er studier, der peger på en positiv sammenhæng mellem OAS og compliance (Nabi et al 2008) (Corless et al 2012) (Cohen og Kanter 2004) (Sanden-Eriksen 1999).

Nabi et al kom frem til, at OAS kunne afspejle grundlæggende faktorer, der ligger til grund for en ”compliant” adfærd, og giver udtryk for, at OAS med dens tre komponenter begribelighed, håndterbarhed og meningsfuldhed kunne være et værdifuldt værktøj ved problemstillinger, hvor målet er en ”compliant adfærd” (Nabi et al 2008).

Det kunne tænkes, at hvis befolkningen og lægerne manglede OAS i sammenhæng med restriktiv antibiotikabrug, kunne dette bidrage til at befolkningens og lægernes compliance til forsigtig antibiotikabrug ikke var optimal.

2. FORMÅL

Formålet med opgaven er at formulere forslag til, hvordan forsigtig brug af antibiotika kan fremmes (ved at optimere OAS i sammenhæng med antibiotikabrug). Udgangspunktet er udvalgte artikler, der belyser befolkningens og lægernes holdning overfor antibiotika og antibiotikaresistens i de nordiske lande, og udvalgte artikler, der belyser antibiotikas påvirkning af tarmfloraen og mulige helbredsmæssige konsekvenser.

Forskningsspørgsmål:

Udgående fra de udvalgte artikler:

1. Hvordan betragter befolkningen og lægerne antibiotika?
2. Er der grund til at betragte antibiotika på en anden måde?
3. Hvad bidrager til, at befolkningen og lægerne bruger antibiotika, som de gør?
4. Hvad fremmer og hvad hæmmer, at befolkningen og lægerne bruger antibiotika forsigtigt?
5. Hvad fremmer og hvad hæmmer, at befolkningen og lægerne oplever forsigtig antibiotikabrug begribelig, håndterbar og meningsfuld?

Derefter gives et forslag til:

6. Hvordan forsigtig brug af antibiotika kan fremmes.

3. METODE

Der blev søgt litteratur, der belyser befolkningens og lægernes holdning overfor antibiotika og antibiotikaresistens i de nordiske lande i databaserne PubMed og PsychINFO.

Udvalgte artikler diskuteres derefter med fokus på OAS og dens komponenter begribelighed, håndterbarhed og meningsfuldhed, med speciel vægt på komponenten meningsfuldhed, da det ifølge Antonowsky er motivationskomponenten.

Databaserne blev valgt, fordi PubMed indeholder international biomedicinsk og PsychINFO international psykologisk litteratur.

(((((((((antibiotic) AND guideline*)) OR antibiotic guidelines) OR ((prescri*) AND antibiotic*)) OR (("Anti-Bacterial Agents"[Mesh]) AND "Prescriptions"[Mesh])) OR antibiotic prescription)) AND (((((((ethics) OR compliance) OR desir*) OR expectation*) OR belief) OR knowledge) OR attitudes))) AND (((((((Iceland) OR Finland) OR Norway) OR Sweden) OR Denmark) OR Scandinavia) OR Europe) AND (dan[la] OR eng[la] OR ger[la] OR fre[la] OR nor[la] OR swe[la])

Der blev fundet i alt 735 titler (den 05.06.2014)

I tilfælde hvor titlen tydede på, at artiklen kunne være relevant i forhold til formålet, blev abstrakt og hvor denne virkede relevant, hele artiklen set igennem. Desuden blev der i udvalgte tilfælde set på ”relaterede artikler” og referencelister.

Inklusionskriterier var relevans i forhold til formålet.

Eksklusionskriterier var sprog andet end engelsk, dansk, norsk, svensk, tysk og fransk og andet end originalartikel.

Der blev udvalgt 10 artikler, der beskrives nærmere i afsnittet resultater.

I PsychINFO blev søgt med følgende søgeord:

((antibiotics OR "antibiotic" OR "antibacterial agent") AND (attitudes OR expectations OR desire OR compliance OR ethics OR "attitude" OR "knowledge OR "belief" OR "expectation" OR "desir" OR "ethic")) AND (Scandinavia OR Denmark OR Sweden OR Norway OR Finland OR Iceland)

Der blev den 13.06.2014 fundet 252 titler. Heraf blev der ikke udvalgt yderligere.

Desuden blev der søgt litteratur, der belyser antibiotikas påvirkning af tarmfloraen og eventuelle helbredsmæssige konsekvenser, i databasen PubMed.

PubMed blev valgt, da emnet er et biomedicinsk emne, og databasen indeholder internationalt biomedicinsk litteratur. Sidste søgning blev gennemført den 29.08.2014.

Med henblik på de helbredsmæssige konsekvenser vælges at fokusere på "barriere-effekt", børn, allergier, overvægt og centralnervesystemet med stress, angst og depression, da mængden af litteratur ellers ville have været for stort. Disse fokus-områder blev valgt, da eventuelle konsekvenser ville involvere store dele af befolkningen. Søgeordene blev valgt på baggrund af egnede MESH-termer, og hvad der kunne ses blev brugt i litteraturen som søgeord.

Der blev først søgt på litteratur, der belyser sammenhænge mellem antibiotika og tarmfloraen ved hjælp af følgende søgeord:

(((((antibiotic) OR antibiotic*) OR Anti-Bacterial Agents"[Mesh])) AND ("Microbiota"[Mesh]) OR (gut microbiota OR gut flora OR intestinal microbiota OR microbiome)). Der blev fundet 15836 titler.

For at belyse eventuelle helbredsmæssige konsekvenser af antibiotikas påvirkning af tarmfloraen blev disse 15836 titler kombineret med følgende søgeord:

Search (((((((("obesity"[MeSH Terms] OR obesity[Text Word])) OR stress[All Fields]) OR ("anxiety"[MeSH Terms] OR anxiety[Text Word])) OR ("central nervous system"[MeSH Terms] OR Central nervous system[Text Word])) OR ("child"[MeSH Terms] OR child[Text Word] OR child* OR neonat*)) OR ("hypersensitivity"[MeSH Terms] OR "allergy and immunology"[MeSH Terms] OR allergy[Text Word])) OR colonization resistance) OR barrier effect) OR ("Depression"[Mesh] OR "Depressive Disorder, Major"[Mesh] OR "Major Depressive Disorder 1"[Supplementary Concept] OR "Major Depressive Disorder 2"[Supplementary Concept]) (4357554 titler).

Resultatet var 3349 titler, som blev set i gennem.

I tilfælde hvor titlen tydede på, at artiklen kunne være relevant i forhold til formålet, blev abstrakt og hvor denne virkede relevant, hele artiklen set igennem. Desuden blev der i udvalgte tilfælde set på "relaterede artikler" og referencelister.

Inklusionskriterier var relevans i forhold til formålet.

De artikler, der blev valgt, blev valgt, fordi de ansås for at være relevant i forhold til emnet. Der blev ikke fundet ret mange flere end de 21 udvalgte artikler, der vurderedes relevante i forhold til emnet.

Hvis der var flere artikler, der belyste samme emne, blev der prioriteret nyere artikler og taget hensyn til studiedesign med prioritering af større studiepopulationer og kontrollerede studier. Der blev taget både humane studier og dyrestudier med.

Eksklusionskriterier var kun sprog andet end engelsk, dansk, norsk, svensk, tysk og fransk og andet end originalartikler.

Der blev udvalgt 21 artikler, der beskrives nærmere i afsnittet resultater, andre udvalgte artikler indgår i diskussionen.

4. RESULTATER

4.1. Holdningen overfor antibiotika og antibiotikaresistens

Det ser ud til, at litteraturen, der belyser befolkningens og lægernes holdning overfor antibiotika og antibiotikaresistens i de nordiske lande, er sparsom. Der blev udvalgt ti artikler. Det drejer sig om otte studier fra de nordiske lande, et engelsk og et finsk/hollandsk studie. De sidste to blev taget med, da forholdene, hvad antibiotikabrug og antibiotikaresistens angår, anses for at være sammenlignelige med forholdene i de nordiske lande. Syv af de ti studier er kvantitative og tre kvalitative. Studierne er fra årene 1997 til 2013; fire belyser befolkningens, deraf tre forældrenes holdning, seks belyser lægernes holdning.

4.1.1. Befolkningen

- I et norsk studie (**Soma et al 2005**) undersøgte Soma et al patienternes forventninger til ordination af antibiotika ved symptomer på luftvejsinfektion, hvorvidt patienternes forventninger påvirkede lægernes behandlingsstrategi og i hvilken grad, der var overensstemmelse mellem patienternes forventninger og lægernes opfattelse af disse. Desuden kiggede man på, om der var forskel mellem nordiske og ikke-nordiske patienter. I studiet indgik i alt 180 patienter med symptomer på luftvejsinfektion, alle set i lægevagten i Oslo fra december 2003 til marts 2004. Desuden indgik de læger på lægevagten, der behandlede patienterne.

Patienterne blev delt op i nordiske og ikke-nordiske ($n = 55$) patienter og blev i et spørgeskema blandt andet spurgt om deres forventninger til at få antibiotika, hvorfor de ønskede eller ikke ønskede antibiotika og til deres viden om luftvejsinfektioner og antibiotika. Også lægerne skulle udfylde et spørgeskema med spørgsmål om, hvorvidt de troede, at den enkelte patient forventede ordination af antibiotika, om det, de som læge troede, patienten forventede, havde indflydelse på deres behandlingsstrategi, og om der var andre årsager til, at de som læge valgte den behandlingsstrategi, de gjorde.

Soma et al fandt, at kun 38 % af patienterne havde en forventning om at få antibiotika, og der var ikke forskel mellem nordiske og ikke-nordiske patienter, hvad dette angår.

Ifølge Soma et al er tallet lavere end tal fundet i tilsvarende andre studier, og ifølge Soma et al kunne det lavere tal skyldes, at Oslo lægevagten var kendt for sin restriktive antibiotikapolitik, som kunne have medført, at patienterne havde skruet deres forventninger med henblik på at få antibiotika ned.

De patienter, der ønskede antibiotika, angav hyppigst grunde som et ønske om at blive hurtigere rask (72 % nordiske, 78 % ikke nordiske), ikke at ønske fravær fra skole eller arbejde (50 % nordiske, 61 % ikke nordiske) og det, at de tidligere havde fået antibiotika ved lignende symptomer (46 % nordiske, 39 % ikke nordiske).

Tanken om antibiotikaresistens angav 51 % af de nordiske og 36 % af de ikke nordiske patienter som begrundelse for ikke at ønske antibiotika ($n = 37 + 11$), hvor andre grunde var ikke at kunne lide at tage medicin generelt (35 % nordiske, 36 % ikke nordiske) og manglende tro på virkningen (35 % nordiske, 0 % ikke nordiske).

Over en tredjedel (36 %) af patienterne besvarede spørgsmålet, om de forventede ordination af antibiotika, med ”ved ikke”, hvilket ifølge Soma et al tyder på, at de ikke forud havde taget stilling til, om de ville have antibiotika eller ej men lod lægen afgøre dette.

En alder på over 30 og at føle sig mere syg fandtes relateret til et øget ønske om at få ordineret antibiotika, hvor ifølge Soma et al en forklaring kunne være, at folk var mere tilbageholdende med at give medicin til deres børn, end til at tage det selv.

Med henblik på i hvilken grad lægerne opfattede patienternes forventninger om at få udskrevet antibiotika korrekt, fandt Soma et al en ret dårlig overensstemmelse.

I de tilfælde, hvor patienterne havde en forventning om at få antibiotika, var det kun i 41 % af tilfældene, at lægen opfattede patientens forventning korrekt, mens opfattelsen var korrekt i 69 % af tilfældene, hvor patienten ikke ønskede antibiotika.

Desuden fandtes, at når lægen troede, at patienten ønskede antibiotika, var det i 56 % af tilfældene, at patienten fik en recept. Når lægen var usikker på eller ikke troede, at patienten ønskede antibiotika, var det kun i 23 % af tilfældene. Ifølge forfatterne kunne et muligt bidrag til den dårlige overensstemmelse være, at de læger, der så patienterne, var tilfældige læger på lægevagten i Oslo, og at det eventuelt ville have været lettere for patienternes faste læger at opfatte patientens forventninger mere korrekt.

Et andet fund var en begrænset viden om luftvejsinfektioner og antibiotika, hvor patienterne besvarede næsten halvdelen af spørgsmålene med ”ved ikke”.

I de næste tre artikler var det forældrenes holdninger, der var i fokus:

- I et norsk studie (**Nordlie og Andersen 2004**) fik forældrene til børn i 22 tilfældigt udvalgte børnehaver i Oslo og Akershus udleveret et spørgeskema via børnehaverne, hvori de blev spurgt om infektioner, brug af antibiotika hos eget barn, syn på antibiotika og forholdet til læge, når barnet var sygt.

Der var i alt forældre til 563 børn, som svarede. Ni ud af ti af respondenterne var kvinder, 11 % med indvandrerbaggrund, 58 % med videregående uddannelse og gennemsnitsalderen var 35 år.

To ud af tre børn havde fået antibiotika indenfor det sidste år, og knap fire ud af fem børn havde fået antibiotika i løbet af deres liv med gennemsnitlig 3,9 behandlinger per barn.

Fire ud af fem forældre havde kontaktet lægen en eller flere gange indenfor det sidste år på grund af tegn på infektion hos barnet med gennemsnitlig 3,4 konsultationer per barn.

I ca. halvdelen af tilfældene (52 %) var det lægevagten eller en tilfældig læge, der blev kontaktet.

Syv ud af ti af forældrene angav, at de havde ret stor eller stor tillid til lægernes beslutninger. Tilliden var generelt større til egen læge end til en tilfældig læge.

Tre ud af ti forældre angav, at de havde skiftet læge, fordi de havde været utilfredse med behandlingen. De forældre, der var utilfredse og skiftede læge, ønskede i mindre grad antibiotika.

Det forældrene var mindst tilfredse med ved konsultationerne, var opfølgning og kontrol af barnet, information om antibiotika og tiden, der var til rådighed ved konsultationen. Forældre, der mente, at lægen brugte for lidt tid, viste tendens til et højere antibiotikaforbrug.

Hvad ordination af antibiotika angår, så mente næsten halvdelen af forældrene, at lægerne ordinerede antibiotika ved grænsen til for ofte eller for ofte. Derimod var der kun 5 % af forældrene, der mente, at lægerne ordinerede for få antibiotika.

Blandt de forældre, der havde stor tillid til lægernes afgørelser, troede 41 %, at lægerne ordinerede for meget antibiotika i modsætning til dem, der i mindre grad havde tillid til lægernes afgørelser, hvor 75 % af forældrene mente, at lægerne ordinerede for meget antibiotika.

Ifølge forfatterne kunne det, at halvdelen af forældrene mente, at lægerne udskrev for meget antibiotika, tyde på dårlig kommunikation mellem forældrene og lægerne. En grund hertil kunne være tidspres fra lægernes side, som forhindrede, at forældrene stillede de spørgsmål, de havde, eller gav udtryk for de bekymringer, de havde. Som andre grunde blev der forslået, at forældrene forventede, at lægen kendte deres ønsker og behov uden at disse udtryktes eksplicit.

Ifølge forfatterne kunne tidspres også være årsag til, at der udleveres en recept på et antibiotikum, da dette tager mindre tid end at forklare, hvorfor der ikke opstartes antibiotika. På længere sigt kunne denne strategi ifølge Nordlie og Andersen dog resultere i øget arbejdspress for lægen, da forældrene fra tidligere lægebesøg bliver vænnet til, at barnet behandles med antibiotika, og derfor ved samme symptomer vil opsøge læge, da de går ud fra, at antibiotika er påkrævet.

Nordlie og Andersen anfører desuden, at det at ordinere antibiotika, selvom det måske ikke var nødvendigt, kunne have en symbolsk effekt, hvor der bliver gjort noget for patienten, og lidelsen bliver taget alvorligt, men hvor det drejede sig om en forkert forstået måde at opretholde et godt forhold til patienten på, som bidrog til et unødvendigt højt antibiotikaforbrug.

Ifølge Nordlie og Andersen tyder deres fund på, at forældrenes motiver for at søge læge, når barnet var sygt, primært var behov for information og vejledning i forhold til barnets sygdom, ikke nødvendigvis at få behandling. Det at blive lyttet til, blive taget alvorligt og få information og råd, som gør forældrene i stand til bedre at varetage det syge barn, ser ifølge forfatterne ud til at være afgørende.

Også i det næste studie kommer vigtigheden af god rådgivning og information frem:

- Det er et finsk/hollandsk studie (**Tähtinen et al 2009**), hvor Tähtinen et al sammenlignede finske og hollandske forældres erfaringer med og holdning overfor behandling af akut mellemørebetændelse (akut otitis media (AOM)) hos deres børn.

Tähtinen et al nævner, at de finske guidelines på det tidspunkt, hvor studiet blev gennemført, opfordrede til, at AOM generelt blev behandlet med antibiotika med en undtagelsesvis mulighed for at se tilstanden an uden antibiotika og et nyt besøg efter en til to dage. De hollandske guidelines anbefalede derimod kun i særlige tilfælde opstart af antibiotika ved AOM.

1151 forældre til børn under 4 år var med i studiet og udfyldte et spørgeskema med spørgsmål om familiens baggrund, barnets historie, hvad AOM angår, og forældrenes erfaring med og holdning overfor behandling af AOM og antibiotikaresistens.

Der var 83 % af de finske i modsætning til kun 49 % af de hollandske forældre, der angav, at deres barn havde haft mindst et tilfælde af AOM; de finske børn fik hyppigere antibiotika (99 % versus 78 %), og der var flere finske forældre, der troede, at antibiotika var nødvendige i sammenhæng med AOM.

Ifølge forfatterne ville det være usandsynligt, at disse forskelle kunne skyldes en reelt højere forekomst af AOM hos børn i Finland. Derimod kunne det tænkes, at de finske forældre, da de i højere grad troede antibiotika var nødvendige i sammenhæng med AOM, hurtigere henvendte sig til lægen, når de mistænkte AOM hos barnet, mens de hollandske forældre var bekendt med den afventende strategi praktiseret i Holland og derfor fulgte barnets symptomer derhjemme, før de henvendte sig til lægen.

Forskellen i hyppigheden af rapporteret AOM mellem de to lande kunne ifølge Tähtinen et al også delvist være begrundet i lægernes holdning til at klassificere barnets symptomer som AOM eller ej.

Også indenfor begge lande fandt forfatterne forskelle mellem de enkelte læger i forhold til deres holdninger og vaner overfor ordination af antibiotika.

Med henblik på antibiotikaresistens fandtes, at 1/3 af forældrene havde diskuteret antibiotikaresistens med lægen. 20 % af de finske forældre angav i modsætning til 2 % af de hollandske forældre, at antibiotikaresistens havde været et problem ved behandling af AOM hos deres barn. 88 % af de finske og 66 % af de hollandske forældre var bekymrede over, at bakterier kunne blive resistente.

Forfatterne kom frem til, at gældende retningslinjer, klinisk praksis og forældrenes forventninger og holdninger med henblik på ordination af antibiotika ved AOM påvirker hinanden.

- Det sidste studie med fokus på forældrene (**Andre et al 2007**) er et svensk studie, hvor der blev undersøgt, hvorvidt det at være bekymret som forældre spillede ind på, hvor ofte lægen blev opsøgt, og antibiotika givet.

Forældrene, der mødte op med deres børn til barnets 18-måneders undersøgelse i syv svenske kommuner, blev bedt om at udfylde et spørgeskema, hvor de blandt andet blev bedt om at tage stilling til fire udsagn om bekymring for sygdom: "Dit barns infektioner bekymrer dig meget; Hver gang dit barn er syg, frygter du, det kunne være noget alvorligt; Dit barn er oftere sygt end andre børn i samme alder; Du er oftere bekymret over, at dit barn må blive alvorligt sygt."

Afhængigt af deres svar blev forældrene klassificeret enten som at være i mindre, i gennemsnitligt eller i høj grad bekymrede for infektioner hos deres barn.

Forældrene blev desuden bedt om at føre logbog, hvor de skulle skrive alle deres barns symptomer på infektion i løbet af en måned.

57,1 % af de i alt 818 familier der var med i studiet blev klassificeret som at være "i mindre grad bekymrede", 38 % i gennemsnitlig grad og kun 4,9 % som at være meget

bekymrede for infektioner hos deres 18 måneder gamle barn. Der fandtes ingen forskel, hvad angår dage med symptomer på infektion.

Familier kategoriseret som at være ”meget bekymrede” rapporterede oftere, at barnet havde feber; og der hvor børnene ikke havde feber, at barnet var mere sygt, og disse familier opsøgte oftere læge. Desuden havde de mere urealistiske forventninger overfor effekten af antibiotika end forældrene i de øvrige to grupper.

Andre et al kom frem til, at der var en sammenhæng mellem graden af at være bekymret som forældre over sit barns symptomer og opsøgning af læge og antibiotikabrug. Det vil sige, at det at have mange bekymringer var en vigtig faktor for lægekonsultation og antibiotikaordination hos små børn.

4.1.2. Lægerne

Resten af studierne omhandler lægernes holdninger og vaner overfor antibiotika og antibiotikaresistens.

- Det første (**Melander et al 2003**) er et dansk/svensk studie, hvor forfatterne sammenlignede antibiotikaforbruget til systemisk behandling af ikke indlagte børn i 0-6 års alderen mellem Danmark og Sverige i 1998. Desuden blev der undersøgt, om der var en sammenhæng mellem antibiotikaforbrug og forældrenes sociale status (uddannelse) i de to lande.

Melander et al fandt, at antibiotikaforbruget var højere i Sverige end i Danmark. Men der fandtes også stor variation, hvad forbruget indenfor de to lande angik.

Ifølge Melander et al kunne forklaringen ligge i forskellige vaner med henblik på at bruge antibiotika, både mellem landene og mellem de forskellige forældre og læger indenfor de enkelte lande.

For eksempel var det på det tidspunkt, studiet blev gennemført, obligatorisk i Sverige at behandle akut mellemørebetændelse med antibiotika, mens dette ikke var tilfældet i Danmark; ligeledes var behandlingens længden med antibiotika ved akut halsbetændelse i Sverige ti dage, mens den i Danmark kun var fem til syv dage. Dette kunne i følge Melander et al forklare en mindre del af det højere forbrug set i Sverige men ikke de observerede forskelle indenfor landene. Disse kunne derimod afspejle forskelle i holdninger og vaner hos de enkelte forældre og/eller læger med henblik på antibiotika.

I forhold til sammenhængen mellem social status (uddannelse) og antibiotikabrug var resultaterne forskellige i de to lande. I Sverige fandtes en positiv korrelation, det vil sige jo højere uddannelse, des mere antibiotika, mens der i Danmark fandtes en negativ korrelation, og der konkluderes, at associationen mellem social status (uddannelse) og antibiotikabrug ikke ser ud til at kunne overføres fra et område til et andet.

- Formålet med det næste, et dansk studie (**Steffensen, Schønheyder, Toft Sørensen 1997**), var blandt andet at identificere og karakterisere de praktiserende læger i en dansk kommune (Viborg kommune), der udskrev mest antibiotika og mulige sammenhænge med deres øvrige ordinationsvaner, i en seks måneders periode i 1992. Forfatterne fandt, at de praktiserende læger, der ordinerede meget antibiotika, også ordinerede meget andet øvrigt medicin.

Der fandtes desuden en stor variation med henblik på ordination af antibiotika mellem de forskellige lægepraksis, hvor de læger, der ordinerede mest antibiotika, udskrev 15 gange så meget antibiotika per patient i forhold til de, der udskrev mindst. Ifølge Steffensen, Schønheyder og Toft Sørensen tyder fundene på, at den enkelte praktiserende læges holdning overfor ordination af medicin generelt er en afgørende forklarende faktor i forhold til, hvor meget antibiotika lægen ordinerer. Og forfatterne skriver videre, at hvis antibiotikaforbruget i almen praksis skal reduceres, skal målrettede strategier rettes mod de praktiserende læger, der ordinerer flest antibiotika.

- I det næste, et norsk studie (**Fagan et al 2012**), blev de forskellige antibiotika udskrevet til beboerne på ti plejehjem i Arendal undersøgt (i alt 360 senge, 260 til langtids- og 45 til korttidsbeboere), og i hvilken grad antibiotika blev ordineret i overensstemmelse med de gældende retningslinjer. Det drejede sig om 714 antibiotikaordinationer til i alt 327 patienter. I knap 80 % af tilfældene var antibiotikavalget i overensstemmelse med de gældende retningslinjer (urinvejsinfektioner: 77 %, luftvejsinfektioner: 79 %, hud-/bløddelsinfektioner: 76 %). Der blev givet i alt 20 forskellige antibiotika. Ciprofloxacin fandtes ansvarligt for 63 % af de tilfælde, hvor de gældende retningslinjer ikke blev overholdt. 73 % af antibiotika blev ordineret af læger fast tilknyttet til plejehjemmene og 17 % af andre (sygehuslæger, egen læge). Der fandtes flere tilfælde af ikke-compliant antibiotikaordination til korttidsbeboerne i forhold til langtidsbeboerne. Det var oftere læger, som ikke fast arbejdede på det respektive plejehjem, der ordinerede antibiotika til personer i korttidssengene, mens det oftest var de faste læger på plejehjemmet, der stod for antibiotikaordinationen til beboerne i langtidssengene. Forfatterne konkluderede, at aktiv implementering ville være nødvendig for at opnå overholdelse af guidelines, og at interventioner skulle rettes mod både de læger som fast arbejder på plejehjemmene og sygehuslægerne.

De sidste tre studier er kvalitative, to fra Sverige, et fra England. I det første er det sygehuslæger, der bliver interviewet, mens det i de sidste to er praktiserende læger.

- Björkman et al interviewede i et svensk studie (**Björkman et al 2010**) 20 sygehuslæger med forskellig baggrund for at belyse disse sygehuslægers beslutningsprocesser ved ordination af antibiotika. Fokus var opmærksomhed på antibiotikaresistens. Lægerne blev opfordret til at tænke på to situationer, i hvilke de ordinerede antibiotika, og hvad der spillede ind i beslutningsprocessen. I slutningen af interviewet blev de spurgt om deres generelle holdning til antibiotikaresistens. Björkman et al identificerede fem forskellige måder, lægerne handlede på ved ordination af antibiotika (A-E), som var bygget op af fire aspekter (i) behandling af patienten, (ii) retningslinjer, (iii) restriktiv ordination og (iiii) speciel interesse i behandling af infektioner. Handlemåde A var den mindst komplekse og bestod kun af et aspekt, nemlig (i) behandling af patienten, mens handlemåden E var den mest komplekse, indeholdende alle fire aspekter.

Björkman et al kom frem til, at der fandtes en generel bevidsthed om, at antibiotika-resistens eksisterede, men antibiotikaresistensen spillede kun en rolle i beslutningsprocessen i to af disse fem måder at handle på (D og E).

Det grundlæggende koncept udtrykt i alle fem måder at handle på var patienten, som ønskes behandlet bedst muligt.

I den mindst komplekse måde at handle på (handlemåde A) var ønsket om den bedst mulige behandling for patienten det eneste, der indgik i beslutningsprocessen. Lægerne i denne kategori var ikke specielt interesserede i infektioner, behandling af infektioner med antibiotika og antibiotikaresistens. De ordinerede bredspektrede antibiotika på trods af, at de vidste, at det var i modstrid med de gældende retningslinjer. De gjorde det for at sikre patienten den ”bedst mulige” behandling. Antibiotikaresistens betragtedes som et teoretisk problem, som ikke havde betydning ved valg af den antibiotiske behandling.

Lægerne, som stod for handlemåden B tænkte ligesom dem, som handlede efter handlemåde A, mest på den aktuelle patient, men var i modsætning til dem i A klar over, at de ”restriktive retningslinjer” skulle følges. De valgte dog på trods af dette en bredere behandling på grund af usikkerhed over, hvordan den mere specifikke behandling skulle være. Baggrunden for dette var en begrænset interesse for infektioner, behandling af infektioner med antibiotika og antibiotikaresistens. Lægerne i denne kategori overvejede ikke sjældent en mere specifik behandling men fravalgte den på grund af frygt for, at den ”ikke var effektiv” nok.

Handlemåde C lignede B, dog var barrieren til at følge de eksisterende retningslinjer her sundhedssystemets struktur med højt tempo og patienternes hurtigere udskrivning, som resulterede i, at en mere afventende behandlingsstrategi oplevedes som svær og dermed kunne bidrage til, at patienter, der evt. ikke havde brug for opstart af antibiotika, alligevel blev behandlet med antibiotika, eventuelt også med et som var mere bredspektret end nødvendigt for at være ”på den sikre side”.

De læger, der handlede efter handlemåde D, følte ligesom dem der fulgte handlemåde C, at patienten skulle behandles bedst muligt, og at de eksisterende retningslinjer med henblik på restriktiv brug af antibiotika skulle følges. Forskellen var, at disse læger fulgte retningslinjerne i praksis. Som i B var antibiotika og behandling af infektioner ikke det, der interesserede lægerne mest. Hjælp fra ”specialister i antibiotika og infektioner” ansås som nødvendigt.

Den sidste måde at handle på (E) var typisk for læger med stor interesse for antibiotika og behandling af infektioner. Disse læger følte, at det var muligt at følge de gældende retningslinjer og alligevel garantere patientens sikkerhed. Her blev ”specialister på infektioner” nævnt som at være vigtige i sammenhæng med opdatering af kompetencer, men den daglige behandling blev oftest styret uden at disse blev involveret.

- I et andet studie (**Björkman et al 2013**) undersøgte Björkman et al, hvordan 20 udvalgte praktiserende læger i Kronoberg i Sverige så på antibiotikaresistens-problematikken i sammenhæng med behandling af ukomplicerede urinvejsinfektioner (UVI).

Björkman et al identificerede tre forskellige måder, lægerne betragtede antibiotikaresistens i sammenhæng med behandling af ukomplicerede urinvejsinfektioner på. Ved den første (A) opfattedes antibiotikaresistens ikke som et problem i den daglige behandling af ukomplicerede UVI'er. Lægerne i denne gruppe havde den opfattelse, at praktiske problemer på grund af antibiotikaresistens sjældent opstår, og havde ikke oplevet det. Hos disse læger spillede et resistensproblem på globalt niveau eller fremtidige konsekvenser af antibiotikaresistens ingen rolle ved valg af den antibiotiske behandling. Ved den næste (B) opfattede lægerne problemet som værende større andre steder. Der var bevidsthed om resistensproblematikken, men den havde ingen eller kun ringe konsekvenser for behandlingsvalget. Nogle læger i denne gruppe havde oplevet tilfælde med resistente mikroorganismer, hvor de var nødt til at skifte til et andet antibiotikum, men dette oplevede de ikke som et stort problem.

Den sidste gruppe af lægerne (C) betragtede antibiotikaresistens som et alvorligt problem. Også i denne gruppe havde man den opfattelse, at problemet var større andre steder, og behandling af ukompliceret urinvejsinfektion blev som regel ikke oplevet som problematisk. Men lægerne i denne gruppe spekulerede i højere grad over fremtidige konsekvenser og gav udtryk for bekymring over den tiltagende antibiotikaresistens.

Kun lægerne i gruppe C fulgte de gældende retningslinjer med henblik på mere forsigtig brug af antibiotika fuldstændigt.

Som grund for, hvorfor de ikke fulgte de gældende retningslinjer, angav nogle af lægerne, at de tvivlede på effektiviteten. Andre angav, at havde svært ved at ændre vaner.

- Det sidste studie er engelsk fra 2007 (**Simpson, Wood, Butler 2007**). Her blev 40 praktiserende læger interviewet med henblik på, hvordan de så på og oplevede antibiotikaresistens. Lægeklinikker blev delt op i høj- (26 læger) og gennemsnitlig flourquinolon-ordinerende klinikker (14 læger) efter, hvor mange flourquinoloner lægerne i disse klinikker ordinerede.

De praktiserende læger så antibiotikaresistens generelt som et voksende problem. Kun 1/3 af dem angav dog, at det havde indflydelse på deres daglige arbejde, og det var især læger fra "høj-quinolon ordinerende klinikker", som så det på den måde. Af dem gav nogle udtryk for, at de brugte quinoloner i højere grad for at undgå ineffektiv behandling med tanken om resistens i baghovedet.

Lægerne gav udtryk for, at de i deres daglige arbejde skulle balancere mellem hovedopgaven bestående i at behandle den konkrete patient bedst muligt og andre krav, blandt andet folkesundheden. De praktiserende læger følte, at konsekvenserne af ikke at ordinere antibiotika oplevedes som mere bekymrende end den "teoretiske mulighed af udvikling af antibiotikaresistens".

En del af lægerne gav udtryk for, at regelmæssig opdatering fra deres mikrobiologiske kollegaer, hvad forekomst af antibiotikaresistens angik, kunne hjælpe dem til at træffe et "mere informeret valg" af den antibiotiske behandling til den konkrete patient.

Enkelte læger følte, at deres egen viden om antibiotika generelt kunne have brug for at blive opdateret, og at målrettet uddannelse var nødvendig. De mente også, at antibiotika ordination og antibiotikaresistens i højere grad skulle indgå i uddannelsen af de yngre læger, da det, når man først er færdig med uddannelsen, kunne være svært at ændre vaner.

Udefra disse ti studier ser det ud til, at befolkningen og lægerne i Norden generelt betragter antibiotika som noget, der beskytter, ikke skader, selvom befolkningen ikke altid ønsker antibiotika især i tilfælde af børn (Soma et al 2005) (Nordlie og Andersen 2004). Men er der grund til at se antibiotika også på en anden måde?

Stort fremskridt i udvikling og brug af dyrkningsuafhængige teknikker har muliggjort en begyndende forståelse af tarmfloraens store betydning for helbredet.

Tarmfloraen kan påvirkes af forskellige faktorer, blandt andet antibiotika.

Kunne disse sammenhænge være årsag til, at antibiotika skulle ses på en ny måde?

4.2. Antibiotikas påvirkning af tarmfloraen og mulige helbredsmæssige konsekvenser

I det følgende beskrives 21 udvalgte studier, der belyser antibiotikas påvirkning af tarmfloraen og mulige helbredsmæssige konsekvenser fundet ved den beskrevne litteratursøgning i databasen PubMed.

I det første afsnit beskrives fire studier, der omhandler antibiotikas påvirkning af tarmfloraen og tarmfloraens evne til ”resilience”. Derefter beskrives antibiotikas potentiale til at påvirke barriereeffekten overfor vancomycinresistente enterokokker, *Clostridium difficile* og *Salmonella enterica* serovar *Thyphimurium* ved hjælp af syv studier.

De efterfølgende afsnit handler om antibiotikas påvirkning af tarmfloraen tidligt i livet og mulige konsekvenser for helbredet med fx udvikling af allergi, astma og overvægt (i alt otte studier). Derefter beskrives to studier, der kommer ind på antibiotikas potentiale til at påvirke vægten også senere i livet. Til sidst følger et kort afsnit om tarmfloraen og centralnervesystemet.

4.2.1. Antibiotikas påvirkning af tarmfloraen og tarmfloraens evne til ”resilience”

Tarmfloraen har evne til efter at være blevet forstyrret fx som følge af behandling med antibiotika at vende tilbage til den oprindelige sammensætning, en evne der kaldes ”resilience”. Der er dog holdepunkter for, at ”resilience” efter behandling med antibiotika kan være inkomplet.

- I et studie fra 2009 undersøgte Suchodolsky et al (**Suchodolsky et al 2009**) effekten af tylosin, som er et antibiotikum tilhørende makroliderne, på sammensætningen af tyndtarmsfloraen hos hunde.

Fem raske hunde fik tylosin i to uger; og effekten på tyndtarmsfloraen blev karakteriseret ved at undersøge prøver fra jejunum (en del af tyndtarmen) fra før opstart af

tylosin (dag 0), på dag 14 og på dag 28 svarende til to uger efter ophør af tylosin ved Polymerase Chain Reaction (PCR).

Forud for opstart af tylosin fandtes tyndtarmsfloraen yderst speciesrig. Tylosin ændrede kompositionen af tyndtarmfloraen markant og medførte en tydelig nedsættelse af den bakterielle diversitet. Selvom der sås en klar tendens til tilbagevenden til den oprindelige sammensætning, var de medførte ændringer mere langvarige, hvor tyndtarmsfloraens komposition ved dag 28 kun hos to ud af de fem hunde lignede den initiale, og diversiteten, det vil sige antallet af forskellige slags bakterier, kun hos tre ud af de fem hunde lignede den initiale. Ændringerne var ikke forbundet med kliniske symptomer.

Lignende resultater fandtes også i humane studier:

- De la Cochetière et al (**de la Cochetière et al 2005**) undersøgte effekten af en fem dages behandling med amoxicillin (et beta-laktam-antibiotikum) i kliniske doser på sammensætningen af de dominerende species i den nederste del af tarmen hos seks raske personer mellem 18 og 55 år. Afføringsprøver blev undersøgt ved hjælp af PCR. Sammensætningen fandtes tydeligt ændret allerede et døgn efter opstart af den antibiotiske behandling. Også i dette studie fandtes en tydelig evne til ”resilience”. Fire dage efter ophør med antibiotika sås en overensstemmelse med sammensætningen fra før opstart af antibiotika på 74 %, efter 30 dage en overensstemmelse på 87 % og efter 60 dage en overensstemmelse på 89 %. Hos én person fandtes dog selv efter to måneder kun en overensstemmelse med sammensætningen fra udgangspunktet på 70 %.

- I et andet humant studie undersøgte Dethlefsen et al (**Dethlefsen et al 2008**) effekten af en femdages behandling med ciprofloxacin, et antibiotikum der tilhører flourquinolonerne, i kliniske doser på tarmfloraen af tre raske personer mellem 22 og 43 år (individ A, B og C). Afføringsprøver fra før opstart af ciprofloxacin, fra under behandlingen og fra efter ophør af behandlingen blev undersøgt ved hjælp af PCR. Den antibiotiske behandling fandtes også i dette studie at have en udtalt effekt på sammensætningen af tarmfloraen, hvor knap en tredjedel af taxa tilhørende den distale tarmflora var påvirkede. Hos en af de tre personer var det endnu flere (C). Også i dette studie fandtes tegn på tarmfloraens evne til resilience, hvor tarmfloraen indenfor fire uger i store træk formåede at vende tilbage til den initiale sammensætning. Men denne tilbagevenden var heller ikke her komplet. Selv et halvt år efter ophør af den antibiotiske behandling var der stadig enkelte taxa, der enten ikke var vendt tilbage eller stadig fandtes i kun meget ringe mængde.

- I et senere studie undersøgte Dethlefsen og Relman (**Dethlefsen og Relman 2011**) igen ciprofloxacins effekt på den distale tarmflora af tre andre raske personer, her over en periode på ti måneder. Individerne fik denne gang to behandlinger med ciprofloxacin af fem dages varighed, givet med seks måneders mellemrum. Også i dette studie fandtes en hurtig og udtalt effekt af ciprofloxacin på sammensætningen af den distale tarmflora med nedsat diversitet og ændret komposition tre til fire dage efter opstart af antibiotikummet. Ændringerne var ikke ens hos de tre personer. De var heller ikke ens ved de to behandlinger. Igen fandtes også evne til resilience, hvor der

en uge efter ciprofloxacinbehandlingen sås en begyndende tilbagevenden til den initiale tilstand. Hos alle tre individer sås en stabilisering, hvad sammensætningen af den distale tarmflora angik, i slutningen af eksperimentet, men sammensætningen var ændret i forhold til den initiale (en ny ligevægt) og sås stabilt under de sidste to måneder af eksperimentet.

Nedenstående tabel 1 giver et overblik over de fire nævnte studier.

Tabel 1. Antibiotikas påvirkning af tarmfloraen og tarmfloraens evne til resilience

Species	N	Eksposition	Prøve/data	Under-søgelse	Resultater	Reference
Hunde	5	Tylosin	Tyndtarms-prøver	PCR	Resilience (inkomplet)	Suchodolsky et al 2009
Mennesker	6	Amoxicillin	Fæces	PCR	Resilience (inkomplet)	de la Cochetière et al 2005
Mennesker	3	Ciprofloxacin	Fæces	PCR	Resilience (inkomplet)	Dethlefsen et al 2008
Mennesker	3	Ciprofloxacin x 2	Fæces	PCR	Resilience (inkomplet, ny steady state)	Dethlefsen og Relman 2011

4.2.2. Barriereeffekten

Der er holdepunkter for, at antibiotika kan svække tarmfloraens beskyttende funktion overfor kolonisation med yderligere mikroorganismer, blandt andet vancomycinresistente enterokokker, *Clostridium difficile* eller *Salmonella enterica* serovar *Thyphimurium*.

4.2.2.1. Vancomycinresistente enterokokker (VRE)

Enterokokker udgør som regel kun en lille del af den normale tarmflora og plejer ikke at være særligt patogene.

Behandling med antibiotika kan dog ved at svække barriereeffekten overfor enterokokker medføre, at disse dominerer tarmfloraen med risiko for infektion og spredning.

- I et studie fra Ubeda et al (**Ubeda et al 2010**) fik mus et antibiotikum (ampicillin) og blev smittet med VRE, mens de stadig fik antibiotikummet, mens kontrolmus blev smittet med VRE, men ikke fik et antibiotikum.

Ubeda et al fandt, at de mus, der havde fået ampicillin, i høj grad var modtagelige for kolonisation med *VRE* som tegn på manglende barriereeffekt. Allerede dagen efter smitten med *VRE* var forekomsten af *VRE* højere hos musene, der havde fået ampicillin. Efter otte dage dominerede *VRE* hos disse mus næsten hele tarmfloraen (95 %); og selv to måneder efter ophør af ampicillin var forekomsten af *VRE* stadig høj.

Hos de mus, der ikke havde fået antibiotika, var *VRE* derimod allerede otte dage efter smitte med *VRE* igen faldet til 1/100.

I samme studie blev der udført endnu et eksperiment, hvor mus igen fik ampicillin og blev smittet med *VRE*. Smitten skete dog først to eller fire uger efter, den antibiotiske behandling med ampicillin var ophørt. På trods af den periode af to til fire uger uden antibiotika før smitten med *VRE*, fandtes disse mus otte dage efter smitten svært koloniserede med *VRE* (dog i mindre grad end dem som ikke havde en to til fire ugers periode uden antibiotika).

Også hos mennesker fandt forfatterne, at behandling med antibiotika kunne medføre utilstrækkelig barriereeffekt overfor *VRE*. Ubeda et al beskriver fem patienter, der i sammenhæng med stamcelletransplantation blev behandlet med forskellige antibiotika. Hos to af patienterne blev der fundet, at den antibiotiske behandling havde medført en udtalt ændring, hvad sammensætningen af tarmfloraen angik, hvor enterokokker udgjorde næsten den komplette tarmflora (> 97 %). Hos disse to patienter gik *VRE* over i blodet. Dette skete tre henholdsvis 18 dage efter, den dramatiske overvækst af tarmfloraen med *VRE* blev konstateret. Hos de øvrige tre patienter gik *VRE* ikke over i blodet, og *VRE* dominerede heller ikke deres tarmflora, selvom en af patienterne var bærer af *VRE* i tarmen.

4.2.2.2. *Clostridium difficile*

Et velkendt klinisk fænomen og problem efter behandling med antibiotika er kolonisation og infektion med *Clostridium difficile* (*C. difficile*).

C. difficile er en gram positiv, sporedannende og toksinproducerende bakterie og den hyppigste årsag til antibiotikaassocieret diarré.

Kliniske symptomer kan variere fra ingen, over mild til svær diarré, til toksisk megacolon med i værste fald letalt forløb.

C. difficile forekommer normalt ikke i store mængder i tarmen hos voksne, og den normale tarmflora anses for at have en vigtig rolle i at forhindre kolonisation med *C. difficile*.

Udvikling af *C. difficile*-associeret sygdom anses for at være en følge af en svækket barriereeffekt overfor *C. difficile*.

Selvom de fleste antibiotika kan medføre en øget risiko for *C. difficile*-colitis, så udgør clindamycin, flouroquinoloner og cephalosporiner en særlig risiko. (Bishara, Peled og Pitlik 2008).

- Buffie et al (**Buffie et al 2011**) fandt, at en enkelt dosis clindamycin hos mus, dagen efter smittet med *C. difficile*, var i stand til at medføre et stort (90 %) og langvarigt tab af tarmfloraens diversitet og en forlænget modtagelighed af musene overfor *C. difficile*.

Selvom der fandtes tydelige tegn på ”resilience”, var der en del bakterielle species, der ikke var vendt tilbage indenfor i hvert fald 28 dage, og musene forblev modtagelige overfor kolonisation med *C. difficile* og dertil relateret sygdom i mindst 10 dage.

- Reeves et al (**Reeves et al 2011**) sammenlignede forskellige antibiotikas evne til at overkomme barriereeffekten overfor *C. difficile*.

Mus fik enten clindamycin, en antibiotikakombination bestående af kanamycin, gentamycin, colistin, metronidazol og vancomycin, denne antibiotikakombination og efterfølgende clindamycin eller som sidste mulighed cefoperazone med eller uden clindamycin, før de blev smittet med *C. difficile*. Kontrolmusene blev smittet med *C. difficile*, men fik ingen antibiotika.

Afføringsprøver blev undersøgt for tilstedeværelse af *C. difficile* på anden og fjerde dag efter smitte.

Kontrolmus og musene, der kun fik den antibiotiske kombination, fandtes resistente overfor kolonisation med *C. difficile*. Hos musene, der kun havde fået clindamycin, kunne *C. difficile* påvises i afføringsprøverne fra dag to men ikke længere i dem fra dag fire. Hos alle mus, der havde fået både den antibiotiske cocktail og clindamycin, fandtes sammensætningen af tarmfloraen ændret med overvægt af *Enterobacteriaceae* på dag to. Musene i denne gruppe fulgte derefter et af to mulige kliniske forløb, hvor de enten hurtigt blev syge og døde, eller hvor de var koloniserede med *C. difficile* men kun udviklede milde symptomer på infektion med *C. difficile*. Sammensætningen af tarmfloraen hos musene med kun milde kliniske symptomer var i større grad vendt tilbage til den initiale, og der var ikke længere dominans af *Enterobacteriaceae*.

Der fandtes, at *Lachnospiraceae* dominerede tarmfloraen hos de mus med kun milde symptomer ligesom de mus, der ikke havde fået antibiotika. Derimod fandtes tarmfloraen i musene, som var døende, domineret af *Escherichia coli*.

Musene, der fik cefoperazone forud for smitten med *C. difficile*, fandtes alle døende inden for to til fem dage, og deres tarmflora fandtes domineret af *C. difficile*.

Der fandtes ingen tilfælde af *C. difficile* hos mus, der ikke havde fået antibiotika.

- Baseret på fundene i det sidst nævnte studie undersøgte Reeves et al (**Reeves et al 2012**) rollen af kolonisation med *Lachnospiraceae* eller *Escherichia coli* for barriereeffekten overfor *C. difficile* i mus.

Reeves et al fandt, at mus, der blev koloniseret med *Lachnospiraceae*, men ikke de der blev koloniseret med *Escherichia coli*, viste en signifikant lavere grad af kolonisation med *C. difficile*, lavere *C. difficile*-toxinniveau i tarmen, færre kliniske symptomer og histopatologiske fund, ligesom en lavere mortalitet (20 % i forhold til 100 %).

- Stevens et al (**Stevens et al 2011**) fandt i et stort amerikansk studie, hvor der indgik i alt 7792 patienter, at antallet af forskellige antibiotika, en patient fik, ligesom den samlede dosis og den samlede behandlingsvarighed hver for sig havde betydning for risikoen for kolonisation med *C. difficile*.

Stevens et al fandt, at patienter, der fik to forskellige antibiotika, havde en 2,5 gange så stor risiko for *C. difficile* sammenlignet med dem, der kun fik ét antibiotikum. De som fik tre eller fire forskellige antibiotika, havde en 3,3 gange så stor risiko, og de som fik fem eller flere forskellige antibiotika en 9,5 gange så stor risiko sammenlignet med dem, der kun fik ét antibiotikum.

Et lignende mønster fandtes med henblik på den samlede antibiotikadosis. Der fandtes desuden forskelle imellem de enkelte antibiotika med henblik på risikoen for *C. difficile* med højest risiko i sammenhæng med flourquinoloner.

Også nedsat barriereeffekt overfor forskellige *Enterobacteriaceae* ses efter antibiotika (Ubeda et al 2009).

4.2.2.3. *Salmonella enterica* serovar *Thyphimurium*

Salmonella enterica serovar *Thyphimurium* kan være årsag til Salmonellose hos mennesker og bruges ofte som model for typhoid feber hos mus.

- Serikov et al (**Serikov et al 2008**) undersøgte, hvorvidt en ændret tarmflora som følge af antibiotika havde indflydelse på forløbet af tarminfektion med *Salmonella enterica* serovar *Thyphimurium*. Mus blev behandlet med to forskellige antibiotika, streptomycin og vancomycin med henblik på at påvirke tarmfloraen. Efterfølgende blev musene smittet med *Salmonella enterica* serovar *Thyphimurium*, og effekten på tarmfloraen og det kliniske forløb blev undersøgt.

Der fandtes, at antibiotikas påvirkning af tarmfloraen var afhængig af det valgte antibiotikum og dens dosis. Jo mere tarmfloraen var forstyrret forud for smitten med *Salmonella enterica* serovar *Thyphimurium*, jo mere modtagelige var musene for kolonisation med *Salmonella enterica* serovar *Thyphimurium*, og jo mere udtalt var de patologiske fund. S sammensætningen af tarmfloraen forud for smitten med *Salmonella enterica* serovar *Thyphimurium* havde indflydelse på, i hvilken grad den infektiøse agens kunne interagere med tarmfloraen og dermed yderligere kunne påvirke tarmfloraen.

- I et canadisk studie fra 2011 (**Feirreira et al 2011**) fandt Feirreira et al, at de undergrupper af mikroorganismer svarende til tarmfloraen, der var ansvarlige for kolonisationen med *Salmonella enterica* serovar *Thyphimurium*, var andre end dem, der var associeret med symptomer på colitis. Mus fik forskellige antibiotika, og mens behandling med streptomycin og vancomycin medførte øget kolonisation med *Salmonella enterica* serovar *Thyphimurium* og intestinal inflammation, medførte metronidazol øget kolonisation med *Salmonella enterica* serovar *Thyphimurium* men ingen inflammation. Det vil sige, tarmfloraen var i det sidste eksempel i stand til at beskytte mod infektiøs colitis uden dog at påvirke *Salmonella enterica* serovar *Thyphimurium*s evne til at kolonisere tarmen.

Nedenstående tabel 2 giver et overblik over de i dette afsnit beskrevne studier.

Tabel 2. Antibiotikas påvirkning af ”barriereeffekten”

Mikroorganisme	Species	N	Eksposition	Under-søgelse	Resultater	Reference
VRE	Mus Mennesker	? 5	Ampicillin Forskellige antibiotika	PCR PCR	Overvækst VRE Bakteriæmi VRE	Ubeda et al 2010
<i>C. difficile</i>	Mus	30	Clindamycin + smitte med <i>C. difficile</i>	PCR	↓ diversitet, forlænget modtagelighed overfor <i>C. difficile</i>	Buffie et al 2011
<i>C. difficile</i>	Mus	60	1. Clindamycin 2. AB-kombi 3. AB-kombi + efter- følgende clindamycin 4. Cefoperazone +/- clindamycin før smittet med <i>C. difficile</i>	PCR	1. <i>C. difficile</i> dag 2, ikke dag 4 2. Ikke kolonisation med <i>C. difficile</i> 3. To forløb (milde hhv. svære symptomer) 4. Døende, <i>C. difficile</i> dominerer tarmfloraen	Reeves et al 2011
<i>C. difficile</i>	Mus	119	1. <i>Lachnospiraceae</i> , 2. <i>Escherichia coli</i>	PCR	<i>Lachnospiraceae</i> (ikke <i>Escherichia coli</i>) ↓ <i>C. difficile</i> kolonisation, toksin, symptomer, fund, mortalitet	Reeves et al 2012
<i>C. difficile</i>	Mennesker	7792	Forskellige antibiotika	PCR	Samlede dosis og varighed betydning for risikoen for <i>C. difficile</i> , forskelle imellem antibiotika, højest risiko: flourquinoloner	Stevens et al 2011
<i>Salmonella enterica</i> serovar <i>Thyphimurium</i>	Mus	Ca. 50	Streptomycin/ vancomycin. Smittet med <i>Salmonella</i>	FISH	Påvirkningen afhængig af AB og tarmfloraen forud for smitte	Serikov et al 2008
<i>Salmonella enterica</i> serovar <i>Thyphimurium</i>	Mus	?	1. Streptomycin/ vancomycin 2. Metronidazol	FISH	1. Kolonisation og inflammation 2. Kolonisation, ingen inflammation	Feirreira et al 2011

Bemærkninger til tabellen: Prøvematerialet er i alle tilfælde fæces. AB-kombi står for antibiotikakombination bestående af kanamycin, gentamycin, colistin, metronidazol og vancomycin

4.2.3. Antibiotika tidligt i livet og mulige helbredsmæssige konsekvenser

4.2.3.1. Antibiotika tidligt i livet

- I et stort hollandsk studie undersøgte Penders et al (**Penders et al 2005**) forskellige faktorerers indflydelse på sammensætningen af tarmfloraen tidlig i barndommen, blandt andet antibiotika.

Afføringsprøver fra i alt 1032 én måned gamle børn, som indgik i en hollandsk fødselskohorte, blev undersøgt ved PCR. Spørgeskema blev brugt til at indhente oplysninger om de forskellige faktorer.

Penders et al fandt, at den mest betydende faktor for sammensætningen af tarmfloraen hos disse børn var, om de var født vaginalt eller ved kejsersnit, om de blev ammet, om de var født til terminen, om de havde været indlagt, og om de havde fået antibiotika.

Fødsel per kejsersnit fandtes associeret med nedsat forekomst af *Bifidobacteria* og *Bacteroides* og højere forekomst af *C. difficile*. Ikke at blive ammet fandtes associeret med øget forekomst af *E. coli*, *C. difficile*, *Bacteroides* og *Lactobacilli*, mens indlæggelse og for tidlig fødsel (< 37 uger) var associeret med øget forekomst af *C. difficile*.

At have ældre søskende var associeret med øget forekomst af *Bifidobacteria*.

Med henblik på antibiotika fandtes, at hvis barnet havde fået antibiotika per os inden for den første levemåned, var dette associeret med nedsat forekomst af *Bifidobacteria* og *Bacteroides*. Nedsat forekomst af *Bifidobacteria* fandtes også efter behandling med miconazole, et antimykotikum.

Derimod om moderen havde fået antibiotika eller probiotika fandtes ikke at have indflydelse.

Den mest ”fordelagtige” tarmflora, det vil sige flest *Bifidobacteria* og færrest *C. difficile* og *E. coli*, fandtes hos de børn, der var født til tiden, vaginalt og i hjemmet og udelukkende blev ammet.

- Også i et japansk studie (**Tanaka et al 2009**) fandtes, at antibiotika havde indflydelse på udviklingen af tarmfloraen hos nyfødte.

I dette studie indgik 26 nyfødte børn født mellem uge 36 og 42 og efterfølgende indlagt på et japansk sygehus i tidsrummet mellem 2002 og 2004. Alle fandtes raske ved to måneders opfølgning.

Af disse 26 børn var fem blevet behandlet med antibiotika (per oral cefalexin) indenfor de fire første dage af deres liv, mens tre andre, der var født ved kejsersnit, ikke selv havde fået antibiotika, men hvor mødrene blev behandlet med antibiotika (intravenøst cefotiam) i fire dage efter fødslen. De resterende 18 børn, alle født vaginalt, fik ingen antibiotika. Antibiotikas indflydelse blev monitoreret ved at undersøge afføringsprøver ved PCR. Disse blev de første fem dage taget dagligt, senere en gang om måneden indenfor de første to måneder af børnenes liv.

Hos børn, der ikke havde fået antibiotika, fandtes en stabil diversitet af tarmfloraen de første fem dage af livet, som tiltog derefter over de næste to måneder.

Derimod hos børn, der havde fået antibiotika, aftog diversiteten fra første til tredje dag, forblev lav til femte dag og bevægede sig derfra op, men kun til et niveau svarende til

”ét måneders niveauet” hos de børn, der ikke havde fået antibiotika, og steg ikke yderligere.

Det vil sige, at diversiteten hos de børn, der fik antibiotika, ikke tiltog i perioden fra første til anden måned, hvad der var tilfældet hos de børn, der ikke havde fået antibiotika.

Et andet fund var en tydelig forsinkelse af kolonisation med *Bifidobacterium* både hos de børn, der fik antibiotika, og dem, hvor mødrene fik antibiotika. Hos de fleste af børnene, der fik antibiotika, fandtes desuden overvækst af enterokokker og *Enterobacteriaceae*. Overvækst af enterokokker skete i antibiotika-behandlingsperioden, mens overvækst af *Enterobacteriaceae* fandtes først en måned efter behandlingen med antibiotika.

- I et irsk studie fra 2012 (**Fouhy et al 2012**) undersøgte Fouhy et al effekten af behandling med antibiotika (ampicillin plus gentamycin) opstartet indenfor de første to levedøgn på sammensætningen af tarmfloraen hos ni nyfødte.

Afføringsprøver fra fire og otte uger efter afslutning af den antibiotiske behandling blev undersøgt ved PCR og sammenlignet med prøverne fra ni andre nyfødte, der ikke havde fået antibiotika fra samme tidspunkt.

Der fandtes signifikante forskelle i sammensætningen af tarmfloraen imellem de to grupper både fire uger efter afslutning af den antibiotiske behandling og i mindre grad også otte uger efter ophør af antibiotika med reduktion af ”potentielt helsefremmende” bakterier og øget forekomst af potentielt skadelige bakterier hos børnene, der havde fået antibiotika. Også diversiteten fandtes nedsat både ved fire og ved otte uger efter ophør af den antibiotiske behandling hos de børn, der havde fået antibiotika.

Ved at se på de enkelte børn, så man, at også behandlingslængden spillede en rolle for tarmfloraens sammensætning.

Men selvom børnenes tarmflora er mindre stabil end voksnes, så forekom der også udover de nævnte fund en tydelig evne til ”resilience”.

- I et studie fra 2014 (**Greenwood et al 2014**) undersøgte Greenwood et al indflydelsen af ligeledes ampicillin plus gentamycin på tarmfloraen af 74 for tidligt fødte børn (født før 33. uge) og eventuelle konsekvenser. Der var tale om empirisk antibiotisk behandling. Børnene blev klassificeret som enten at have fået 0 dage, 1 til 4 dage eller 5 til 7 dages behandling med ampicillin plus gentamycin. Af de 74 børn fik 13 (18 %) ingen antibiotika, 48 (64 %) fik ampicillin plus gentamycin i en til fire dage og 13 (18 %) i fem til syv dage. Afføringsprøver blev undersøgt fra dag 4 til dag 23 af de nyfødtes liv.

Greenwood et al fandt en tydelig nedsat mikrobiel diversitet indenfor de nævnte dage, som vedvarede igennem den tre uger lange studieperiode. Hos børnene, der fik fem til syv dages behandling med ampicillin plus gentamycin, fandtes en øget forekomst af *Enterobacter* og en lavere bakteriel diversitet i anden og tredje leve uge.

Greenwood et al fandt, at empirisk behandling med antibiotika tidlig i livet havde en langvarig effekt på tarmfloraen hos for tidligt fødte børn, og at den af antibiotika udløste ændrede sammensætning af tarmfloraen var associeret med en øget risiko for nekrotiserende enterocolitis, sepsis og død.

I nedenstående tabel 3 sammenfattes de tre sidst beskrevne studier.

Tabel 3. Antibiotika tidligt i livet

Species	N	Eksposition	Prøve	Under-søgelse	Resultater	Reference
Mennesker (børn, alder én måned)	1032	Forskellige antibiotika, miconazol	Fæces	PCR	Antibiotika/mikonazol: ↓ <i>Bifidobacteria</i> og <i>Bacteroides</i> . Om moderen fået antibiotika/probiotika ingen betydning.	Penders et al 2005
Mennesker (nyfødte)	26	Cefalexin Cefotiam	Fæces	PCR	Hvis fået antibiotika: diversiteten tiltog ikke fra 1. til 2. måned, ændret kolonisationsmønster, forsinket kolonisation med <i>Bifidobacterium</i> , overvækst med enterokokker og <i>Enterobacteriaceae</i> .	Tanaka et al 2009
Mennesker (nyfødte)	18	Ampicillin + Gentamycin	Fæces	PCR	Hvis fået antibiotika: ”resilience”, men ↓ ”potentielt helsefremmende” og ↑ potentielt skadelige bakterier.	Fouhy et al 2012)

4.2.3.2. Antibiotika tidligt i livet og udvikling af allergi, astma og overvægt

Udover de umiddelbare konsekvenser for barnets helbred tyder det på, at antibiotika givet tidlig i livet kan være relateret til blandt andet udvikling af allergier, astma og overvægt.

Der er holdepunkter for, at en nedsat diversitet af tarmfloraen tidlig i livet kan have betydning for udvikling af allergier.

- Med udgangspunkt i at kolonisation med *Bifidobacteria* og *Lactobacilli* kunne have en beskyttende virkning overfor udvikling af allergi, mens kolonisation med *C. difficile* kunne bidrage til udvikling af allergi, undersøgte Sjögren et al i svensk studie fra 2009 (**Sjögren et al 2009**) sammenhængen mellem tarmfloraen tidlig i barndommen, især med henblik på forekomsten af *Bifidobacteria* og *Lactobacilli*, og udvikling af allergi indenfor de første fem leveår.

Afføringsprøver fra 47 børn blev undersøgt ved PCR fra hvor børnene var en uge, en måned og/eller to måneder gamle.

Sjögren et al fandt, at børn, der udviklede allergi indenfor de fem første leve år, sjældnere var koloniseret med *Lactobacillus* gruppe 1, *Bifidobacterium adolescentis* og

C. difficile de første to måneder af livet, og konkluderede, at det kunne være diversiteten af tarmfloraen, der havde betydning i forhold til udvikling af allergi; hvor en mere mangfoldig tarmflora tidlig i livet kunne være med til at beskytte overfor udvikling af allergi.

Forfatterne foreslår, at en høj diversitet af tarmfloraen kan bidrage til en velbalanceret immunrespons, som beskytter børn mod udvikling af allergi.

Sjøgren et al kunne ikke genfinde, at børn som udviklede allergi, hyppigere var koloniserede med *C. difficile* tidligt i barndommen tværtimod var børnene, som udviklede allergi i deres studie, sjældnere koloniserede med *C. difficile*.

- Russell et al (**Russell et al 2012**) undersøgte i et studie fra 2012 indflydelsen af to forskellige antibiotika, streptomycin og vancomycin, på tarmfloraen hos mus og følgende udvikling af astma. Nyfødte mus fik kliniske doser af streptomycin eller vancomycin.

Russell et al fandt, at mens streptomycin kun havde lidt indflydelse på tarmfloraen og udvikling af astma, medførte vancomycin en tydelig nedsat diversitet og ændret sammensætning af tarmfloraen; ligesom en øget risiko for udvikling af astma hos nyfødte, men ikke voksne mus.

I følge Russell et al ser det ud til, at en vancomycinpåvirket tarmflora producerer et andet sæt mikrobielle signaler, som kunne medføre en dysregulation af immunresponsen.

- I et stor longitudinal prospektiv studie fra 2011 (**Ajslev et al 2011**) undersøgte Ajslev et al sammenhængen mellem måden et barn blev født på (vaginal eller ved kejsesnit), moderens BMI før graviditeten, om barnet havde fået antibiotika op til 6-måneders alderen og senere risiko for overvægt hos barnet (her ved 7-års alderen). I studiet indgik i alt 28.354 mor-barn par (fra en dansk national fødselskohorte). Der fandtes ingen sammenhæng mellem måden at blive født på og overvægt ved 7-års alderen. At have fået antibiotika indenfor de første seks måneder i livet var forbundet med øget tendens til overvægt hos børn, hvis mødre havde været normalvægtige forud for graviditeten, mens der fandtes en nedsat risiko for overvægt ved 7-års alderen hos børn, hvis mødre havde været overvægtige forud for graviditeten. Ifølge Ajslev et al kunne forklaringen ligge i en ændret etablering og diversitet af tarmfloraen.

- Et lignende longitudinal studie blev gennemført af Trasande et al (**Trasande et al 2013**), hvor der indgik 11.532 børn (fra "Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC) født i Avon, UK, i 1991 til 1992 (fødselsvægt > 2500 g). Formålet var at undersøge sammenhængen mellem antibiotikaeksposition (indenfor tre forskellige tidsrum: når barnet var under seks måneder, mellem seks og 14 måneder og mellem 15 og 23 måneder gammelt) og BMI. Forældrene blev i tre forskellige spørgeskemaer, de fik tilsendt med posten, spurgt om deres barn havde fået antibiotika i en eller flere af de nævnte tidsperioder. BMI bestemtes ved fødsel, i 6-ugers-, 10-, 20- og 38-måneders alder og ved syv år. Af de 11.532 børn var det næsten 1/3 del, der havde fået antibiotika indenfor de første 6 måneder af deres liv. Ved 2-års alderen var det ca. 1/4 del af børnene, der endnu ikke havde fået antibiotika i deres liv.

Trasande et al fandt, at det at have fået antibiotika indenfor de første seks måneder af livet var forbundet med en konsekvent forhøjet BMI i alderen fra 10 til 38 måneder. Børn som havde fået antibiotika op til seks måneders alderen havde en signifikant højere BMI, da de var 38 måneder gammel. Der fandtes ingen sammenhæng mellem antibiotikaeksposition i alderen fra seks til 14 måneder og øget BMI. Og hos de, som fik antibiotika mellem 15 og 23 måneder, var der kun en association med BMI ved 7-års alderen, ikke op til 7-års alderen.

Nedenstående tabel 4 giver et overblik over de fem sidst beskrevne studier.

Tabel 4. Mulige helbredsmæssige konsekvenser af antibiotika tidligt i livet

Species	N	Eksposition	Prøve	Under-søgelse	Resultater	Reference
Mennesker (nyfødte)	74	Ampicillin + gentamycin	Fæces	PCR	Nedsat diversitet i studieperioden (3 uger). Øget risiko for nekrotiserende enterocolitis, sepsis og død.	(Greenwood et al 2014)
Mennesker (børn)	47		Fæces	PCR	Allergi første 5 år: <i>Lactobacillus</i> gruppe 1, <i>Bifidobacterium adolescentis</i> og <i>C. difficile</i> de første to måneder af livet. Diversiteten betydning for udvikling af allergi.	(Sjögren et al 2009a)
Mus	Ca. 25	Streptomycin/vancomycin	Fæces BAL	PCR	Vancomycin (ikke Streptomycin): nedsat diversitet, astma.	Russell et al 2012

Species	N	Eksposition	Prøve	Under-søgelse	Resultater	Reference
Mennesker (børn)	28354 mor/ barnpar	Forskellige antibiotika		BMI	Antibiotika indenfor første 6 måneder af livet: Blandt 7-årige øget risiko for overvægt, hvis mor var normalvægtig før graviditet, og nedsat risiko, hvis hun var overvægtig.	Ajslev et al 2011
Mennesker (børn)	11532 børn	Forskellige antibiotika		BMI	Fået antibiotika i alderen: ≤ 6 måneder, så ↑BMI i alderen 10-38 måneder. 6-14 måneder, så ikke ↑BMI. 15-23 måneder, så ↑BMI ved 7 års alder, ikke op til 7 års alderen.	Trasande et al 2013

4.2.4. Antibiotika senere i livet og vægtøgning

Også senere i livet kan behandling med antibiotika påvirke vægten:

- I et retrospektiv studie fra 2010 (**Thuny et al 2010**) undersøgte Thuny et al BMI af patienter med infektiøs endokarditis (n = 48), som blev behandlet med forskellige antibiotikaregimer for at kunne sammenligne effekten af de forskellige antibiotikaregimer på BMI.

BMI en måned før optræden af symptomer på endokarditis blev sammenlignet med BMI et år efter udskrivelsen fra sygehuset.

Alle patienter blev behandlet med antibiotika i fire til seks uger.

Thuny et al fandt en signifikant og vedvarende vægtøgning hos de patienter, der blev behandlet med vancomycin plus gentamycin, især hos mænd over 65 år, som ikke fik foretaget hjertekirurgi. Der blev ikke fundet vægtøgning hos de patienter, der blev behandlet med de øvrige antibiotikaregimer (ampicillin plus gentamicin) eller hos patienterne i kontrolgruppen.

- I et opfølgende studie fra samme forskningsteam (**Million 2013**) genfinder forfatterne den vægtøgende effekt af vancomycin ved patienter, der blev behandlet for endokarditis. Den vægtøgende effekt findes hos en ud af otte patienter sammenlignet med under en ud af 50 patienter ved behandling med amoxicillin.

Million et al kom frem til, at det var sammensætningen af tarmfloraen før opstart af den antibiotiske behandling, der havde betydning for, hvorvidt patienterne udviklede vægtøgning efter vancomycin. I denne sammenhæng fandtes, at forekomst af *E. coli* i den initiale tarmflora var relateret til senere vægttab, mens manglen på *E. coli* var tegn på senere vægtøgning.

Der var en patient, der udviklede fedme (initialt slank), som viste en dramatisk stigning i forekomsten af *L. reuteri*.

Million et al kunne ligeledes genfinde en karakteristisk profil af en "vancomycinpåvirket tarmflora" med øget forekomst af *Lactobacillus*, *Firmicutes* og *Bacteroides* og nedsat forekomst af *M. smithii*.

4.2.5. Tarmflora og centralnervesystemet

Også mellem centralnervesystemet og tarmfloraen findes der sammenhænge.

Tarm-hjerne-aksen betegner et kommunikationssystem, der forbinder nervesystemet, hormonsystemet og immunsystemet. Via denne akse kan mikroorganismer tilhørende tarmfloraen og deres stofskifteprodukter påvirke hjernen og omvendt.

Der er holdepunkter for, at tilstedeværelse af bakterier i tarmen er afgørende for den normale udvikling af hjernen.

Clark et al (Clarke 2013) fandt transmission af nerveimpulser i centralnervesystemet forstyrret ved mangel af en normal tarmflora med følger, der ikke altid var reversible. Bercik et al (Bercik et al 2011) fandt, at tarmfloraen kunne påvirke kemiske processer i hjernen og adfærd uafhængig af det autonome nervesystem, tarm-specifikke neurotransmitter eller inflammation. Og ifølge Bercik et al kan det ikke udelukkes, at tarmfloraen er involveret i patogenesen af psykiske lidelser hos patienter med irritabel tarmsygdom (Bercik et al 2011).

Og Maes, Kubera og Leunis fandt holdepunkter for, at øget gennemtrængelighed af tarmslimhinden i forhold til LPS, som er et produkt af gram negative bakterier, spiller en rolle i patogenesen af depression (Maes, Kubera og Leunis 2008).

I et studie fra 2013 (Park et al 2013) fremprovokerede Park et al kronisk depression hos mus for at undersøge, om depression medførte ændringer i tarmfunktionen og sammensætningen af tarmfloraen. Park et al fandt, at kronisk depression medførte ændret tarmbevægelighed og ændret sammensætning af tarmfloraen i tyktarmen.

5. DISKUSSION

5.1. Resultatdiskussion

Holdninger overfor antibiotika og antibiotikaresistens

Med udgangspunkt i de udvalgte studier ser det ud til, at langt fra alle patienter, der søger læge med symptomer på en mulig infektion, har en forventning om at få anti-

biotika (Soma et al 2005), især hvis det drejer sig om børn (Soma et al 2005) (Nordlie og Andersen 2004).

Hvad patienternes viden om infektioner og antibiotika angår, virker det til at kunne forbedres (Soma et al 2005).

Grunde til at ønske antibiotika kan være medicinske men også ikke-medicinske, som fx ikke at ønske fravær fra skole eller arbejde (Soma et al 2005).

Antibiotikaresistens kan fra patientens side være en grund til ikke at ønske antibiotika (Soma et al 2005).

Tidligere erfaringer og vaner ser også ud til at have indflydelse på patienternes holdning overfor antibiotika, hvor en grund til at forvente ordination af antibiotika kan være, at de tidligere havde fået det ved lignende symptomer (Soma et al 2005) (Tähtinen et al 2009).

En del af artiklerne handler om forældrenes holdninger til antibiotika ved symptomer på mulig infektion hos deres børn.

Her ser det ud til, at tilliden til lægerne fra forældrenes side generelt er ret stor, især hvis det drejer sig om egen læge (Nordlie og Andersen 2004).

Det ser ud til, at en del af småbørnsforældrene mener, at læger udskriver for mange antibiotika (Nordlie og Andersen 2004), og at det, forældrene primært ønsker, er tid nok ved konsultationen, rådgivning og vejledning i forhold til barnets sygdom, at blive lyttet til, at blive taget alvorlig, at få information og rådgivning for bedre at være i stand til at varetage det syge barn og opfølgning og kontrol af barnet, og ikke nødvendigvis antibiotikaudskrivelse (Nordlie og Andersen 2004). Bekymringer fra forældrenes side kan også være en vigtig faktor for lægekonsultation og antibiotikaordination hos små børn (Andre et al 2007).

Det ser ud til, at kommunikationen mellem lægen og patienten/forældrene ikke altid er optimal (Nordlie og Andersen 2004) (Soma et al, 2005), og at patienternes forventninger og lægens opfattelse af disse ikke altid stemmer overens (Soma et al, 2005), muligvis mindst, hvis det ikke er patientens faste læge, der ser patienten (Soma et al, 2005).

Når lægerne betragtes, så tyder de her udvalgte studier på, at der findes forskelle med hensyn til, hvor meget antibiotika de enkelte læger ordinerer, og at disse forskelle kan være ret udtalte.

Dette gælder både på landsbasis, hvor Melander et al (Melander et al 2003) fandt et højere forbrug i Sverige sammenlignet med Danmark, men også indenfor de enkelte lande og kommuner (Melander et al 2003), hvor forfatterne af et dansk studie (Steffensen, Schønheyder, Toft Sørensen 1997) fandt, at de læger der udskrev flest antibiotika i en dansk kommune, udskrev 15 gange så meget som de læger, der udskrev færrest antibiotika i samme kommune.

De fundne forskelle med henblik på hvor meget antibiotika de enkelte læger ordinerer, ses begrundet i forskelle i de gældende retningslinjer (Tähtinen et al 2009), men også i forskellige holdningerne til antibiotika og vaner hos de enkelte læger, patienter og forældre (Tähtinen et al 2009), (Steffensen, Schønheyder, Toft Sørensen 1997). Det tyder på, at guidelines og vaner påvirker hinanden (Tähtinen et al 2009).

Ud fra de tre kvalitative studier ser det ud til, at lægerne er bevidste om, at antibiotikaresistens findes. (Bjørkman et al 2010) (Bjørkman et al 2013) (Simpson 2007). Dog kan der være forskel i, hvorvidt antibiotikaresistens ses som problem, og i hvorvidt det indgår i beslutningen om valget af den antibiotiske behandling (Bjørkman et al 2010)

(Björkman et al 2013) (Simpson 2007). Kun de læger, som tager antibiotikaresistens alvorligt og anser det for et problem, følger de mere restriktive retningslinjer fuldstændigt. Antibiotika anses som noget, der ”beskytter patienten”. Retningslinjerne anses som noget, der skal følges ”for samfundets skyld”. ”Samfundets interesser” (begrænsning af antibiotikaresistens) er dog ikke det, lægerne ved valg af behandlingsstrategi prioriterer højest (Björkman et al, 2010) (Björkman et al, 2012) (Simpson, Wood, Butler 2007). Manglende kendskab til de gældende retningslinjer eller utilstrækkelig viden om, hvordan en specifik behandling skulle se ud, kan ligesom grunde relateret til sundhedssektoren være årsag til, at retningslinjerne ikke følges. Paradoksreaktionen kan forekomme, hvor lægerne tænker på resistensudvikling men vælger mere bredspektret antibiotikum for at være ”på den sikre side”, hvad patienten angår (Simpson, Wood, Butler 2007).

Faktorer der fremmer eller hæmmer forsigtig antibiotikabrug og deres betydning i forhold til OAS

Med udgangspunkt i de udvalgte studier ser det ud til, at faktorer der fremmer forsigtig antibiotikabrug i befolkningen kan være: ikke at forvente at få antibiotika, da man som patient eller forældre ved, at der det sted, man henvender sig, praktiseres en tilbageholdende antibiotikapolitik (Soma et al 2005), som forældre ikke at være bekymret over ens barns symptomer (Andre et al 2007), at have tillid til lægen, at opleve at lægen tager sig god tid ved konsultation, og at man som patient eller forældre får den nødvendige information, rådgivning og vejledning fra lægens side (Nordlie og Andersen 2004). Andre faktorer ser ud til at være vaner, der understøtter forsigtig antibiotikabrug, både personlige vaner og vaner på gruppeniveau (Soma et al 2005) (Nordlie og Andersen 2005) (Tähtinen et al 2009).

Hæmmende for at befolkningen bruger antibiotika forsigtigt, ser ud til at kunne være begrænset viden (om antibiotika, infektionssygdomme og deres behandling) (Soma et al 2005). Her er det komponenten begribelighed, der skal forbedres. Andre faktorer, der hæmmer forsigtig antibiotikabrug, ser ud til at kunne være at føle sig mere syg (Soma et al 2005), at være bekymret som forældre over ens barns symptomer (Andre et al 2007), at have en forventning om at få antibiotika, fordi man har fået antibiotika tidligere ved lignende symptomer (Soma et al 2005), oplevelse af tidspres fra lægens side, vaner der ikke understøtter forsigtig antibiotikabrug og ikke at ønske fravær fra skole/arbejde. Her er det især håndterbarheden, der skal forbedres.

Fremmende for at læger bruger antibiotika forsigtigt, ser ud til at kunne være interesse for infektionssygdomme og deres behandling (Björkman et al 2010), hensigtsmæssige vaner (Melander et al 2003), mulighed for at spørge en ”ekspert på infektioner og antibiotika” (Björkman et al 2010) til råds og at kende patienten (Fagan et al 2012). Disse faktorer ville bidrage til at lægerne oplever forsigtig antibiotikabrug håndterbar. At betragte antibiotikaresistens som et stort problem ser ud til at bidrage til, at læger oplever forsigtig antibiotikabrug meningsfuld.

Faktorer, der kan hæmme, at læger bruger antibiotika forsigtigt, ser ud til at være manglende viden om (Björkman et al 2010), hvordan en forsigtig behandlingsstrategi ville se ud, faktorer relateret til sundhedssektoren, der gør en afventende behandlings-

strategi svær og vaner, der ikke understøtter forsigtig antibiotikabrug (Björkman et al 2010). Disse faktorer ville påvirke håndterbarheden.

Det ikke at betragte antibiotikaresistens som et stort problem, og oplevelse af, at en antibiotisk behandling i henhold til de gældende retningslinjer ikke er ”den bedste behandling” for patienten, ser ud til at hæmme forsigtig antibiotikabrug (Björkman et al 2010), da den ikke opleves meningsfuld.

Nedenstående tabel viser faktorerne, der ud fra de udvalgte artikler ser ud til at fremme henholdsvis hæmme forsigtig antibiotikabrug og deres betydning for OAS.

Tabel 5. Faktorer der fremmer og hæmmer forsigtig antibiotikabrug og deres betydning for OAS

OAS-komponent	Fremmer	Hæmmer
Begribelighed	Læger: At være bevist om at antibiotikaresistens findes	Befolkning: Begrænset viden om sygdomme og antibiotika
Håndterbarhed	Befolkning: At have tillid til lægen, oplevelse af konsultation med god tid, information, og vejledning, mulighed for opfølgning, ikke være bekymrede, hensigtsmæssige vaner. Læger: Interesse for infektioner og antibiotika, viden (om antibiotika, antibiotikaresistens), at kende patienten, oplevelse af mulighed for hjælp fra ”specialister i antibiotika og infektioner”; hensigtsmæssige vaner.	Befolkning: Ønske om at blive hurtigere rask/ ikke at ønske fravær fra skole eller arbejde, dårlig kommunikation mellem læge og patient, at være bekymret som forældre, uhensigtsmæssige vaner. Læger: Manglende viden om, hvordan specifik behandling skulle se ud, uhensigtsmæssige vaner, sundhedssystem som gør afventende strategi svært, svært ved at ændre vaner.
Meningsfuldhed	Befolkning: Ikke ønske/forvente at få antibiotika, opfattelse af at læger udskriver for mange antibiotika til småbørn Læger: Opfattelse af at antibiotikaresistens er et problem	Befolkning: Læger: Balance: hovedopgaven (at behandle patienten bedst muligt) og folkesundheden, tvivl på at behandling i henhold til retningslinjer er ”effektiv nok”, opfattelse af at antibiotikaresistens ikke er et stort problem

Forslag til, hvordan forsigtig antibiotikabrug vil kunne fremmes ved at optimere OAS i sammenhæng med antibiotikabrug

OAS i sammenhæng med forsigtig antibiotikabrug ville kunne optimeres ved at understøtte de faktorer, der fremmer, og modvirke de faktorer, der hæmmer, at forsigtig antibiotikabrug opleves begribelig, håndterbar og meningsfuld.

Hvad befolkningen angår, så ville målet være at øge befolkningens viden om antibiotika, infektionssygdomme og deres behandling. Målet ville ligeledes være at identificere og komme ind på patienternes/forældrenes forventninger og eventuelle bekymringer og grunde til, hvorfor de ønsker antibiotika, inklusive ikke medicinske grunde. Målet ville desuden være at finde veje til, at patienterne/forældrene oplever, at lægen tager sig god tid ved konsultation, og at de får den nødvendige information, rådgivning og vejledning fra lægens side, og der er mulighed for opfølgning. Desuden ville målet være at understøtte hensigtsmæssige og omlægge uhensigtsmæssige vaner med henblik på antibiotikabrug og at opbygge et tillidsfyldt forhold mellem patienten/forældrene og den behandlende læge.

Hvad lægerne angår, ville målet være at øge interessen for infektionssygdomme og behandling heraf blandt de behandlende læger, at styrke hensigtsmæssige og omlægge uhensigtsmæssige vaner og at skabe god kontakt mellem den behandlende læge og ”eksperten i infektioner og antibiotika”.

Velfungerende kommunikation mellem patienten/forældrene og den behandlende læge eller mellem den behandlende læge og ”eksperten i infektioner og antibiotika”, typisk en mikrobiolog, ville kunne bidrage til, at disse mål opfyldes.

Et forslag til at fremme forsigtig antibiotikabrug vil derfor være at fremme velfungerende kommunikation mellem patienten/forældrene og den behandlende læge eller den behandlende læge og ”eksperten i infektioner og antibiotika”, det vil sige mikrobiologen.

Lægens opgave ville her være at styrke patientens eller forældrenes OAS, at bevidstgøre generelle modstandsressourcer og stimulere patienten/forældrene til at bruge eksisterende og potentielle modstandsressourcer. Et af målene er, at patienten/forældrene opfatter den behandlende læge, og den behandlende læge opfatter den mikrobiologiske læge, som en generel modstandsressource.

Der skal i samtaleprocessen skabes et rum, hvor den anden føler sig hørt og ubetinget positivt accepteret, hvor der gives plads til den anden på en åben, accepterende og inviterende måde, hvor dialogpartneren betragtes som et selvstændigt menneske, der er ansvarlig for sine handlinger, og der er ekspert på sig selv, sin situation og sine erfaringer (Langeland 2011). Det gælder om at tilrettelægge samtalen, så den anden kan strukturere og bevidstgøre sine livserfaringer på en måde som gør, at OAS kan blive forstærket (Langeland 2011). Patientens/forældrenes personlige historie skal betragtes som vigtig; fordi ved at blive bevidst om sin egen historie, erfaringer og situation, kan ressourcerne blive erkendt og givet opmærksomhed (Langeland 2011).

Samtaleprocessen skal være præget af sensibilitet, empati, åbenhed, ægthed, nærvær og selvrefleksion.

Sensibilitet beskrives som ”at være berørt”, som sårbarhed for den anden person (Nortvedt & Grimen, 2004); som en bevægelse i rummet mellem indtryk og vores bevidste forståelse (Nortvedt & Grimen, 2004). Det er i sensibiliteten, man bevæges af kliniske erfaringer, ikke bare som patofysiologiske fakta men som grundlag for etisk handling (Nortvedt & Grimen, 2004). Empati beskrives som følelsesmæssig indlevelse i andres situation; som en følelsesmæssig reaktion på den andens erfaringer og følelser, ikke det at man føler det samme som den anden (Nortvedt & Grimen, 2004).

Sensibilitet og empati er afgørende forudsætninger for bedst muligt at kunne fornemme og leve sig ind i andres situation og åbner op for at kunne ”blive inviteret ind i en andens univers/historie”.

Åbenhed og at være ”ægte” vil ligeledes være vigtige i samtaleprocessen. Det gælder om at være helt til stede på en ærlig måde. Tilstedeværelse betyder at være i kontakt med ”være-dimensionen” i mennesket (deVibe 2010). Den beskrives som kernen i oplevelsen af nærvær (deVibe 2010). Der skabes et rum, hvor man er helt tilstede og opmærksom men ikke analyserende, hvor man iagttager uden at dømme, hvor man møder, det som opstår i sindet, uden at reagere automatisk på det ud fra indlærte mønstre (deVibe 2010).

For at se, forstå og hjælpe en anden person er det vigtigt at kende sig selv, at være selv-reflekterende. Selvrefleksion betyder at forholde sig til sig selv, at være sit eget objekt, at have en fleksibel tilgang til sine følelser (Schibbye 1998). Selvrefleksion indebærer selvafrænsning (Schibbye 1998). For at have tilgang til en følelse, må følelsen være afgrænset som ens egen (Schibbye 1998). Selvrefleksion gør det muligt at forestille sig, se og leve sig ind i den andens subjektive verden. Er man ureflekteret i forhold til aspekter ved en selv, kan man ikke være reflekteret ved disse aspekter ved andre (Schibbye 1998).

Etisk konflikt

Hvad lægerne angår, ser det ud til, at læger generelt er bevidste om, at antibiotikaresistens findes (Björkman et al 2010) (Björkman et al 2013) (Simpson 2007). Det vil sige, det opleves ”begribeligt”, at antibiotika burde bruges forsigtigt. Men forsigtig antibiotikabrug opleves ikke altid som meningsfuld. Ifølge Antonowsky er komponenten ”meningsfuldhed” den vigtigste af de tre komponenter i OAS.

Begrundelsen for, at antibiotika skal bruges mere forsigtigt, plejer at være udvikling af antibiotikaresistens.

Det tyder på, at en mulig grund til, at læger ikke altid følger retningslinjerne, som anbefaler en mere restriktiv brug af antibiotika, kunne være, at lægerne ved ordination af antibiotika oplever en konflikt, hvor patienten på den ene side skal behandles bedst muligt; og på den anden side samfundet, hvor tiltagende antibiotikaresistens skal begrænses; og hvor der er holdepunkter for, at læger plejer at prioritere patienten højest (Björkman et al, 2010) (Björkman et al 2013) (Simpson, Wood, Butler 2007) (Metlay 2002).

Dermed kan lægernes prioritering af patientens interesser frem for samfundets interesser være årsag til, at retningslinjerne ikke følges (Simpson, Wood, Butler 2007), da det at følge retningslinjerne ikke opleves som ”meningsfuld” i forhold til ønsket om at sikre den aktuelle patient den ”bedst mulige” behandling.

Det kunne tænkes, at andre argumenter for at bruge antibiotika mere forsigtigt, hvor den enkelte patient var i centrum, ville føles mere meningsfulde og dermed bedre motiverer lægerne til at følge retningslinjerne end antibiotikaresistens, som kan føles ”fjern fra den aktuelle patient” og ”langt ind i fremtiden”.

Her kunne de mulige konsekvenser af antibiotikas påvirkning af tarmfloraen være motiverende til at bruge antibiotika forsigtig.

Antibiotika set på en ny måde

Mennesket og tarmflora har igennem evolutionen udviklet sig i fællesskab, mens forstyrrelse med antibiotika er et relativt nyt fænomen.

Antibiotika ses generelt som noget, der ”beskytter” mennesket, og som bortset fra de kendte bivirkninger ikke har negative konsekvenser for helbredet.

Ud fra de udvalgte studier er der dog holdepunkter for, at antibiotika også skal ses på en ny måde.

Det ideelle antibiotikum ville kun påvirke den eller de bakterier, der ønskes bekæmpet. Antibiotika påvirker dog i mere eller mindre grad den samlede bakterielle flora, inklusive tarmfloraen.

På trods af tarmfloraens evne til ”resilience” ser det ud til, at antibiotisk påvirkning kan medføre langvarige ændringer i sammensætningen af tarmfloraen (Suchodolsky et al 2009) (de la Cochetière et al 2005) (Dethlefsen et al 2008) (Dethlefsen og Relman 2011). Disse ændringer anses for at være følger af en direkte virkning af de brugte antibiotikum med baggrund i bakteriernes forskellige følsomhed, men indirekte virkninger på grund af interaktioner imellem de forskellige mikroorganismer i tarmen ser også ud til at spille en rolle (Dethlefsen et al 2008).

Antibiotika kan svække barriereeffekten med følgende øget risiko for kolonisation og dermed infektion med resistente mikroorganismer og spredning af disse (Ubeda et al 2010) (Buffie et al 2011) (Reeves et al 2011) (Stevens et al) (Serikov et al 2008) (Feirreira et al 2011). Eksempler er vancomycinresistente enterokokker (*VRE*), *C. difficile* eller resistente *Enterobacteriaceae*. Nedsat barriereeffekt overfor forskellige *Enterobacteriaceae* er bekymrende, da mange bakterier, der er årsag til sundhedssektorerhvervede infektioner, tilhører *Enterobacteriaceae* (Ubeda et al 2009).

Hvad mekanismerne bag barriereeffekten angår, så anses den at være begrundet i, at den normale tarmflora kun efterlader få nicher til udefrakommende bakterier, for eksempel med henblik på tilgængelige næringsstoffer og tilhæftningssteder, men også i vigtige indirekte mekanismer. I tilfælde af *VRE* fandt Brandl et al. (Brandl et al 2009), at RegIIIy, et molekyle tilhørende det medfødte immunsystem, spillede en vigtig rolle i værtens bekæmpelse af *VRE* ved drab af bakterierne i tyndtarmen.

Der er holdepunkter for, at selv tab af enkelte species kan have konsekvenser for helbredet. Buffie et al foreslår for eksempel, at det kunne være tabet af enkelte species efter clindamycin-administration, der kunne have været årsag til den øgede modtagelighed overfor *C. difficile* (Buffie et al 2011), at det kunne være, at clindamycinfølsomme bakterier havde en særlig rolle i forhold til beskyttelse overfor kolonisation og infektion med *C. difficile*. Eller at det var clindamycinresistente bakterier, der var ansvarlige for modstandsdygtigheden overfor *C. difficile*, men at disse var afhængige af clindamycinfølsomme bakterier, hvad vitale funktioner angik (Buffie et al 2011).

Reeves et al opstillede hypotesen, at medlemmer af *Lachnospiraceae* i hvert fald til dels kunne være ansvarlige for "barriereeffekten" overfor *C. difficile* hos mus (Reeves et al 2011).

Børn udgør en særlig sårbar gruppe. De har en mindre stabil tarmflora end voksne. Der er holdepunkter for, at behandling med antibiotika tidlig i livet kan have negative konsekvenser for barnets helbred (Greenwood et al 2014) og også senere i livet (Sjögren et al 2009). Det ser ud til, at forsinket kolonisation med *Bifidobacterium*, som følge af behandling med antibiotika tidlig i livet, spiller en særlig rolle (Tanaka et al 2009). Ikke forsinket kolonisation med *Bifidobacterium* er ifølge Hansen et al afgørende for udviklingen af immunsystemet (Hansen et al 2012). Forsinket kolonisation med *Bifidobacterium* fandtes på kort sigt at kunne medføre overvækst af *Enterobacteriaceae* (Tanaka et al 2009) og på langt sigt at være relateret til udvikling af allergi (Sjögren et al 2009). I tilfælde af børn, antibiotika og overvægt ser det ud til, at tidspunktet for, hvornår barnet får antibiotika, kunne være betydende i forhold til, om der findes sammenhæng mellem antibiotikaeksposition og BMI, og peger på perioden fra fødslen til seks måneders alderen som en tidsperiode med særlig sårbarhed (Trasande et al 2013).

Antibiotika kan også senere i livet påvirke vægten (Thuny et al 2010) (Million 2013), og sammensætningen af tarmfloraen er ændret ved fedme, diabetes og det metaboliske syndrom (Turnbaugh et al 2009) (Tims et al 2013). Som mekanismer hvorigennem tarmflora kan være relateret til overvægt og fedme foreslås øget ekstraktion af energi fra kosten eller påvirkning af kroppens energiregulering via produkter fra mikroorganismer tilhørende tarmfloraen. Det medfødte immunsystem anses også for at være involveret (Million 2013). I tilfælde af vægtøgningen som følge af vancomycin, kunne mekanismen være en modulation af tarmfloraen, hvor *Lactobacillus reuteri*, som er resistent overfor vancomycin og producer forskellige bacteriociner, kunne spille en rolle (Million 2013).

Der findes også sammenhænge mellem centralnervesystemet og tarmfloraen (Bercik et al 2011) (Maes, Kubera og Leunis 2008) (Park et al 2013).

Tarmfloraen udgør dermed et komplekst økosystem indlejret i et netværk af andre komplekse systemer, som immunsystemet, hormonsystemet og nervesystemet, hvor påvirkning ét sted kan medføre ændringer ét eller flere andre steder, som ikke altid behøver at være forudsigelige eller reversible.

Ifølge Gilbert, Sapp og Tauber (Gilbert, Sapp og Tauber 2012) begynder vi at forstå, at levende væsener ikke kan betragtes som individer i anatomisk og fysiologisk hen-

seende; at deres udvikling er ufuldstændig uden dem, de lever i symbiose med. Gilbert, Sapp og Tauber taler om ”holobionten”, som betegner et fælles organisme, hvor organismen og dens symbionter tilsammen udgør en enhed i anatomisk, udviklingsmæssig, fysiologisk, immunologisk og evolutionær forstand (Gilbert, Sapp og Tauber 2012).

Antibiotika har potentiale til at påvirke disse komplekse interaktioner. På trods af at stort fremskridt i udvikling og brug af dyrkningsuafhængige teknikker har muliggjort en begyndende forståelse af tarmfloraens sammensætning, dens komplekse funktioner og interaktioner, er den eksisterende viden stadig meget begrænset, og det ser ud til, at det ikke kan udelukkes, at behandling med antibiotika ved at påvirke tarmfloraen kan have negative konsekvenser for den enkelte patients helbred.

På den anden side kunne det være, at en bedre forståelse af rollen af de specifikke medlemmer af tarmfloraen også kunne bidrage til udvikling af nye forebyggende og terapeutiske strategier: Det ser fx ud til at en bestemt sammensætning af tarmfloraen kunne bruges som indikator for visse risikosituationer, som fx kolonisation med *C. difficile* (Rousseau et al 2010), recidiv af *C. difficile* (Chang et al 2008) eller udvikling af VRE bakteriem (Ubeda et al 2010).

Der kunne også ligge terapeutiske muligheder i tarmfloraens interaktioner med resten af kroppen: Reeves et al fandt for eksempel, at en enkelt komponent af tarmfloraen, i dette tilfælde *Lachnospiraceae*, delvist kunne gendanne ”barriere-effekten” overfor *C. difficile* (Reeves et al 2012).

Ligeledes kunne det tænkes, at sammenhængene mellem tarmfloraen og CNS kunne føre til supplerende eller nye behandlingsstrategier ved psykiske lidelser.

Bifidobacterium longum NCC3001 fandtes at have en angsthæmmende effekt hos mus med kronisk colitis (Bercik et al 2011), og Bravo et al fandt, at en bestemt *Lactobacillus*, *Lactobacillus rhamnosus*, kunne inducere ændringer, hvad neurotransmitteren GABA i hjernen angår, og kunne mindske angst- og depressionstypisk adfærd (Bravo et al 2011). Også mulige sammenhænge mellem autisme og tarmflora er blevet foreslået, hvor der fandtes lindring af symptomerne ved behandling med et antibiotikum (vancomycin) (Sandler et al).

Det kunne tænkes, at klarlægning af sammenhængene mellem tarmfloraen og forskellige sygdomme kunne medføre, at der i fremtiden defineres nye indikationer, bivirkninger og kontraindikationer, hvad antibiotika angår. Det kunne blandt andet medføre, at antibiotikas rolle i forskellige lægespecialer, som ikke primært har med behandling af infektioner at gøre, blev anderledes, da antibiotika kunne blive en del af fx den gastroenterologiske-, endokrinologiske- eller psykiatriske behandling. Dette kunne både medføre et øget forbrug af antibiotika på grund af nye indikationer, men også medføre mere forsigtig brug af antibiotika med baggrund i respekt for konsekvenserne.

Hvad den enkelte læge ved ordination af antibiotika angår, kunne det godt tænkes, at antibiotikas påvirkning af tarmfloraen og mulige negative konsekvenser for patientens helbred i højere grad kunne være motiverende til at bruge antibiotika forsigtigt, end antibiotikaresistens er det. Den enkelte patients bedste er her i centrum, det vil sige konflikten, hvor lægen skal balancere mellem den enkelte patients bedste og samfundets

bedste, undgås. Det vil sige, lægen vil kunne opleve forsigtig antibiotikabrug som meningsfuld i forhold til patientens interesser.

Dette ville kunne bidrage til en begrænsning af unødvendig brug af antibiotika og dermed kunne være med til at begrænse udviklingen af antibiotikaresistens.

Også Dethlefsen og Relnan ser i de komplekse sammenhænge mellem tarmfloraen og resten af kroppen, og antibiotikas potentiale til at påvirke disse, en grund til at bruge antibiotika mere tilbageholdene (Dethlefsen og Relnan 2011).

På den anden side kunne det også være, at lægen oplevede en ny konflikt, nu mellem patientens bedste her og nu og patientens bedste i fremtiden. Hvis lægen fx stod ved et barn med symptomer på en mulig infektion, kunne det være svært at balancere imellem risikoen for udvikling af en alvorlig infektion, som jo ubehandlet kunne være livsfarlig, og risikoen for senere udvikling af allergi, astma eller overvægt.

Mikrobiologen kunne her fungere som generel modstandsressource for lægen ved at rådgive med henblik på en dækkende og samtidig ”skånsom” behandling (både for patienten og miljøet).

En udfordring vil ligge i at formidle disse komplekse sammenhænge på en måde, så befolkningen og lægerne ikke bliver ”bange for antibiotika”, idet det kan være livsfarligt ikke at behandle en infektion med antibiotika, hvor det er nødvendigt, indtil fremtiden eventuelt byder på alternativer.

5.2. Metodediskussion

Litteraturen, der belyser befolkningens og lægernes holdning overfor antibiotika og antibiotikaresistens i de nordiske lande, ser ud til at være ret sparsom.

Nogle af de udvalgte artikler er heller ikke helt nye, hvorfor det ikke kan udelukkes, at resultaterne, hvis studierne blev gennemført i dag, ville være anderledes, da situationen, hvad resistensproblematikken angår, har ændret sig siden.

Resultaterne skal betragtes som gældende for de undersøgte studiepopulationer og kan ikke generaliseres.

Ikke optimal compliance overfor forsigtig antibiotikabrug er et komplekst fænomen med mange facetter. Intentionen i denne opgave er ikke at finde en løsning for hele problemstillingen men at komme med et bidrag. Derfor kunne resultaterne, selvom de ikke kan generaliseres, alligevel være nyttige og bidrage med en facet af helheden.

Hvad angår studierne, der belyser antibiotikas påvirkning af tarmfloraen og mulige helbredsmæssige konsekvenser, så kunne reproducerbarheden af resultaterne vanskelig-gøres på grund af emnets betragtelige omfang.

Det kunne være, at valg af andre søgeord eller udvalg af andre artikler blandt de mange titler, der kom frem ved litteratursøgningen, ville have medført ikke helt det samme resultat.

Hvad de enkelte studier angår, så er studiepopulationen i en del af studierne ret lille, hvilket gør, at resultaterne i mindre grad kan generaliseres.

Der blev valgt at tage både humane studier og dyrestudier med. Begge har deres fordele og ulemper. Fordelen ved dyrestudier er, at betingelserne i højere grad kan standardi-

seres, og dermed kan der i højere grad undgås bias i form af for eksempel påvirkning af tarmfloraen via kost, alder eller køn, som kunne være til stede i humane studier. Ulempen ved dyrestudier er, at resultaterne ikke med sikkerhed ville kunne overføres til mennesker.

Data stammer i studierne hovedsagelig fra undersøgelse af afføringsprøver ved PCR.

Det vil sige, der går ud fra, at afføringsprøver afspejler tarmfloraen.

Der kan heller ikke med sikkerhed siges, at prøverne blev taget og opbevaret på samme måde i de forskellige studier.

Også ved PCR-undersøgelser kan der være forskelle, hvor der i de forskellige studier fx blev brugt forskellige primere.

Et andet problem udgør årsagssammenhængene, som studierne ikke nødvendigvis kan sige noget om. Det vil sige, der kan ikke vides, om bestemte ændringer i sammensætningen af tarmfloraen er årsag til eller er følge af en bestemt tilstand eller sygdom.

Forskningsområdet er nyt, og teknikken er i stor udvikling, hvorfor teknikken kan være ret forskellig i studier, der er lidt ældre, sammenlignet med nyere studier. Den eksisterende viden om, hvordan en ”optimal tarmflora” skal se ud, hvordan den optimale prøve skal tages, lagres og undersøges er stadig begrænset. Dette kan gøre det svært at generalisere fundene i de enkelte studier.

Noget andet er, at det i de præsenterede studier som regel drejede sig om raske, unge individer. Men det kan ikke vides, om for eksempel evnen til ”resilience” ville være lige så stor og konsekvenserne de samme, hvis det var ældre eller svækkede individer eller individer med underliggende sygdomme.

På trods af disse begrænsninger ser det dog ud til, at der kan konkluderes, at antibiotika kan påvirke tarmfloraen, og det kan ikke udelukkes, at dette kunne have konsekvenser for helbredet. Hvorfor en mere forsigtig brug af antibiotika kunne være indiceret. Og det er dette, som er vigtigt i denne her sammenhæng.

6. KONKLUSION

Ud fra de udvalgte studier ser det ud til, at forsigtig antibiotikabrug i Norden kunne fremmes ved at fremme OAS i sammenhæng med antibiotikabrug hos befolkningen og lægerne ved hjælp af (i) at fremme velfungerende kommunikation mellem patienten eller forældrene til et sygt barn og den behandlende læge og mellem den behandlende læge og ”eksperten for infektioner og antibiotika”, fx en mikrobiolog og ved (ii) at bruge en anden motivation til forsigtig antibiotikabrug end antibiotikaresistens, hvor antibiotika bruges forsigtig for ”patientens skyld”, ikke for ”samfundets skyld”. Her kunne antibiotikas påvirkning af tarmfloraen og mulige helbredsmæssige konsekvenser være egnede. Den enkelte patients bedste ville her være i centrum, det vil sige konflikten, hvor lægen skal balancere mellem den enkelte patients interesser og samfundets interesser, undgås.

Vaner ser ud til at være afgørende for, hvordan antibiotika bruges. Hensigtsmæssige vaner i forhold til forsigtig antibiotikabrug skal støttes og uhensigtsmæssige vaner omlægges. I det følgende gives et forslag til, hvordan det, hvad lægernes vaner angår, i praksis kunne gøres.

7. ANBEFALINGER

”Lån en mikrobiolog for en dag”

Et forslag til, hvordan hensigtsmæssige vaner med henblik på forsigtig antibiotikabrug kunne støttes og uhensigtsmæssige vaner omlægges, kunne være et sundhedspædagogisk initiativ, der kunne kaldes ”Lån en mikrobiolog for en dag”.

Mikrobiologen indtager en nøglefunktion ved implementering af restriktiv antibiotikapolitik (Kolmos 1999), og erfaring viser, at tæt personlig kontakt med de kliniske læger i den daglige behandling af patienten er den mest effektive måde at sikre rationel antibiotikabrug og sikre at holde forbruget lavt (Kolmos 1999). Ifølge Steffensen, Schønheyder og Toft Sørensen (Steffensen, Schønheyder, Toft Sørensen 1997) skulle der anvendes målrettede strategier mod de praktiserende læger, der ordinerer flest antibiotika, hvis antibiotikaforbruget i almen praksis ønskes reduceret (Steffensen, Schønheyder, Toft Sørensen 1997).

En klinisk mikrobiologisk afdeling i Danmark betjener typisk de forskellige afdelinger på det sygehus, den selv befinder sig på, de forskellige afdelinger fra flere andre omkringliggende sygehuse, som ikke har deres egen klinisk mikrobiologisk afdeling, og de til området hørende almen- og speciallægepraksis. Den klinisk mikrobiologiske afdeling analyserer patientprøver fra og yder rådgivning til alle disse.

En del af arbejdet som læge på en klinisk mikrobiologisk afdeling består i rådgivning af læger fra de forskellige sygehusafdelinger og lægepraksis med henblik på diagnostik og behandling af patienter med mulige eller verificerede infektioner.

Dette foregår mest via telefon, hvor den mikrobiologiske læge kontakter lægerne på de forskellige afdelinger ved visse fund; og hvor lægerne fra de forskellige sygehusafdelinger og lægepraksis kontakter den mikrobiologiske læge ved spørgsmål om fx mikrobielle fund, behandling af en patient, prøvetagning osv.

En anden opgave består i at deltage i faste konferencer på forskellige sygehusafdelinger, typisk afdelinger med patienter, hvor infektioner forekommer hyppigt, er komplicerede eller langvarige. Her mødes den mikrobiologiske læge med lægerne fra disse afdelinger, typisk på de nævnte afdelinger, og man diskuterer den antibiotiske behandling af alle eller udvalgte patienter, ligesom der diskuteres evt. prøver eller undersøgelser, der skal tages.

Når en læge kontakter en mikrobiologisk læge for at få et råd med henblik på den antibiotiske behandling af en bestemt patient, søger lægen bevidst om hjælp hos mikrobiologen. Der vil dog være situationer, hvor læger ikke kontakter mikrobiologen, fordi hun/han mener ”at gøre det rigtige”, ”det mest optimale”, som ikke altid behøver være tilfældet. En sundhedspædagogisk udfordring vil ligge i at få fat i disse situationer.

Initiativet ”Lån en mikrobiolog for en dag” er tænkt til at kunne være med til at gøre læger bedre til at bruge antibiotika forsigtig, især hvor ikke-optimal brug er en følge af ubevidste uhensigtsmæssige vaner.

Ideen er, at man som læge (læge på en sygehusafdeling, praktiserende læge eller praktiserende speciallæge) får mulighed for at ”låne en mikrobiolog for en dag”, hvor mikrobiologen følger den anden læge i lægens normale arbejdsdag. Mikrobiologen iagttager, hvordan lægen håndterer de forskellige problemstillinger i forhold til fx brug af antibiotika. Det er meningen, at mikrobiologen i første omgang ikke blander sig i det, den anden læge foretager sig, men mere har rollen som tilskuer og kun blander sig, når den anden læge ønsker dette/beder om hjælp. Efterfølgende ville der være plads til diskussion og vejledning.

Fordelen med denne form for ”vejledning/dialog/undervisning” ville være, at udgangspunktet er den lærendes dagligdag, dvs. der ville være mulighed for et individuelt og behovsstyret læringsforløb. Da mikrobiologen ville optræde som ”tilskuer”, ville der være chance for, at evt. uhensigtsmæssige vaner i forhold til brug af antibiotika hos den ”lærende” læge kunne opdages, tages op, så de kan ændres.

Læring er, når noget hos den, der kunne komme til at lære, kobles sammen med noget andet eller differentieres, og det giver mening.

Erfaring er en central del af menneskets læreproces, og læring foregår bedst ved at knytte læringsstoffet sammen med egen erfaring, udgangspunktet i egen erfaring skaber større motivation for læring (Mach-Zagel og Saugstad 2009). Dette ville være tilfældet i det tænkte initiativ.

Initiativet kunne være interessant både for læger, som arbejder et sted, hvor der er mange patienter med infektioner, og for læger, som ikke møder så mange patienter med infektioner i deres dagligdag.

Både læger, der ofte møder infektionsrelaterede problemstillinger, og dem som ikke møder disse ofte, kunne have uhensigtsmæssige vaner i forhold til at styre patienternes antibiotiske behandling, hvorfor det ville være gavnligt at få disse identificeret og lavet om.

Mens handling er kendetegnet ved at være bevidst, reflekteret, rettet mod forandring, vidensbaseret og meningsfuld, er en vane karakteriseret ved at være oftest ikke bevidst, ureflekteret, præget af gentagelse, socialiseret, en slags blind praksis. Langt det meste af det, vi foretager os i det daglige liv/praksis, er baseret på vaner. Vanernes funktion er, at ”gøre livet lettere” (Mach-Zagel og Saugstad 2009). En vane kan via en handlekt laves om til en ny vane. Dvs. vejen fra en uhensigtsmæssig vane går via en handling (bevidst) til en ny, nu hensigtsmæssig vane (Mach-Zagel og Saugstad 2009). Det, der skal ændres på, kan være forskelligt, det kan være, at det gælder om at undlade at gøre noget, man har gjort tidligere, at noget skal gøres på en anden måde, eller at man skal gøre noget helt nyt. I tilfælde af den optimale antibiotiske behandling kunne alle tre muligheder være tilfældet.

Motivation er en central faktor for læring. Hvis den lærende selv har valgt ”at låne en mikrobiolog” ville dette øge motivationen, da det ”at ville have en mikrobiolog med for en dag” så ville være en personlig beslutning, et eget ønske, et selvdefineret mål.

Beslutningen ville her være taget udefra individuelle forudsætninger og med et personligt og følelsesmæssigt engagement. ”Følelse og viden ville gå hånd i hånd” (Mach-Zagel og Saugstad 2009).

Hvis derimod beslutningen om, at man skal have en mikrobiolog med for en dag, kommer ”oppefra”, kunne dette påvirke motivationen i negativ retning. Vedkommende kunne føle sig kontrolleret, overvåget, ”ikke god nok”, som ”til eksamen”. Dette kunne føre til, at vedkommende ikke ”åbner” op over for mikrobiologen, ikke tør stille spørgsmål, hvor der er behov, gør som om at ”have styr på det hele”, at ”kunne alt” og ville være bange for, at eventuel ”uvidenhed bliver afsløret”. Dette ville gøre læring meget svært eller umuligt.

Hvis man tænker på, hvilken pædagogisk metode, der ville være velegnet i forhold til initiativet, kunne vejledning og dialog være muligheder. Valget mellem disse to kunne være afhængig af, hvem den ”rekvirerende læge er”, og hvor stor erfaring vedkommende har.

Ved vejledning gælder det om at ”føre den studerende hen mod den rette faglige vej og at lære den studerende at kunne koble sine nye kliniske erfaringer sammen med basal viden, hvor koblingen støtter hende i at gøre den teoretiske viden anvendelig i praksis” (Mach-Zagel og Saugstad 2009). ”Samtidig oplever den vejledte, at der er mange situationer i klinikken, som ikke kan takles efter bogen, og at der ikke altid er en direkte sammenhæng mellem teori og virkelighed” (Mach-Zagel og Saugstad 2009). Vejledning kunne være en oplagt metode i tilfælde, hvor den læge, som har ”lånt mikrobiologen”, er mindre erfaren i omgang med infektionssygdomme og deres behandling.

Dialog betegner en ligestillet diskussion om et bestemt tema, der er relevant og meningsfuld for alle deltagere. Den anvendes ofte, hvor deltagernes erfaring og erfaringsudveksling udgør indholdet af undervisningen (Mach-Zagel og Saugstad 2009). Pædagogens funktion i dialogen er at udtrykke antitese til samtalepartnerens tese (Mach-Zagel og Saugstad 2009). Gennem argumentationskunst bliver begge parter oprindelige standpunkt ophævet, og i fællesskab opnår de en ny og større erkendelse (syntese). Forudsætningen er, at både tese og antitese skal være gennemtænkte (Mach-Zagel og Saugstad 2009). Metoden diskussion kunne være egnet, hvor det er en erfaren læge, som har ”lånt mikrobiologen”. Så kunne den optimale behandlingsstrategi diskuteres, da der i langt fra alle tilfælde findes kun én rigtige løsning.

Initiativet ”Lån en mikrobiolog” kunne have potentiale til at være en god ramme for at synliggøre eventuelle ubevidste uhensigtsmæssige vaner og for læring generelt. En af grundene dertil er, at udgangspunktet er den lærendes konkrete arbejdsituation. Den lærende ville kunne formulere eventuelle problemer og handlemål, rammen ville give plads til diskussion, og den lærende ville være aktiv inddraget, alt sammen gode forudsætninger for læring.

Det vil være vigtigt, at begge parter er motiverede og nysgerrige, at forholdet mellem nyt og kendt er afbalanceret, at det nye stof formidles i passende bidder med tænkepauser og afbrydelser, at det nye stof gentages og afprøves, og at formidlingen afbrydes før mætningsgraden er nået (Mach-Zagel og Saugstad 2009).

Ifølge T Saugstad (Mach-Zagel og Saugstad 2009) skal forholdet mellem progression og regression være passende. Progression beskriver en psykisk tilstand, hvor individet er udadvendt, åbent overfor udfordringer, nye oplevelser, indlæring og ændring (Mach-Zagel og Saugstad 2009), mens regression beskriver psykisk tilbagetrækning, hvor der foretrækkes fordybelse, fællesskab og gensidig forståelse. Regression fungerer som psykisk hvile og opladning og kan støtte kreativ og intuitiv tænkning (Mach-Zagel og Saugstad 2009).

I initiativet ”lån en mikrobiolog” ville dette betyde, at der i læringssituationen skal gives tid og rum til gentagelser, øvelser, fordybelse, omtanke, kreativitet og adspredelse.

En evaluering kan være ekstern eller intern, den kan være prospektiv eller retrospektiv. Man kan evaluere processen eller effekten. Hvis vi vil evaluere deltagernes udbytte, vil det især være effekten, man evaluerer.

Man kunne fx forud for initiativet ved hjælp af et spørgeskema eller interview spørge deltagerne (lægerne som vil låne en mikrobiolog), hvad de forventer at få ud af initiativet, hvad de gerne vil lære, hvad det er, de oplever som problem, hvad deres mål og handlebarrierer er, og hvad de vil bruge mikrobiologen til. Efter initiativet kunne man følge op med et nyt spørgeskema med spørgsmål om, fx hvad der var godt, hvad der var mindre godt, forslag til forbedringer, hvad deltagerne blev bedre til, og om de føler, de har lært det, de gerne ville. Ved at sammenligne de prospektive og retrospektive data kunne man vurdere effekten.

En anden mulighed kunne være et spørgeskema/interview med spørgsmål om antibiotika, infektionssygdomme og deres behandling, igen både prospektivt og retrospektivt, og efterfølgende igen vurdering af effekten ved at sammenligne svarene fra før og efter initiativet. Her kan der dog være tilfælde, hvor det, deltagerne har lært, ikke afspejles i svarene, da initiativet tager udgangspunkt i vedkommende læges konkrete arbejdsdag, hvor det ikke er sikkert, at det, der i spørgeskemaet/interviewet bliver spurgt om, er det, der blev lært den specielle dag.

En tredje mulighed vil være at vurdere deltagernes udbytte ud fra, hvilke antibiotika vedkommende ordinerer til hvilke infektionstyper, hvor længe det respektive antibiotikum blev givet og i hvilke doser. Også her ville en sammenligning mellem før og efter være oplagt.

7. REFERENCER

- Ajslev, T.A., Andersen, C.S., Gamborg, M, Sørensen, T.I.A. & Jess, T (2011). Childhood overweight after establishment of the gut microbiota: the role of delivery mode, pre-pregnancy weight and early administration of antibiotics. *International Journal of Obesity* 35, 522-529.
- André, M., Hedin, K., Håkansson, A., Mölsted, S., Rodhe, N. & Petersson, C. (2007). "More physician consultations and antibiotic prescriptions in families with high concern about infectious illness- adequate response to infection-prone child or self-fulfilling prophecy?". *Family Practice*; 24: 302-307.
- Antonowsky, A. (2009). *Helsens mysterium: at tåle stress og forblive rask*. Hans Reitzels Forlag.
- Bercik, P., Denou, E., Collins, J., Jackson, W., Lu, J., Jury, J., Deng, Y., Blennerhassett, P., Macri, J., McCoy, K.D., Verdu, E.F. & Collins, S.M. (2011). The intestinal microbiota affect central levels of brain-derived neutrophic factor and behavior in mice. *Gastroenterology*, Aug;141(2):599-609.
- Bercik, P., Park, A.J., Sinclair, D., Khoshdel, A., Lu, J., Huang, X., Deng, Y., Blennerhassett, P.A., Fahnstock, M., Moine, D., Berger, B., Huizinga, J.D., Kunze, W., McLean, P.G., Bergonzelli, G.E., Collins, S.M., Verdu, E.F. (2011) The anxiolytic effect of *Bifidobacterium longum* NCC3001 involves vagal pathways for gut-brain communication. *Neurogastroenterol Motil*, Dec;23(12):1132-9.
- Bezirtzoglou, E. (1997) The intestinal microflora during the first weeks of life. *Anaerobe*. 3:173-177.
- Björkman, I., Berg, J., Viberg, N. & Lundborg C.S. (2013). "Awareness of antibiotic resistance and antibiotic prescribing in UTI treatment: A qualitative study among primary care physicians in Sweden", *Scandinavian Journal of Primary Health Care*, 31: 50-55.
- Björkman, I., Berg, J., Röing, M., Erntell, M. & Lundborg, C.S. (2010). "Perceptions among Swedish hospital physicians on prescribing of antibiotics and antibiotic resistance", *Qual Saf Health Care*; 19:e8.
- Brandl, K., Plitas, G., Mihu, C.N., Ubeda, C., Jia, T., Fleisher, M., Schnabl, B., DeMatteo, R.P. & Pamer, E.G. (2008). Vancomycin-resistant enterococci exploit antibiotic-induced innate immune deficits, *Nature*, October 9; 455(7214): 804-807.
- Bravo, J.A., Forsythe, P., Chew, M.V., Escaravage, E., Savignac, H.M., Dinan, T.G., Bienenstock, J., & Cryan, J.F. (2011) Ingestion of *Lactobacillus* strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve, *PNAS*. Vol 108, no 38.

Buffi, C.G., Jarchum, I., Equinda, M., Lipuma, Gabourne, A., Viale, A., Ubeda, C., Xavier, J. & Pamer, E. (2011) Profound alterations of the Intestinal Microbiota following a Single Dose of Clindamycin Results in Sustained Susceptibility to Clostridium difficile-Induced Colitis, *Infection and Immunity*. July, p 62-73.

Burkhart, P.V. & Sabate, E. (2003). Adherence to long-term therapies: evidens for action. Geneva: World Health Organization.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Vital signs: carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2013; 62: 165-70.

Chang, J.Y., Antonopoulos, D.A., Kalra, A., Tonelli, A., Khalife, W.T., Schmidt, T.M. & Young, V.B. (2008) Decreased Diversity of the Fecal Microbiome in Recurrent Clostridium difficile-Associated Diarrhea, *The Journal of Infectious Diseases*, 197;435-8.

Cohen, M. & Kanter, Y. (2004). Relation Between Sense of Coherence and Glycemic Control in Type 1 and Type 2 Diabetes, *Behavioral Medicine*, vol 29, 175-183.

Col, N.F., O'Connor, R.W.(1987). Estimating worldwide current antibiotic usage: report of task force 1, *Rev Infect Dis*. Vol 9 (suppl 3):232-43.

Corless, I.B., Guarino, A.J., Nicholas, P.K., Tyer-Viola, L., Kirksey, K., Brion, J., Dawson-Rose, C., Eller, L.S., Rivero-Mendez, M., Kemppainen, J., Nokes, K., Sefcik, E., Voss, J., Wantland, D., Johnson, M.O., Phillips, J.C., Webel, A., Ipinge, S., Portillo, C., Chen, W.T., Maryland, M., Hamilton, M.J., Reid, P., Hickey, D., Holzemer, W.L. & Sullivan, K.K. (2012). Mediators of antiretroviral adherence: A multisite international study. *Aids Care: Psychological and Socio-medical Aspects of AIDS/HIV*, 25:3, 364-377.

DANMAP 2012. Available at: www.danmap.org

De la Cochetière, M.F., Durand, T., Lepage, P., Bourreille, A., Galmiche, J.P. & Doré, J. (2005). Resilience of the Dominant Human Fecal Microbiota upon Short-Course Antibiotic Challenge., *Journal of Clinical Microbiology*, Nov, p. 5588-5592.

deVibe, M. (2010). Tistedeværelse i vejledning. I Karlsson, B Oterholt, F. *Fenomener i faglig vejledning*. Oslo. Universitetsforlaget. Kap. 3, ss.40-56

Dethlefsen, L., Huse, S., Sogin, M.L. & Relman, D.A. (2008). The Pervasive Effects of an Antibiotic on the Human Gut Microbiota, as Revealed by Deep 16S rRNA Sequencing. *PLoS Biology*, vol. 6, issue 11, pp. 2383-2400.

Dethlefsen, L. & Relman, D.A. (2011). Incomplete recovery and individualized responses of the human distal gut microbiota to repeated antibiotic perturbation. *PNAS*, march 15, vol. 108, 4554-4561.

ECDC <http://ecdc.europa.eu/en/EAAD/Pages/Home.aspx>

ECDC/EMA (2009) Technical Report. The bacterial challenge: time to react. Available at: [http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0909 TER The Bacterial Challenge Time to React](http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0909_TER_The_Bacterial_Challenge_Time_to_React).

Fagan, M., Mæhlen, M., Lindbæk, M. & Berild, D. (2012), "Antibiotic prescribing in nursing homes in an area with low prevalence of antibiotic resistance: Compliance with national guidelines", *Scandinavian Journal of Primary Health Care*, 30: 10-15.

Ferreira, R.B.R., Gill, N., Willing, B.P., Antunes, L.C.M., Russell, S.L., Croxen, M.A. & Finlay, B.B. (2011). The Intestinal Microbiota Plays a Role in Salmonella-Induced Colitis Independent of Pathogen Colonization, *PLoS ONE*, vol.6, issue 5, pp.1-11.

Foughy, F., Guinane, C.M., Hussey, S., Wall, R., Ryan, A., Dempsey, E.M., Murphy, B., Ross, R.P., Fitzgerald, G.F., Stanton, C. & Cotter, P.D. (2012). High-Throughput Sequencing Reveals the incomplete, Short-Term Recovery of Infant Gut Microbiota following Parenteral Antibiotic treatment with Ampicillin and Gentamicin. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, vol 56, no 11, p. 5811-5820.

Freire-Moran, L., Aronsson, B., Manz, C., Gyssens, I.C., So, A.S., Monnet, D.L. & Cars, O. (2011). Critical shortage of new antibiotics in development of multi-drug resistant bacteria-Time to react is now, *Drug Resistance updates* 14:118-124.

Greenwood, C., Morrow, A.L., Lagomarcino, A., Altaye, M., Taft, D.H., Zhuoteng, Y, Newburg, D.S., Ward, D.V. & Schibler, K.R. (2014) Early Empiric Antibiotic Use in Preterm Infants Is Associated with Lower Bacterial Diversity and Higher Relative Abundance of *Enterobacter*. *The Journal of Pediatrics*. Vol.165, No 1, p 23-29.

Gilbert, S.F., Sapp, J. og Tauber, A.I. (2012) A symbiotic view of life: We have never been individuals. *Quart Rev. Biol.* 87 325-341

Gronlund, M.M., Lehtonen, O.P., Eerola, E. & Kero, P. (1999) Fecal microflora in healthy infants born by different methods of delivery; permanent changes in intestinal flora after cesarean delivery. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 28:19-25.

Hansen, C.H., Nielsen, D.S., Kverka, M., Zakostelska, Z., Klimesova, K., Hudcovic, T., Tlaskalova-Hogenova, H., Hansen, A.K. (2012), Patterns of early gut colonization shape future immune responses of the host. *PLoS One*, 2012;7(3):e34043.

Kolmos, H.J. (1999), Interaction between the microbiology laboratory and clinician: what the microbiologist can provide. *Journal of Hospital Infection*. Vol 43, Supplement 1, p S285-S291.

Kumarasamy, K.K., Toleman, M.A., Walsh, T.R., et al. (2010) Emergence of new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan and the U.K: a molecular, biological and epidemiological study. *Lancet Infect Dis* vol 10:597-602.

Langeland, E. (2011). Salutogene samtalegrupper. I Lerdal, A. og Fagermoen, M.S. (reds.). Læring og mestring-et helsefremmende perspektiv i praksis og forskning. Oslo. Gyldendal akademiske. S. 208-235

Laxminarayan R., et al.(2013) Antibiotic resistance - the need for global solutions. *Lancet Infect Dis*.Dec; **13**(12):1057-98.

Mach-Zagel , R. og Saugstad, T. (2009) Sundhedspædagogik for praktikere, 3.udgave, 1.oplag Munksgaard Danmark, København

Maes, M., Kubera, M. & Leunis, J.C. (2008) The gut-brain barrier in major depression: Intestinal mucosal dysfunction with an increased translocation of LPS from gram negative *Enterobacteriaceae* (leaky gut) plays a role in the inflammatory pathophysiology of depression., *Neuroendocrinology Letters*. Vol29, No1.

Melander, E., Nissen, A., Henricson, K., Merlo, J., Mölsted, S., Kampmann, J.P., Lithman, T., Hansen, E.H. & Melander, A. (2003). "Utilisation of antibiotics in young children: opposite relationships to adult educational levels in Danish and Swedish counties", *Eur J Clin Pharmacol*, 59: 331-335.

Metlay, J.P., Shea, J.A., Crosette, L.B. & Asch, D.A. (2002). Tensions in Antibiotic Prescribing. Pitting Social Concerns Against the Interest of Individual Patients. *JGIM* 17:87-94

Million, M., Thuny, F., Angelakis, E., Casalta, J.P., Giorgi, R., Habib, G. & Raoult, D. (2013) *Lactobacillus reuteri* and *Escherichia coli* in the human gut microbiota may predict weight gain associated with vancomycin treatment. *Nutrition & Diabetes*, 3, e87

Million, M., Angelakis, E., Maraninchi, M., Henry, M., Giorgi, Valero, R., Vialettes, B. & Raoult, D. (2013) Correlation between body mass index and gut concentrations of *Lactobacillus reuteri*, *Bifidobacterium animalis*, *Methanobrevibacter smithii* and *Escherichia coli*. *International Journal of Obesity*, 37, p 1460-1466.

Mayer, E.A. (2011). Gut feelings, the emerging biology of gut-brain communication. *Nature Rev Neurosc*, 12, 453-466.

Nabi , H., Vahtera, J., Singh-Manoux, A., Pentti, J., Oksanen, T., Gimeno, D., Elovainio, M., Virtanen, M., Klaukka, T. & Kivimaki, M. (2008) Do psychological attributes matter for adherence to antihypertensive medication? The Finnish Public Sector Study. *J Hypertens* . November 26(11):2236-2243.

Nordlie, A.L. & Andersen, B.M. (2004). "Foreldres syn på legens rolle ved antibiotikabruk hos barna", *Tidsskr Nor Lægeforen*, nr. 17; 124: 2240-1.

- Nortvedt, P. og Grimen, H. (2004). Sensibilitet og refleksjon: filosofi og videnskapsteori for helsefag. Oslo. Gyldendal Norsk forlag. kap 3. Sensibilitet, kunnskap og etikk ss 61-77
- Okeke, I.N., Edelman, R. (2001). Dissimination of antibiotic resistant bacteria across geographic borders. *Clin Infect Dis*. Vol 33:364-69.
- Park, A.J., Collin, J., Blennerhasset, P.A., Verdu, E.F., Bercik, P., Collins, S.M. (2013). Altered colonic function and microbiota profile in a mouse model of chronic depression. *Neurogastroenterology & Motility* published by *John Wiley & Sons Ltd* (Abstrakt).
- Penders, J., Thijs, C., Vink, C., Stelma, F.F., Snijders, B., Kummeling, I., van den Brandt, P.A., & Stobberingh, E.E. (2006) Factors Influencing the Composition of the Intestinal Microbiota in Early Infancy, *Pediatrics*, Vol 118, No 2, p 511-521.
- Rastall, R.A. (2004) Bacteria in the gut: friends and foes and how to alter the balance, *J Nutr*, 134(suppl),: 2022S-2026S.
- Reeves, A.E., Koenigsnecht, M.J., Bergin, I.L. & Young, V.B. (2012). Suppression of *Clostridium difficile* in the Gastrointestinal Tracts of Germfree Mice Inoculated with a Murine Isolate from the Family Lachnospiraceae., *Infection and Immunity*, vol. 80, number 11, pp. 3786-3794.
- Reeves, A.E., Theriot, C.M., Bergin, I.L., Huffnagle, G.B., Schloss, P.D. & Young, V.B. (2011) The interplay between microbiome dynamics and pathogen dynamics in a murine model of *Clostridium difficile* infection, *Gut Microbes*, 2:3, 145-158.
- Rousseau, C., Levenez, F., Fouqueray, C., Doré, J., Collignon, A. & Lepage, P. (2011) *Clostridium difficile* Colonization in Early Infancy Is Accompanied by Changes in Intestinal Microbiota Composition., *Journal of Clinical Microbiology*, mar, p 858-865.
- Russell, S.L., Gold, M.J., Hartman, M., Willing, B.P., Thorson, L., Wlodarska, M., Gill, N., Blanchet, M.R., Mohn, W.M. & McNagny, K.M. (2012) Early life antibiotic-driven changes in microbiota enhance susceptibility to allergic asthma, *EMBO reports*, Vol 13, No 5.
- Russell, S.L., Gold, M.J., Willing, B.P., Thorson, L., McNagny, K.M. & Finlay, B.B. (2013) Perinatal antibiotic treatment affects murine microbiota, immune responses and allergic asthma, *Gut Microbes*, 4:2, 158-164.
- Sandén-Eriksson, B. (1999). Coping with type 2 diabetes: the role of sense of coherence compared with active management. *Journal of Advanced Nursing*. 31(6), 1393-1397.
- Sandler, R.H.. Short-term benefit from oral vancomycin treatment of regressive-onset autism, *J Child Neurol* 15, 429-435.

Schibbye, A.-L. (1998). Å bli kjent med seg selv og den andre: om selvrefleksivitet og undring i dialektisk relasjonsteori. I Andersen, J.W. og Karlsson, B (red.). *Psykatri i endring*. Ad Notam Gyldendal.kap 6.

Sekirov, I., Tam, N.M., Jogova, M., Robertson, M.L., Li, Y., Lupp, C. & Finlay, B.B. (2008). Antibiotic-Induced Perturbations of the Intestinal Microbiota Alter Host Susceptibility to Enteric Infection, *Infection and Immunity*, Oct., pp. 4726-4736.

Simpson, S.A., Wood, F., Butler, C.C. (2007). General practitioners' perceptions of antimicrobial resistance: a qualitative study. *J Antimicrob Chemother.* Feb;59(2):292-6.

Sjögren, Y.M., Jenmalm, M.C., Böttcher, M.F., Björkstén, B. & Sverremark-Ekström (2009) Altered early infant gut microbiota in children developing allergy up to 5 years of age, *Clinical and experimental allergy*, 39, 518-526.

Soma, M., Slapgård, H., Lerberg, M. & Lindberg, M. (2005). "Pasienters forventninger om antibiotika ved symptomer på luftveisinfeksjon", *Tidsskr Nor Lægeforen*, nr. 15; 125: 1994-7.

Steffensen, F.H. , Schønheyder , H.K. & Sørensen, H.T. (1997). "High Prescribers of Antibiotics Among General Practitioners - Relation to Prescribing Habits of Other Drugs and Use of Microbiological Diagnostics", *Scand J Infect Dis* 29: 409-413.

Stevens, V., Dumyati, G., Fine, L.S., Fisher, S.G. & van Wijngaarden, E. (2011). Cumulative Antibiotic Exposure Over Time and the Risk of *Clostridium difficile* infection. *Clinical Infectious Diseases*, 5vol. 3(1), pp. 42-48

Suchodolsky, J.S., Dowd, S.E., Westermarck, E., Steiner, J.M., Wolcott, R.D., Spillmann, T. & Harmoinen, J.A. (2009). *BMC Microbiology*, 9:219

Sundhedsstyrelsen (2012): "Vejledningen om ordination af antibiotika 2012" available at: www.sundhedsstyrelsen.dk/publ/Publ2012/11nov/antibiotikaOrdvej1

Täthinen, P.A., Boonacker, C.W.B., Rovers, M.M., Rovers, M.M., Schilder, A.G.M., Huovinen, P., Liuksila, P.R., Ruuskanen, O. & Ruohola, A. (2009), "Parental experiences and attitudes regarding the management of acute otitis media – a comparative questionnaire between Finland and the Netherlands", *Family Practice*; 26: 488-492.

Tanaka, S., Kobayashi, T., Songjinda, P., Tateyama, A., Tsubouchi, M., Kiyohara, C., Shirakawa, T., Sonomoto, K. & Nakayama, J. (2008) Influence of antibiotic exposure in the early postnatal period on the development of intestinal microbiota, *FEMS Immunol Med Microbial* 56, p 80-87.

Thuny, F., Richet, H., Casalta, J.P., Angelakis, E., Habib, G. & Raoult, D. (2010) Vancomycin treatment of Infective Endocarditis Is Linked with Recently Acquired obesity. *PLoS ONE*, vol 5, issue 2.

Tims, S., Derom, C., Jonkers, D.M., Vlietinck, R., Saris, W., Kleerebezem, M., de Vos, W.M. & Zoetendal, E. (2013) Microbiota conservation and BMI signatures in adult monozygote twins. *The ISME Journal*, 7, p707-717.

Turnbaugh, P.J., Hamady, M., Yatsunenko, T., Cantarel, B.L., Duncan, A., Ley, R.E., Sogin, M.L., Jones, W.J., Roe, B.A., Affourtit, J.P., Egholm, M., Henrissat, B., Heath, A.C., Knight, R. & Gordon, J.I. (2009) A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature*, 22; 457(7228):480-484.

Trasande, L., Blustein, J., Liu, M., Cox, L.M. & Blaser, M.J. (2013) Infant antibiotic exposure and early-life body mass. *Int J Obes (Lond)*, January; 37(1):16-23.

Ubeda, C., Taur, Y., Jenq, R.J., Equinda, M.J., Son, T., Samstein, M., Viale, A., Soggi, N.D., van der Brink, M.R.M., Kamboj, M. & Pamer, E.G. (2010). Vancomycin-resistant *Enterococcus* domination of intestinal microbiota is enabled by antibiotic treatment in mice and precedes bloodstream invasion in humans, *The Journal of Clinical Investigation*, vol. 120, number 120, pp.4332-4341.

World Health Organization 2009. Available at: http://www.who.int/topics/drug_resistance/en

