



**Sýklalyfjanotkun
og
sýklalyfjanæmi
baktería
í mönnum og
dýrum á Íslandi
2015**

Nóvember 2016



**Embætti
landlæknis**
Directorate of Health



**Embætti
landlæknis**
Directorate of Health

Sýklalyfjanotkun og sýklalyfjanæmi baktería í mönnum og dýrum á Íslandi 2015

*Sýklalyfjanotkun og sýklalyfjanæmi baktería í
mönnum og dýrum á Íslandi 2015*

Ritstjóri: Þórunn Rafnar Þorsteinsdóttir

Útgefandi: Embætti landlæknis
Barónsstíg 47
101 Reykjavík
www.landlaeknir.is

Reykjavík 2016

ISSN 2298-7959

© 2016 Embætti landlæknis
Rit þetta má ekki afrita með neinum hætti, svo sem
ljósmyndun, prentun, hljóðritun eða á annan sambærilegan
hátt, að hluta eða í heild, án þess að geta heimildar



**Embætti
landlæknis**
Sóttvarnalæknir



Lyfjastofnun
Icelandic Medicines Agency



Efnisyfirlit

EFNISYFIRLIT	1
FORMÁLI.....	2
SKILGREININGAR	5
SÝKLALYFJANOTKUN.....	9
SÝKINGALYF	9
VELTA OG SALA SÝKINGALYFJA Á ÍSLANDI 2011-2015.....	15
<i>Menn</i>	17
<i>Dýr</i>	17
SALA OG ÁVÍSANIR SÝKLALYFJA TIL NOTKUNAR Í MÖNNUM (J01) ÁRIN 2011-2015	18
<i>Sýklalyfjanotkun í Evrópu</i>	28
<i>Ávísanir penicillínlyfja (J01C)</i>	30
<i>Ávísanir tetracyklínsambanda (J01A)</i>	33
<i>Ávísanir makrólíða og línkósamíða (J01F)</i>	35
<i>Ávísanir kínólóna (J01M)</i>	37
<i>Ávísanir annarra beta-laktam sýklalyfja (J01D)</i>	39
<i>Ávísanir sulfonamíða og trímétópríms (J01E) og annarra sýklalyfja (J01X)</i>	41
<i>Ávísanir á sýkingalyf úr öðrum flokkum en J01</i>	42
SALA SÝKLALYFJA HANDA DÝRUM 2010 - 2015	43
SÝKLALYFJANÆMI BAKTERÍA	47
SÚNUR	47
<i>Salmonella</i>	48
<i>Næmi</i>	48
<i>Campylobacter</i>	52
<i>Næmi</i>	54
BENDIBAKTERÍUR	56
<i>E. coli</i>	56
<i>Næmi</i>	57
<i>Enterococcus</i>	59
<i>Næmi</i>	59
SÝKLAR Í MÖNNUM	62
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	62
<i>Næmi</i>	62
<i>Staphylococcus aureus</i>	63
<i>Næmi</i>	65
HEIMILDIR	67

Formáli

Skýrsla um sýklalyfjanotkun hjá mönnum og dýrum ásamt faraldsfræði ónæmra baktería á Íslandi er nú gefin út í fjórða sinn en áður höfðu verið birtar árlegar skýrslur um sýklalyfjanotkun hjá mönnum frá 2005.

Eins og fram kemur í skýrslunni þá var kostnaður sýklalyfja á verðlagi ársins 2015 um 1,041 milljarður, heldur hærri en á árinu 2014 og var hann í fjórða sæti yfir söluverðmæti allra lyfjaflokka á Íslandi. Hins vegar var kostnaður sýkingalyfja hjá dýrum rúmlega 120 milljónir króna, heldur hærri en á árinu 2014.

Heildarsala sýklalyfja hjá mönnum jókst um tæp 4% á milli árana 2014 og 2015 en salan hafði áður verið minnkandi frá 2010. Þessi aukning 2014-2015 virðist einkum skýrast af aukinni notkun innan heilbrigðisstofnana en á því eru ekki fullnægjandi skýringar. Notkunin er áfram hæst á Íslandi miðað við hin Norðurlöndi en er um miðbik ef miðað er við öll Evrópulönd. Hins vegar er sýklalyfjanotkun hjá dýrum hér á landi áfram ein sú minnsta í Evrópu og hefur minnkað stöðugt frá 2010.

Breytingar urðu á lyfjagagnagrunni landlæknis um áramótin 2015/2016 við sameiningu gagnagrunns landlæknis við lyfjagagnagrunn Sjúkratrygginga Íslands. Þessi sameining kann að skekkja samanburð sýklaávísana 2015 við fyrri ár og ber að hafa það í huga við lestur skýrslunnar.

Þegar litið er á notkun einstakra sýklalyfja hjá mönnum kemur í ljós að töluverðar breytingar voru milli árana 2014 og 2015. Mesta athygli vekur aukin notkun tetracyklína og makrólíða þrátt fyrir hvatningu opinberra aðila um að minnka notkun þessar lyfjaflokka sérstaklega hjá börnum.

Ávísanir sýklalyfja eru áfram hlutfallslega mestar hjá börnum 0-4 ára og hafa lítið minnkað á undanförunum árun en milli árana 2011 og 2013 minnkaði notkunin verulega.

Salmonellu og campylobacter sýkingar hjá mönnum hafa verið lægri hér á landi en í flestum nálægum löndum og var það einnig á árinu 2015. Tíðni þessara sýkinga hefur haldist nokkuð svipuð á milli ára og hlutfall innlendra sýkinga af heildarfjölda sýkinganna haldist óbreytt á undanförunum árum eða um 50%. Í ljós kemur að sýklalyfjaónæmi hjá salmonellu og campylobacter er meira hjá þeim sem voru af erlendum toga en ónæmi hjá salmonellu af innlendum uppruna fór hins vegar vaxandi á árinu 2015.

Sýklalyfjaónæmi hjá öðrum bakteríum var nokkuð óbreytt milli ára 2014 og 2015 nema hjá pneumókokkum þar sem ónæmið hélt áfram að minnka sem vafalaust má rekja til bólusetningarátaksins sem hófst á árinu 2011 hjá ungum börnum.

Af skýrslunni má draga þá ályktun að enn eigum við Íslendingar nokkuð í land með draga úr notkun sýklalyfja hjá mönnum og draga þannig úr hættunni á útbreiðslu sýklalyfjaónæmra baktería. Hins vegar hefur sýklalyfjanotkun hjá dýrum verið með því lægsta sem þekkist og verður vonandi áfram.

Orsakir sýklalyfjaónæmis eru margvíslegar og margar ekki þekktar. Þekktar orsakir eru m.a. óskynsamleg notkun sýklalyfja hjá mönnum og dýrum, útbreiðsla ónæmra baktería með ferðamönnum og dreifing með ferskum matvælum. Til að stemma stigu við útbreiðslu sýklalyfjaónæmis þurfa margir aðilar hér á landi að taka höndum saman og draga úr ofangreindum áhættuþáttum með því stuðla að skynsamlegri notkun sýklalyfja innan sem utan heilbrigðisstofnana, halda sýklalyfjanotkun áfram í lágmarki hjá dýrum, byggja upp viðunandi salernisaðstöðu fyrir ferðamenn og efla eftirlit með bakteríum í innlendum sem erlendum ferskum kjötvörum. Aðeins á þann hátt munum við ná árangri í baráttunni gegn útbreiðslu sýklalyfjaónæmis.

Sóttvarnalæknir

Skýrsla þessi er unnin í samstarfi eftirfarandi aðila:

Embætti landlæknis:

Þórunn Rafnar Þorsteinsdóttir, ritstjóri

Ólafur Einarsson, verkefnastjóri

Þórólfur Guðnason, sóttvarnalæknir

Guðrún Sigmundsdóttir, yfirlæknir

Haraldur Briem, yfirlæknir

Lyfjastofnun:

Jóhann M. Lenharðsson, sviðsstjóri

Mímir Arnórsson, deildarstjóri

Landspítali, sýklafræðideild:

Karl G. Kristinsson, yfirlæknir

Matvælastofnun:

Sonja Hrund Steinarsdóttir, sérgreinadýralæknir

Brigitte Brugger, sérgreinadýralæknir

Skilgreiningar

ATC flokkun (Anatomical-Therapeutical-Chemical Classification)

ATC flokkun lyfja er flokkunarkerfi Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar. Lyf eru flokkuð í 14 aðalflokka eftir því í hvaða líffærakerfi þeim er aðallega ætlað að hafa áhrif. Þannig er A flokkur (alimentary) meltingarfæra- og efnaskiptalyf, B flokkur (blood) blóðlyf, C flokkur (cardiovascular) hjarta- og æðasjúkdómalyf o.s.frv. Flokkunum er síðan skipt í undirflokk eftir sjúkdómum sem lyfið á að verka á (lækningalegt gildi) og hverjum undirflokki gefið tveggja tölustafa númer. Þessum undirflokkum er svo fyrst skipt eftir lyfjafræðilegri gerð og síðan efnafræðilegri gerð lyfsins. Neðsta þrep flokkunarinnar flokkar eftir virka efninu í lyfinu. Í þessari skýrslu er fjallað um sýklalyf sem tilheyra flokki J01.

ATCvet flokkun

ATCvet er fimm þrepa flokkunarkerfi fyrir dýralyf, sambærilegt ATC kerfinu. Þá er bókstafurinn Q settur fyrir framan aðalflokkana þannig að flokkur A fyrir meltingarfæra- og efnaskiptalyf verður QA og flokkur B verður QB og svo framvegis. Flokkarnir eru þó ekki nákvæmlega eins og í ATC flokkunarkerfinu. Uppbygging undirflokka er sviðup og í ATC kerfinu.

DDD (defined daily dosis – skilgreindur dagskammtur)

DDD er stöðluð mælieining á notkun lyfja sem gefin er út af Alþjóðaheilbrigðismálastofnuninni (WHO). DDD er meðal meðferðarskammtur á dag fyrir tiltekið lyf, notað við aðal ábendingu þess, og miðast við 70 kg einstakling. Það gefur því ekki raunsanna mynd þegar litið er til notkunar hjá börnum og sérstaklega þarf að hafa í huga samanburð við lönd þar sem íbúar eru flestir ungir að árum. DDD er ekki endilega sá skammtur sem lækni ávísar, en sá skammtur fer meðal annars eftir aldri og þyngd einstaklingsins. Mælieiningin tekur ekki tillit til meðferðarheldni þeirra er taka lyfin.

Vert er að benda á að erfðafræðilegur fjölbreytileiki mismunandi þjóðarbrotá getur komið fram í mismun á lyfjahvörfum (pharmaco-kinetics) lyfja. DDD ætti að endurspeglar alþjóðlega skammta óháð erfðafræðilegum fjölbreytileika lyfjaefnaskipta.

DID (DDD per 1000 inhabitants per day - DDD/1000 íbúa/dag)

Þessi mælieining gefur vísbendingu um hlutfall þýðis sem notar tiltekið lyf daglega á ákveðnu tímabili. Dæmi: 10 DDD/1000 íbúa/dag gefur til kynna að 1% þýðis noti staðlaða skammta af lyfinu daglega. Ennfremur má finna DDD/íbúa/ári. Sem dæmi má taka að 5 DDD/íbúa/ári gefur til kynna að hver íbúi fái að meðaltali 5 daga lyfjaskammt á ári. DDD/dag er notað til að gefa til kynna áætlaðan fjölda notenda á dag. DDD á heilbrigðisstofnunum má reikna sem DDD/100 rúm. Þar sem gefið er upp DID í ákveðnum aldurshópi er verið að tala um DDD fyrir hverja 1000 íbúa í þeim tiltekna aldurshópi á dag.

Faraldsfræðileg þröskuldsgildi (Epidemiological Cut-Off Values, ECOFF's)

Faraldsfræðileg þröskuldsgildi (ECOFF) skilja á milli bakteríustofna sem eru hluti af villigerð bakteríuteygundar (Wild Type, WT) og stofnum sömu teygundar sem eru ónæmir gegn tilteknu sýklalyfi (Non Wild Type, NWT). ECOFF eru ákvörðuð sem það MIC gildi sem er við efri mörk WT þýðisins. MIC gildin eru ákvörðuð með sjónrænni skoðun eða með tölfræðilegum útreikningum. ECOFF eru notuð við ákvörðun klínískra viðmiða (clinical breakpoints) og til að meta þróun ónæmis í eftirlitsrannsóknum. ECOFF eru einkum notuð við mat á næmi bakteríustofna úr dýrum.

Fjöldi ávísana/1000 íbúa/ár

Fjöldi ávísana gefur til kynna hversu oft lækni ávísar tilteknu sérlyfi. Þetta er sérstaklega gagnlegt þegar kemur að greiningu á notkun hjá börnum yngri en 15 ára, þar sem skammtar eru breytilegir og byggjast á þyngd barnsins. Sjaldgæft er að lækni ávísar á sama lyfseðli, lyfi úr sama ATC undirflokki. Það gæti gegnt öðru máli ef valinn yrði ATC – yfirflokkur. Sum lönd nota fjölda ávísana sem viðmið um notkun. Fjölnota lyfseðill fyrir sýklalyf er afar sjaldan skrifaður og því ætti talning að vera nokkuð marktæk. Hvað varðar sýklalyfjanotkun er oft gagnlegt að bera saman DID og fjölda ávísana.

Fjöldi einstaklinga

Þessi skilgreining telur hversu margir einstaklingar hafa leyst út tiltekið sérlyf yfir ákveðið tímabil (alengi) og er þá oftast miðað við eitt ár. Oft einnig notuð sem hlutfall einstaklinga á hverja 1000 íbúa á ákveðnu tímabili. Fái einstaklingur hinsvegar þrisvar sinnum sama sérlyfið á tímabilinu reiknast það eins og lyfið sé bara gefið einu sinni.

Fjölónæmi

Stofn telst vera fjölónæmur ef hann er ónæmur fyrir þremur eða fleiri af þeim sýklalyfjaflokkum sem alla jafna virka vel á villigerð hans.

Mannfjöldi

Mannfjöldatölur eru fengnar af vef Hagstofu Íslands (www.hagstofa.is). Notast er við tölur yfir meðalmannfjölda ársins. Meðalmannfjöldinn er reiknaður sem einfalt meðaltal tveggja talna 1. janúar hvers árs og 1. janúar þess næsta.

Klínísk viðmið (Clinical breakpoints)

Klínísk viðmið eru notuð til að ákvarða hvort ákveðið sýklalyf muni hafa ætluð örveruhamlandi/drepandi áhrif á tiltekinn bakteríustofn í ákveðinni þétni lyfsins sem ætla má að náist á sýkingarstað. Þessi klínísku viðmið eru ákvörðuð út frá gögnum úr stöðluðum *in vitro* prófunum, klínískum rannsóknum á verkun og upplýsingum um lyfjahvörf og lyfhrif. Stofnum er skipt í þrjá flokka (S: sensitive, I: intermediate, R: resistant) eftir því hvort miklar eða litlar líkur eru á að meðferð með lyfinu í tilteknum skömmtum beri árangur. Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI, www.clsi.org) og European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST, www.eucast.org) gefa út aðferðir og töflur með klínískum viðmiðum. Klínísk viðmið eru notuð við mat á næmi baktería úr klínískum sýnum úr mönnum.

Population correction unit (PCU)

Magn sýklalyfja sem selt er til notkunar handa dýrum tengist meðal annars lýðfræði-upplýsingum um dýr í hverju landi. PCU er notað sem hugtak yfir áætlaða þyngd búfjár. Þetta er eingöngu tæknileg mælieining, notuð til að meta sölu sýklalyfja leiðrétt fyrir dýrafjöldanum í hverju landi. Árlegum sölutölum í hverju landi er deilt með áætlaðri þyngd búfjár (1 kg) á sama ári, að teknu tilliti til innflutnings og útflutnings dýra. Samkvæmt ESVAC er 1 PCU = 1 kg af mismunandi flokkum búfjár og slátruðum dýrum.

Sýklalyfjaónæmi

Sýklalyfjaónæmi er þegar örvera (bakteríur, veirur og sumir sníklar) eru með minnkað næmi fyrir örverudrepandi eða hemjandi áhrifum sýkingalyfja sem hún var áður næm fyrir. Þetta leiðir til þess að hefðbundin meðferðarúrræði virka ekki lengur og sýkingin verður þrálát. Öll notkun sýklalyfja getur leitt til ónæmis, og þá sérstaklega ómarkviss og/eða óskynsamleg notkun. Þegar talað er um ónæma stofna í þessari skýrslu er átt við stofna sem flokkast sem R (resistant) og I (intermediate) samkvæmt klínískum viðmiðum (sjá hér að framan). Sýklalyfjaónæmi baktería í dýrum kallast sýklalyfjapol í lögum og reglugerðum um dýr. Í þessari skýrslu er hins vegar einungis talað um sýklalyfjaónæmi.

Súnur (zoonosis)

Súnur eru skilgreindar smitsjúkdómar sem smitast með náttúrulegum hætti beint eða óbeint á milli dýra og manna. Bestu dæmin um súnur eru sjúkdómar af völdum salmonellu eða kampýlóbakter-sýkinga. Bakteríur af tegundunum *Salmonella* og *Campylobacter* geta borist úr dýrum í fólk, t.d. með beinni snertingu eða matvælum, og úr fólk í dýr, t.d. í gegnum fóður.

Þröng- og breiðvirk sýklalyf

Sýklalyf geta verið annað hvort þröngvirk eða breiðvirk. Þröngvirk sýklalyf hafa áhrif á fáa og afmarkaða hópa eða tegundir baktería en breiðvirk sýklalyf hafa áhrif á marga hópa baktería, Gram jákvæða sem neikvæða.

Sýklalyfjanotkun

Sýkingalyf

Lyf í J flokki ATC flokkunarkerfisins nefnast sýkingalyf en flokkurinn samanstendur af sýklalyfjum, ónæmissermi og immúnóglóbúlínunum, og bóluefnum (tafla 1). Í þessari skýrslu er greint frá ávísunum og sölu sýklalyfja (J01) handa mönnum.

Lyf í QJ flokki ATCvet flokkunarkerfisins nefnast einnig sýkingalyf (tafla 2). Í þessum flokki eru eingöngu sýkingalyf, öfugt við ATC flokk J mannalyfja. Í þessari skýrslu er greint frá sölu sýklalyfja í ATCvet flokkum QJ01 og QJ51 spenalyf ásamt sölu á sýkingalyfjum í nokkrum öðrum ATCvet flokkum (sjá töflu 3) til notkunar handa dýrum.

Í töflum 4 og 5 er yfirlit um þau sýklalyf sem voru markaðssett fyrir menn annarsvegar og dýr hinsvegar á Íslandi 2015, samkvæmt upplýsingum frá Lyfjastofnun. Lyf sem ekki hafa íslenskt markaðsleyfi fást þó einnig gegn svokölluðum undanþágulyfseðli. Sala á þessum undanþágulyfjum er með í tölum hér að neðan yfir heildarsölu sýklalyfja til dýra, en ekki til manna. Undanþágulyfseðlar eru þó með í gögnum yfir ávísanir sýklalyfja til manna. Listi yfir flokka sýklalyfja sem fengust árið 2015 á undanþágulyfseðli til manna annarsvegar og dýra hinsvegar er í töflum 6 og 7.

Tafla 1: ATC flokkur J, sýkingalyf og undirflokkar.

ATC Flokkur	ATC Heiti
J	Sýkingalyf til altækrar notkunar
J01	Bakteríulyf til altækrar notkunar
J02	Sveppasýkingalyf til altækrar notkunar
J04	Lyf gegn Mýkóbakteríum
J05	Veirulyf til altækrar notkunar
J06	Ónæmissermi og ónæmisglóbúlín
J07	Bóluefni

Tafla 2: ATCvet flokkur QJ, sýkingalyf og undirflokkar.

ATCvet Flokkur	ATC Heiti
QJ	Sýkingalyf til altækrar notkunar
QJ01	Bakteríulyf til altækrar notkunar
QJ02	Sveppasýkingalyf til altækrar notkunar
QJ04	Lyf gegn Mýkóbakteríum
QJ05	Veirulyf til altækrar notkunar
QJ51	Spenalyf
QJ54	Spenalyf gegn Mycobacteriaceae tegundum

Tafla 3: Aðrir ATCvet flokkar sem innihalda sýkingalyf.

ATCvet flokkur	ATC heiti
QA07A	Þarmasýkingalyf
QG01	Sýkingalyf og sótthreinsandi lyf fyrir æxlunarfæri kvendýra
QG51	Sýkingalyf og sótthreinsandi lyf til notkunar í legi
QP51	Lyf gegn frumdýrum

Tafla 4: Flokkar markaðssettra sýklalyfja (J01) til notkunar handa mönnum á Íslandi 2015

ATC flokkur	Sýklalyfjaflokkur	Sýklalyf
J01AA	Tetracyclin sambönd	Doxycycline (J01AA02), Lymecycline (J01AA04), Tigecyclin (J01AA12)
J01CA	Breiðvirk penicillin	Amoxicillin (J01CA04), Pivmecillinam (J01CA08)
J01CE	Beta-laktamasanæg penicillin	Benzylpenicillin (J01CE01), Phenoxymethylpenicillin (J01CE02)
J01CF	Beta-laktamasápolin penicillin	Dicloxacillin (J01CF01), Cloxacillin (J01CF02), Flucloxacillin (J01CF05)
J01CR	Blöndur penicillína, þ.m.t. beta-laktamasa hemlar	Amoxicillin/clavulanic acid (J01CR02), Piperacillin/Tazobactam (J01CR05)
J01DB	Fyrsta kynslóð Cefalósporína	Cefalexin (J01DB01), Cefazolin (J01DB04)
J01DC	Önnur kynslóð Cefalósporína	Cefuroxime (J01DC02)
J01DD	Þriðja kynslóð Cefalósporína	Ceftazidime (J01DD02), Ceftriaxone (J01DD04)
J01DH	Karbapenemsambönd	Meropenem (J01DH02), Ertapenem (J01DH03)
J01DI	Önnur cefalóspórín og penemsambönd	Ceftarolin (J01DI02)
J01EA	Trímetóprím og afleiður	Trimethoprim (J01EA01)
J01EE	Blöndur sulfónamíða og trímetópríms, þ. m. t. afleiður	Sulfamethoxazole/Trimethoprim (J01EE01)
J01FA	Makrólíðar	Erythromycin (J01FA01), Clarithromycin (J01FA09), Azithromycin (J01FA10)
J01FF	Linkósamíðar	Clindamycin (J01FF01)
J01G	Amínóglýkósíða-bakteríulyf	Tobramycin (J01GB01), Gentamicin (J01GB03)
J01MA	Flúórókínólónar	Ciprofloxacin (J01MA02)
J01XA	Glykópeptíð bakteríulyf	Vancomycin (J01XA01)
J01XD	Ímídazólafleiður	Metronidazol (J01XD01)
J01XE	Nítrófúranafleiður	Nitrofurantoin (J01XE01)
J01XX	Önnur bakteríulyf	Methenamin (J01XX05), Linezolid (J01XX08), Daptomycin (J01XX09)

Tafla 5: Yfirlit yfir flokka markaðssettra sýkingalyfja (QJ01, QJ51, QA07A og QG51) til notkunar handa dýrum á Íslandi 2015

ATC flokkur	Sýklalyfjaflokkur	Sýklalyf
QJ01AA	Tetracyclinsambönd	Oxytetracycline (QJ01AA06)
QJ01CA	Breiðvirk penicillin	Amoxicillin (QJ01CA04)
QJ01CE	Beta-laktamasanæm penicillin	Benzylpenicillin (QJ01CE01), Procaine penicillin (QJ01CE09), Penethamate hydriodide (QJ01CE90)
QJ01CR	Blöndur penicillína þ.m.t. beta-laktamasa hemlar	Amoxicillin/clavulanic acid (QJ01CR02)
QJ01DD	Þriðja kynslóð Cefalósporína	Ceftiofur (QJ01DD90), Cefovecin (QJ01DD91)
QJ01EW	Súlfónamíð og trimetóprím í blöndum (þ.m.t. afleiður)	Sulfadiazin og trimethoprim (QJ01EW10)
QJ01MA	Flúórókínólónar	Enrofloxacin (QJ01MA90)
QJ01RA	Blöndur bakteríulyfja	Penicillín í blöndum með öðrum sýklalyfjum (QJ01RA01)
QJ51CE	Beta-laktamasanæm penicillín	Procainpenicillin (QJ51CE09)
QJ51CF	Beta-laktamasapólin penicillín	Cloxacillin (QJ51CF02)
QJ51CR	Penicillín og/eða beta-laktamasa hemlar í blöndu	Amoxicillin/clavulanic acid (QJ51CR02)
QJ51DD	Þriðja kynslóð cefalósporína	Cefoperazon (QJ51DD12)
QJ51RC	Beta-laktam sýklalyf penicillín í blöndum með öðrum sýklalyfjum	Ampicillín blöndur (QJ51RC20), Benzylpenicillín blöndur (QJ51RC22), Prókainpenicillín blöndur (QJ51RC23), Fenetamathýdrójoðið blöndur (QJ51RC25)

Tafla 6: Yfirlit yfir flokka sýkingalyfja (J01), aðra en markaðssetta, sem fengust á undanþágu til notkunar handa mönnum á Íslandi 2015

ATC flokkur	Sýklalyfjaflokkur	Sýklalyf
J01AA	Tetracyclin sambönd	Doxycycline (J01AA02), Tetracycline (J01AA07), Minocycline (J01AA08)
J01CA	Breiðvirk penicillin	Ampicillín (J01CA01), Amoxicillín (J01CA04), Ticarcillín (J01CA13)
J01CE	Beta-laktamasanæm penicillin	Benzathine benzylpenicillin (J01CE08)
J01CF	Beta-laktamasapólin penicillin	Cloxacillín (J01CF02), Oxacillín (J01CF04)
J01DD	Þriðja kynslóð Cefalósporína	Cefotaxim (J01DD01)
J01DF	Mónóbaktamsambönd	Aztreonam (J01DF01)
J01EE	Blöndur sulfónamíða og trímétópríms, þ. m. t. afleiður	Sulfamethoxazole/Trimethoprim (J01EE01)
J01FA	Makrólíðar	Erythromycin (J01FA01), Clarithromycin (J01FA09)
J01FF	Linkósamíðar	Clindamycin (J01FF01)
J01GB	Önnur amínóglýkósíð	Tobramycin (J01GB01), Gentamicin (J01GB03), Amikacin (J01GB06)
J01MA	Flúórókínólónar	Ofloxacin (J01MA01), Ciprofloxacin (J01MA02), Moxifloxacin (J01MA14)
J01XB	Pólymyxín	Colistin (J01XB01)

Tafla 7: Yfirlit yfir flokka sýkingalyfja (QJ01, QJ51, QA07A og QG51), aðra en markaðssetta, sem fengust á undanþágu til notkunar handa dýrum á Íslandi 2015

ATCvet flokkur	Sýklalyfjaflokkur	Sýklalyf
QA07AA	Parmasýkingalyf, sýklalyf	Neomycin (QA07AA01)
QJ01AA	Tetracyklínsambönd	Oxytetracycline (QJ01AA06)
QJ01CA	Breiðvirk penicillin	Amoxicillin (QJ01CA04)
QJ01EW	Súlfónamíð og trímétóprím í blöndum (þ.m.t. afleiður)	Sulfadiazin og trimethoprim (QJ01EW10)
QJ01GB	Önnur amínóglýkósíð	Gentamicin (QJ01GB03)
QJ01RA	Blöndur bakteríulyfja	Spiramycin og metronidazole (QJ01RA04)
QJ51CF	Beta-laktamasapólin penicillín	Cloxacillín (QJ51CF02) og oxacillín (QJ51CF04)

Velta og sala sýklalyfja á Íslandi 2011–2015

Sýklalyfjanotkun í mönnum er mæld út frá sölutölum á landsvísu annars vegar og lyfjaávisunum utan sjúkrastofnana hinsvegar. Ópersónugreinanlegar upplýsingar um ávísanir sýklalyfja utan sjúkrastofnana eru unnar úr lyfjagagnagrunni Embættis landlæknis en í hann er safnað upplýsingum um allar lyfjaávísanir á Íslandi. Ekki er unnt að vinna úr lyfjagagnagrunni Embættis landlæknis gögn um lyfjanotkun á sjúkrahúsum og hjúkrunarheimilum. Lyfjastofnun hefur það hlutverk að vinna tölulegar upplýsingar um sölu lyfja á Íslandi, bæði handa mönnum og dýrum, og eru sölutölur á landsvísu fengnar þaðan. Heildsölum er skylt af gefa upp alla sölu sýklalyfja til Lyfjastofnunar.

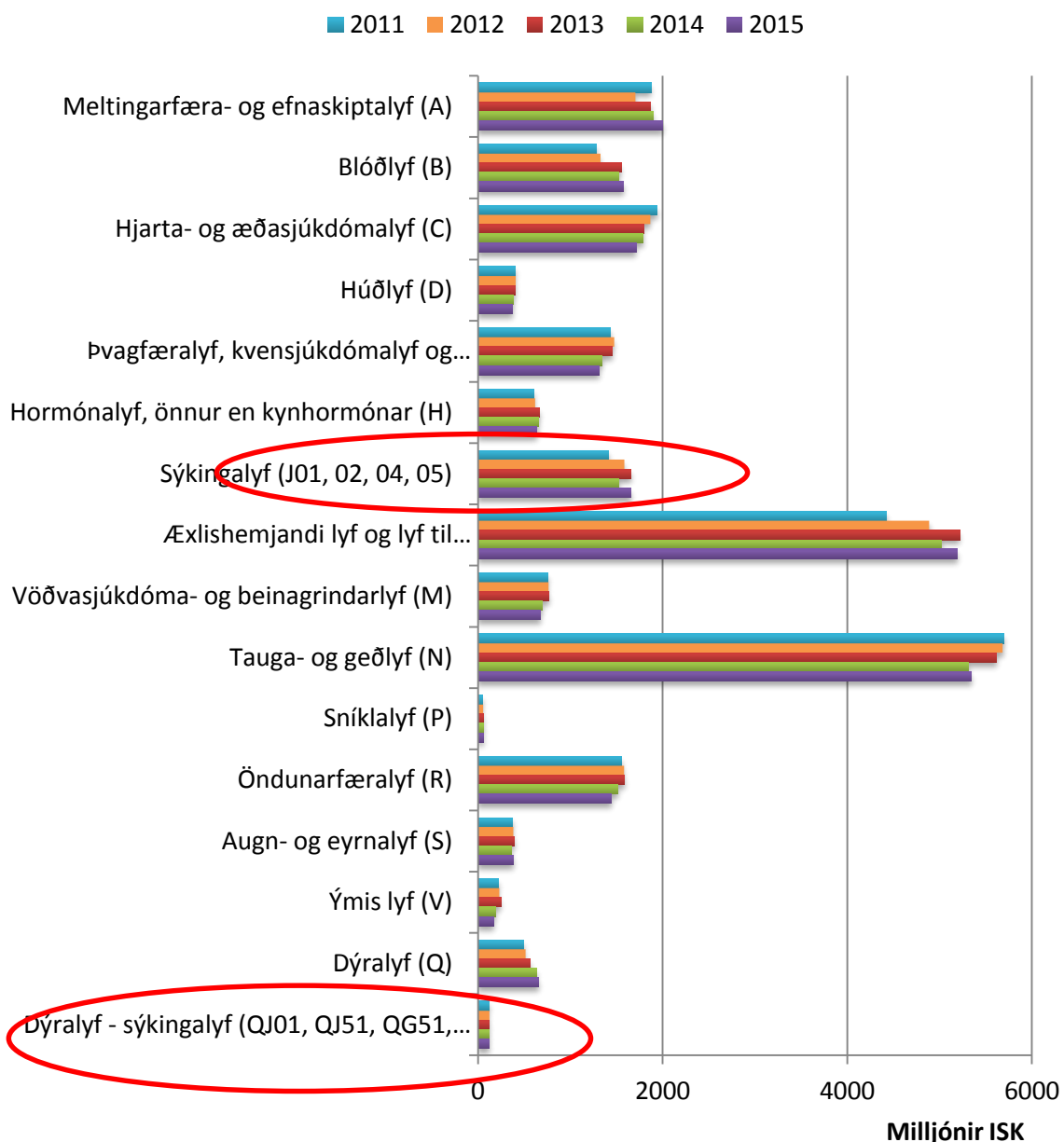
Í þessari skýrslu er litið á ávísanir sýklalyfja sem notkun utan heilbrigðisstofnana og áætlað er að mismunur á heildarsölu sýklalyfja og ávísuðu magni lyfjanna gefi til kynna notkun innan heilbrigðisstofnana. Hafa ber í huga, þar sem gögn um ávísanir eru aldursgreind, að notkun hjá eldri einstaklingum er meiri en kemur fram í lyfjaávisunum, þar sem þeim eru oft gefin sýklalyf inni á heilbrigðisstofnunum. Hluti af lyfjanotkun eldri einstaklinga sem liggja inni á slíkum stofnunum er þó inni í tölum yfir ávísanir lyfja þar sem ákveðin fyrirtæki sjá um vélskammtanir lyfja fyrir fjölda hjúkrunarheimila og slíkar ávísanir eru inni í lyfjagagnagrunni Embættis landlæknis.

Einnig er vert að taka fram að sala á sýklalyfjum sem ekki eru markaðssett á Íslandi en fást með undanþágum eru ekki með í tölum frá Lyfjastofnun en eru með í tölum fyrir ávísanir úr lyfjagagnagrunni Landlæknis. Þessi sala er ekki mikil en þó er um nokkurn fjölda lyfja að ræða og er notkun þeirra líklega að mestu innan sjúkrastofnana. Notkun sýklalyfja innan sjúkrastofnana er því að öllum líkindum örlítið hærrí en hér kemur fram.

Sala sýklalyfja fyrir dýr er tekin saman hjá Lyfjastofnun og hefur það verið gert frá árinu 2010. Tekin er saman heildarnotkun í tonnum og hægt er að greina notkunina niður á ákveðna sýklalyfjaflokka. Sala á undanþágulyfjum er með í sölutölum frá Lyfjastofnun fyrir dýr. Ekki er hægt að greina notkunina niður á ákveðnar dýrategundir en í lok árs 2012 tók í gildi reglugerð um rafræna skráningu dýrasjúkdóma, dýralæknisaðgerða og meðhöndlun dýra með lyfseðilsskyldum lyfjum. Með gildistöku reglugerðar hefur verið tekið upp rafræna skráningarkerfið Heilsa og má því vænta að á næstu árum verði hægt að fá gögn um notkun sýklalyfja greinda að einhverju leyti niður á dýrategundir. Skráningarkerfið var tekið í notkun fyrir nautgripi og hesta í byrjun árs 2012 og munu aðrar dýrategundir fylgja með í kjölfarið.

Vert er að taka fram að notkun sýklalyfja sem vaxtarhvetjandi lyf í dýrum hefur aldrei verið leyfð á Íslandi.

Á mynd 1 má sjá yfirlit yfir söluverðmæti markaðssettra lyfja í öllum ATC og ATCvet flokkum á Íslandi árin 2011-2015. Sérstaklega skal bent á hlut sýkingalyfja til notkunar í mönnum (J01, 02, 04 og 05) og hlut sýkingalyfja til notkunar í dýrum (QJ01, 51, QG51 og QA07A). Upplýsingar um sölu og veltu lyfja hér á landi byggjast á upplýsingum frá Lyfjastofnun. Söluverðmæti er á verðlagi hvers árs.



Mynd 1: Söluverðmæti (smásöluverð) lyfja á Íslandi 2011–2015, í milljónum ISK.

Menn

Hlutfall sýkingalyfja til notkunar í mönnum var 7,1% af heildar söluverðmæti lyfja á Íslandi árið 2015 og hefur verið 6,3–7% á tímabilinu 2011–2015. Sýklalyf (J01) eru stærsti hlutinn af söluverðmæti sýkingalyfja til notkunar í mönnum, eða 63%, og næst á eftir kemur flokkur veirusýkingalyfja sem er 31% (tafla 8).

Tafla 8: Yfirlit yfir söluverðmæti sýkingalyfja (J) til notkunar handa mönnum á Íslandi 2011–2015

ATC flokkur	Lyfjaflokkur	Smásöluverð (millj. ISK)				
		2011	2012	2013	2014	2015
J01	Bakteríulyf til altækrara notkunar	966,5	1031,1	1047,8	997,1	1040,8
J02	Sveppasýkingalyf til altækrar notkunar	92,7	89,0	81,9	87,4	85,3
J04	Lyf gegn Mýkóbakteríum	4,8	4,6	4,2	6,1	3,9
J05	Veirulyf til altækrar notkunar	354,5	461,6	524,9	435,1	522,4
	Alls	1418,5	1586,3	1658,8	1525,7	1652,4

Dýr

Hlutfall sýkingalyfja til notkunar í dýrum var 0,5% af heildar söluverðmæti lyfja á Íslandi árið 2015 og 19,1% af söluverðmæti lyfja til notkunar í dýrum. Sýklalyf í flokki QJ01 eru stærsti hlutinn af söluverðmæti sýkingalyfja til notkunar í dýrum, eða 70% (tafla 9).

Tafla 9: Yfirlit yfir söluverðmæti sýkingalyfja (QJ01, QJ51, Qg51 og QA07A) til notkunar handa dýrum á Íslandi 2011–2015

ATC flokkur	Lyfjaflokkur	Smásöluverð (millj. ISK)				
		2011	2012	2013	2014	2015
QJ01	Bakteríulyf til altækrar notkunar	93,3	101,6	96,6	95,9	87,9
QJ51	Spenalyf	15,3	13,8	18,9	23,3	35,6
QG51	Sýkingalyf og sótthreinsandi lyf til notkunar í leg	1,2	2,0	1,6	2,4	2,1
QA07A	Þarmasýkingalyf	8,0	8,1	7,7	2,2	0,0
	Alls	117,8	125,5	124,8	123,8	125,6

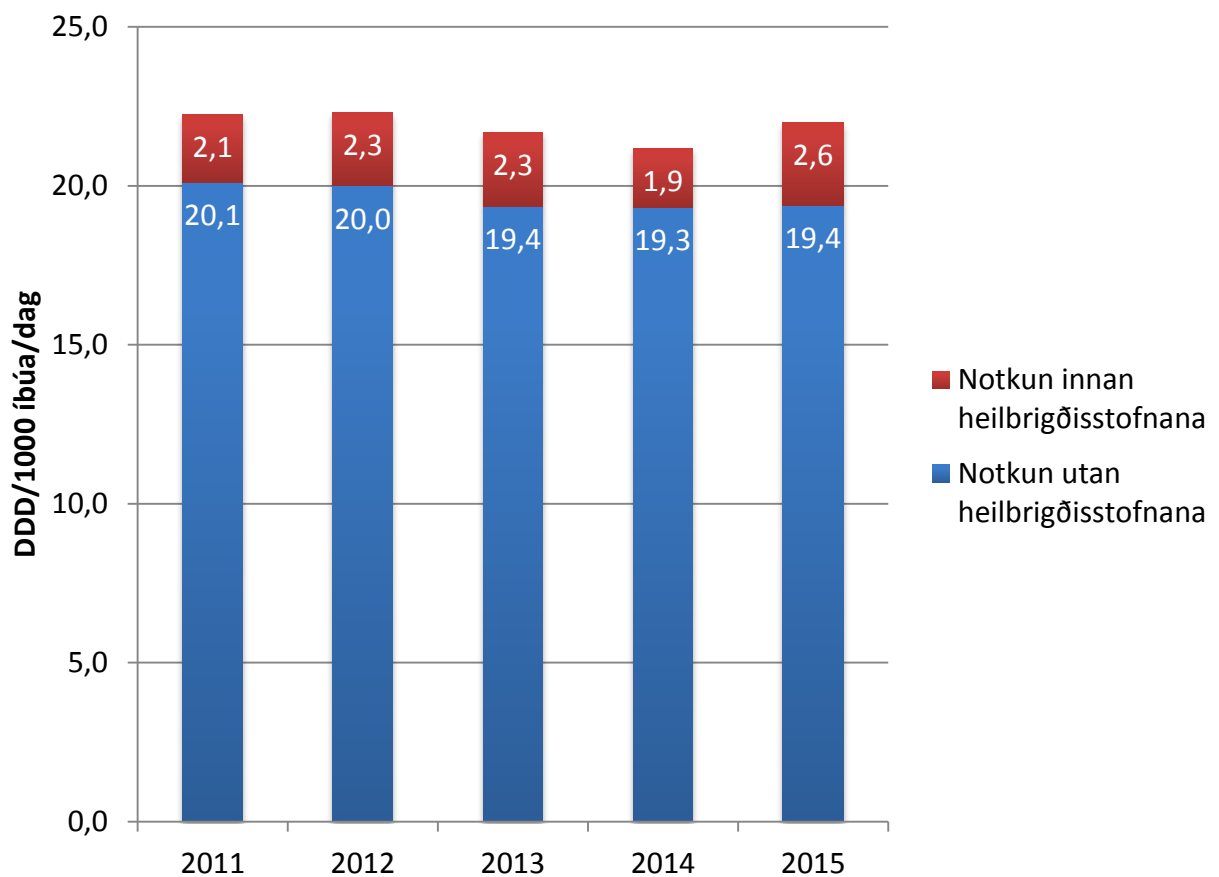
Sala og ávísanir sýklalyfja til notkunar í mönnum (J01) árin 2011–2015

Notkun sýklalyfja á Íslandi hefur haldist í kringum 22 DID frá árinu 2011. Notkunin minnkað lítillega á tímabilinu frá 2012 til 2014, eða um 5%, en jókst aftur um 3,9% milli árunna 2014 og 2015. Heildarsala árið 2015 var 22,0 DID (tafla 10). Við þessa notkun bætist svo notkun á lyfjum sem ekki eru markaðssett á Íslandi og fást á undanþágu. Notkun undanþágulyfja er ekki mikil, en hún var um það bil 0,18 DID á árinu 2012. Notkun innan hvers undirflokks er nokkuð breytileg milli ára. Notkun súlfonamíða og trímétópríms (J01E) hefur minnkað talsvert á tímabilinu 2011 til 2015, eða um 31%. Notkun tetracyclín sambanda hafði dregist saman um 11% á árunum 2010-2014 en jókst aftur um 7% milli árunna 2014 og 2015. Frá árinu 2009 hefur verið talsverð aukning á sölu lyfja í flokki annarra beta-laktam sýklalyfja (J01D), úr 0,52 DID í 0,80 DID (54%). Notkun á flokkum annarra sýklalyfja (J01X) og makrólíða, linkósamíða og streptogramína (J01F) hefur aukist um 20% annars vegar og 19% hinsvegar á tímabilinu 2011-2015.

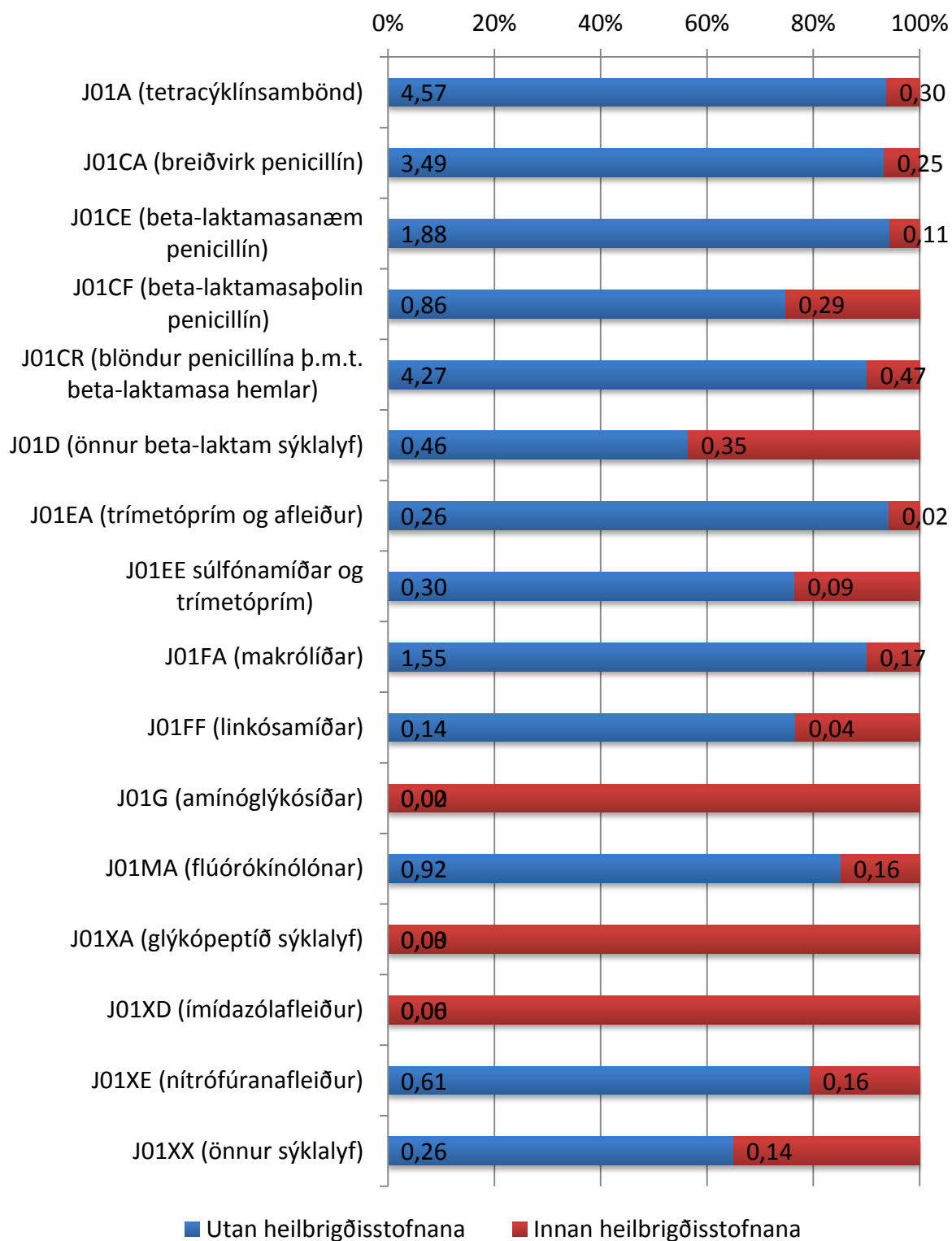
Tafla 10: Heildarsala (DID) sýklalyfja (J01) á Íslandi árin 2011–2015, eftir undirflokkum

ATC flokkur	Sýklalyfjaflokkur	DDD/1000 íbúa/dag				
		2011	2012	2013	2014	2015
J01A	Tetracyclín sambönd	4,89	4,76	4,66	4,51	4,83
J01C	Beta-laktam sýklalyf, penicillin	12,09	12,14	11,51	11,17	11,51
J01D	Önnur beta-laktam sýklalyf	0,63	0,70	0,77	0,75	0,80
J01E	Súlfonamíðar og trímétóprím	0,95	0,88	0,81	0,84	0,66
J01F	Makrólíðar, linkósamíðar og streptogramín	1,58	1,74	1,67	1,71	1,88
J01G	Amínóglýkósíðar	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
J01M	Kínólónar	1,05	1,03	1,12	1,03	1,07
J01X	Önnur sýklalyf	1,04	1,03	1,12	1,16	1,25
	Alls	22,25	22,29	21,68	21,18	22,00

Notkun sýklalyfja er að mestu leyti utan heilbrigðisstofnana, eða um 90% (mynd 2). Þó er misjafnt eftir undirflokkum sýklalyfja að hve miklum hluta þau eru notuð innan og utan stofnana. Á mynd 3 má sjá hlutfallslega notkun sýklalyfjaflokkanna, innan og utan heilbrigðisstofnana, árið 2015. Amínóglýkósíðar (J01G), glýkópeptíð sýklalyf (J01XA) og ímídazólafleiður (J01XD) eru til að mynda einungis notuð innan heilbrigðisstofnana. Notkun á lyfjum í þessum flokkum er mjög lítil eða 0,02 DID, 0,03 DID og 0,06 DID.

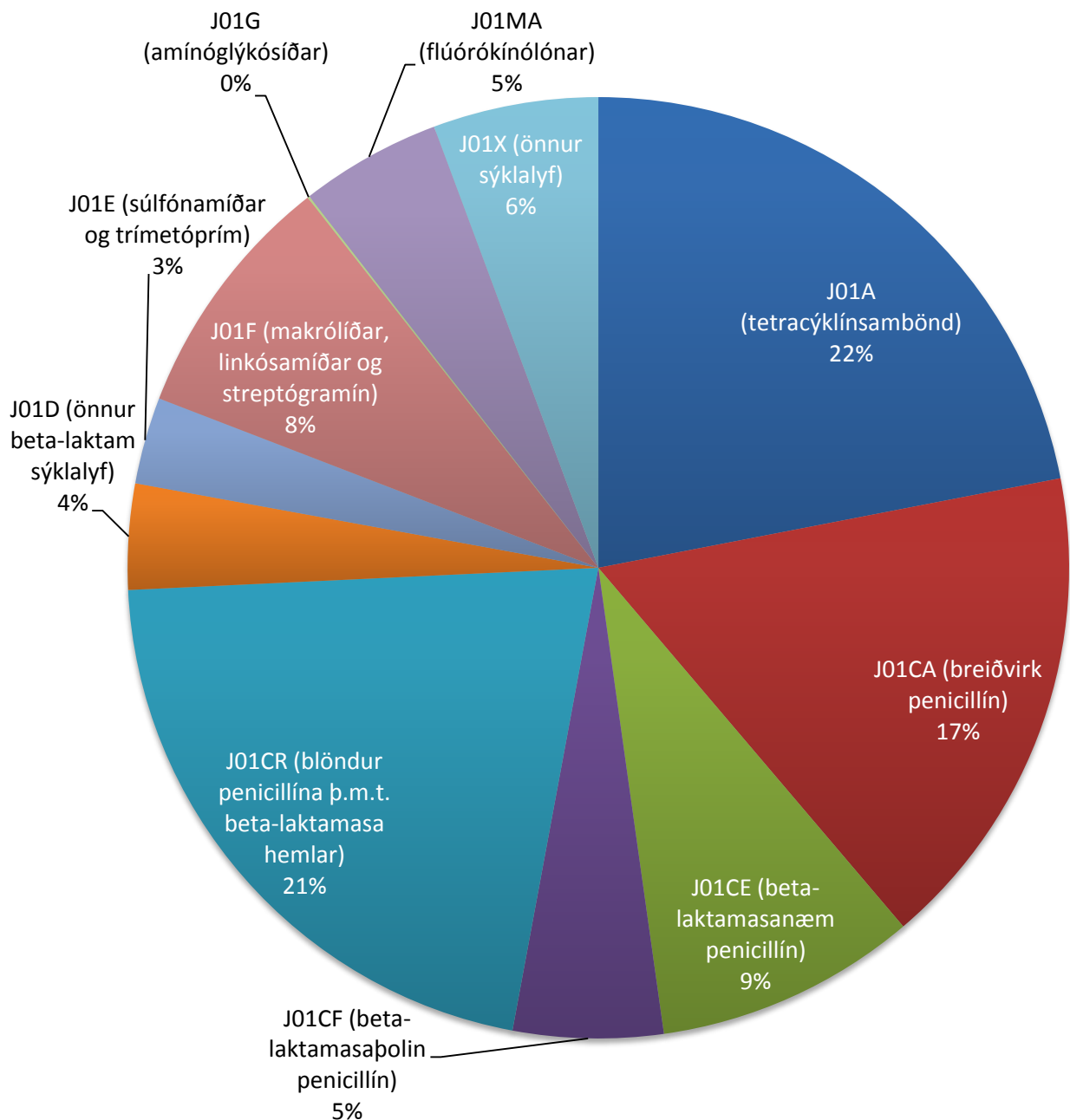


Mynd 2: Notkun sýklalyfja innan og utan heilbrigðisstofnana árin 2011–2015

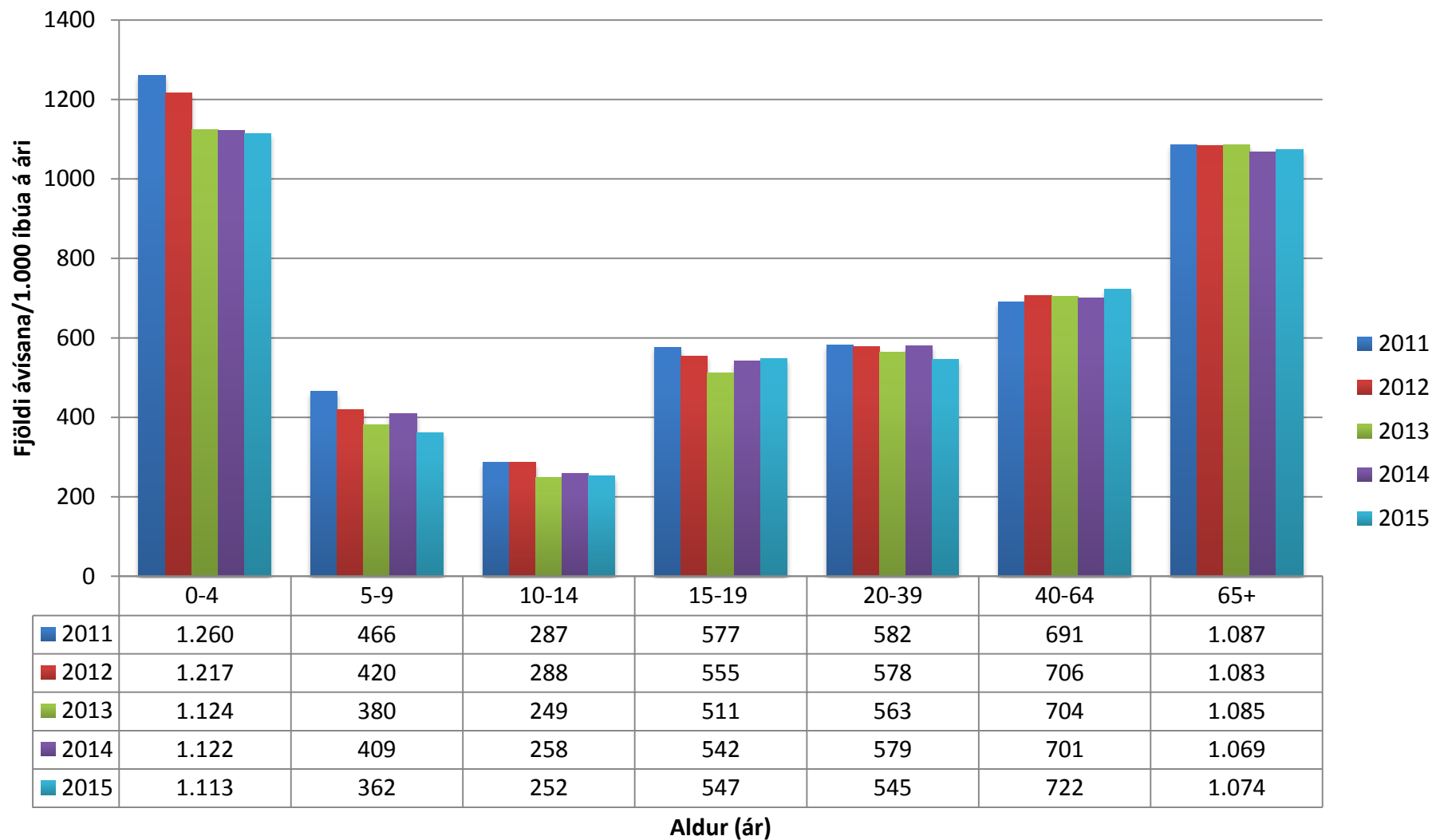


Mynd 3: Hlutfallsleg notkun sýklalyfja árið 2015, innan eða utan heilbrigðisstofnana. Tölur inni í súlunum tákna DID fyrir tiltekinn sýklalyfjaflokk.

Líkt og fyrri ár tilheyrir ríflega helmingur þeirra sýklalyfja sem seld voru á Íslandi árið 2015 flokki beta-laktam sýklalyfja eða penicillína (J01C) (mynd 4). Tetracyklínsambönd (J01A) eru næstmest notaði flokkurinn eða tæplega fjórðungur seldra sýklalyfja. Aðrir flokkar eru minna notaðir.



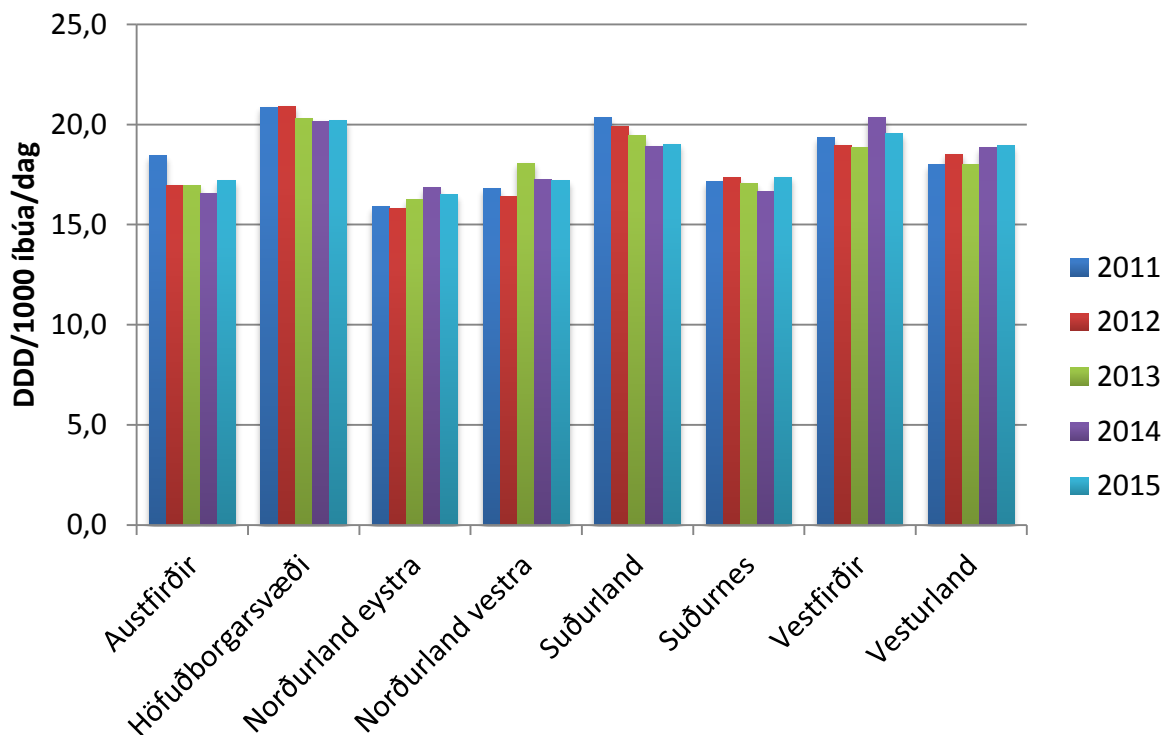
Mynd 4: Heildarsala sýklalyfja (J01) á Íslandi 2015, eftir sýklalyfjaflokkum.



Mynd 5: Notkun sýklalyfja (J01), mæld í fjölda ávísana, utan heilbrigðisstofnana 2011–2015, eftir aldri.

Sýklalyfjanotkun er sem fyrr hlutfallslega mest á fyrstu fjórum árum ævinnar en minnst á aldrinum 10-14 ára (mynd 5). Notkunin hjá yngstu aldurshópunum hefur þó farið minnkandi frá árinu 2011 en það ár hófst bólusetning ungbarna gegn pneumókokkum. Notkunin eykst svo með hækkandi aldri en hafa ber í huga að á mynd 5 er um notkun utan heilbrigðisstofnana að ræða (ávísanir) og eins og tekið hefur verið fram er notkun innan hjúkrunarheimila að hluta til inni í þeim tölum en að hluta ekki. Notkun sýklalyfja meðal eldri einstaklinga er því meiri en hér kemur fram.

Sýklalyfjanotkun utan heilbrigðisstofnana hefur síðustu ár verið mest á höfuðborgarsvæðinu, 20,2 DID árið 2015 (mynd 6), ef frá er talið árið 2014 þegar notkunin var mest á Vestfjörðum. Notkunin jókst um 8% á Vestfjörðum milli áráanna 2013 og 2014 en minnkaði svo aftur milli áráanna 2014 og 2015 um 4%. Notkunin á Suðurnesjum jókst einnig um 4% milli ára. Minnst er notkunin á Norðurlandi-eystra eða 16,5 DID. Heilsugæsla Suðurlands og heilsugæsla Austurlands hafa hvor fyrir sig staðið fyrir átaki sem miðar að bættri notkun sýklalyfja frá árinu 2009 annars vegar og 2012 hinsvegar. Notkunin hefur minnkað jafnt og þétt á Suðurlandi frá því átakið hófst, eða um tæp 20%. Á Austfjörðum minnkaði notkunin eftir að átakið hófst og til ársins 2014 um tæp 10% en jókst svo aftur um 4% milli áráanna 2014 og 2015.

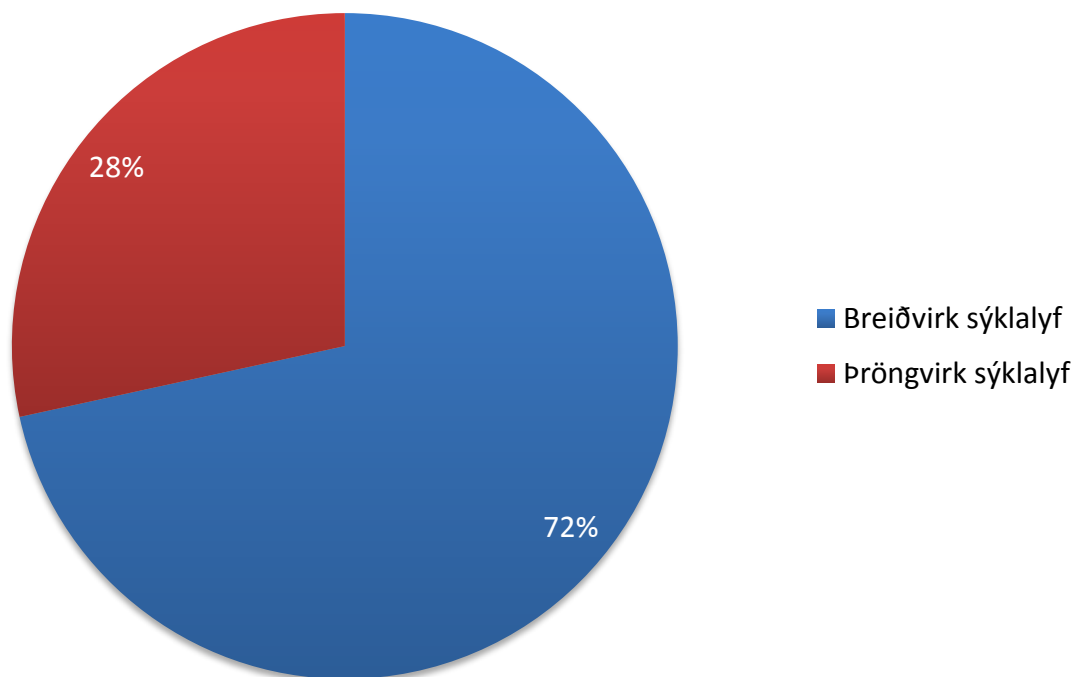


Mynd 6: Notkun sýklalyfja (J01) utan heilbrigðisstofnana 2011–2015, eftir landshlutum.

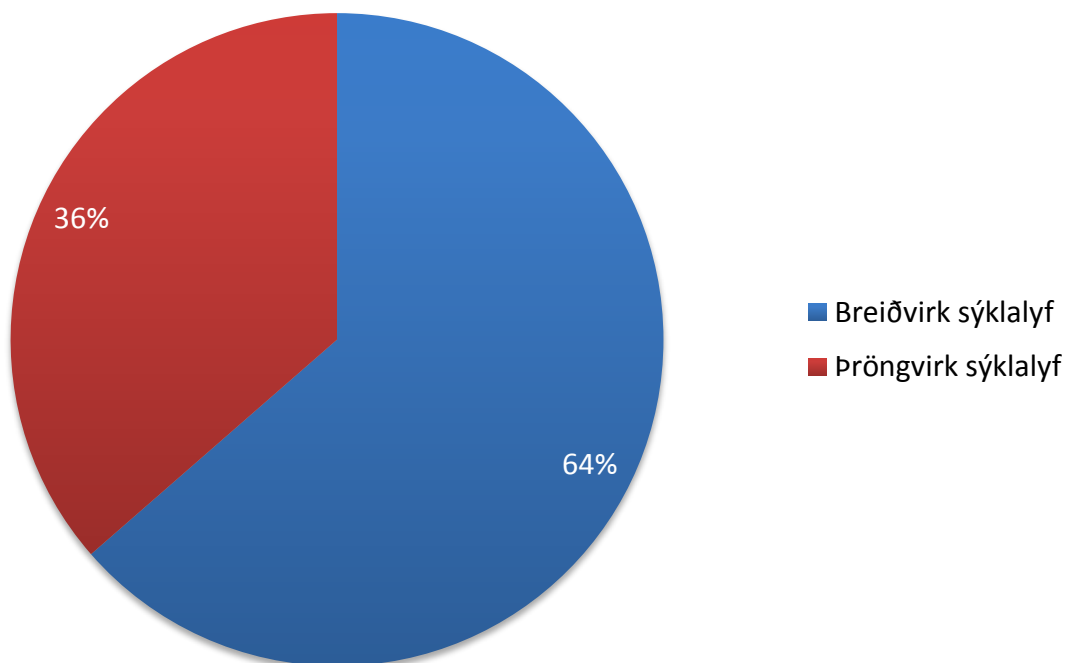
Í töflu 11 má sjá flokkun sýklalyfja í breið- og þröngvirka flokka. Þröngvirk sýklalyf hafa áhrif á fáa og afmarkaða hópa eða tegundir baktería en breiðvirk sýklalyf hafa áhrif á marga hópa baktería, Gram jákvæða sem neikvæða. Þröngvirk lyf hafa minni áhrif á fjölbreytilega bakteríuflóru mannlíkamans sem ver hann meðal annars fyrir ágangi utanaðkomandi sýkla. Þau eru ólíklegri til að stuðla að myndun og útbreiðslu ónæmis hjá bakteríum og því æskilegt að sem oftast nægi að nota þau. Af sýklalyfjum notuðum utan heilbrigðisstofnana árið 2015 voru aðeins 28% þröngvirk (mynd 7). Innan heilbrigðisstofnana voru 36% notaðra sýklalyfja árið 2015 þröngvirk (mynd 8). Notkun utan heilbrigðisstofnana er eilítið frábrugðið því sem gerist á hinum Norðurlöndunum. Árið 2014 voru 57% sýklalyfja sem notuð voru utan stofnana í Danmörku þröngvirk og í Svíþjóð var þetta hlutfall 52% [2,3].

Tafla 11: Flokkun sýklalyfja (J01) í breiðvirk og þröngvirk lyf.

	ATC flokkur	Sýklalyfjaflokkur	Sýklalyf
Breiðvirk sýklalyf	J01AA	Tetracyclin sambönd	Doxycycline
	J01CA	Breiðvirk penicillin	Amoxicillin, Pivmecillinam
	J01CR	Penicillin blöndur, þ.m.t. Beta-laktamasa hemlar	Amoxicillin/clavulanic acid
	J01D	Önnur beta-laktam sýklalyf, m.a. cefalósporín	Cefalexin, Cefazolin, Cefuroxime, Ceftazidime, Ceftriaxone, Meropenem, Ertapenem
	J01EE	Súlfónamíðar og trímétóprím og afleiður þeirra í blöndum	Sulfamethoxazole/Trimethoprim
	J01MA	Flúórókínólónar	Ciprofloxacin
Þröngvirk sýklalyf	J01CE	Beta-laktamasanæm penicillin	Benzylpenicillinum, Phenoxyethylpenicillin
	J01CF	Beta-laktamasapólin penicillin	Dicloxacillin, Cloxacillin, Flucloxacillin
	J01EA	Trímétóprím og afleiður	Trimethoprim
	J01FA	Makrólíðar	Erythromycin, Clarithromycin, Azithromycin
	J01FF	Linkósamíðar	Clindamycinum INN klóríð
	J01XE	Nítrófúranafleiður	Nitrofurantoin
	J01XX	Önnur sýklalyf	Methenamin, Linezolid, Daptomycin



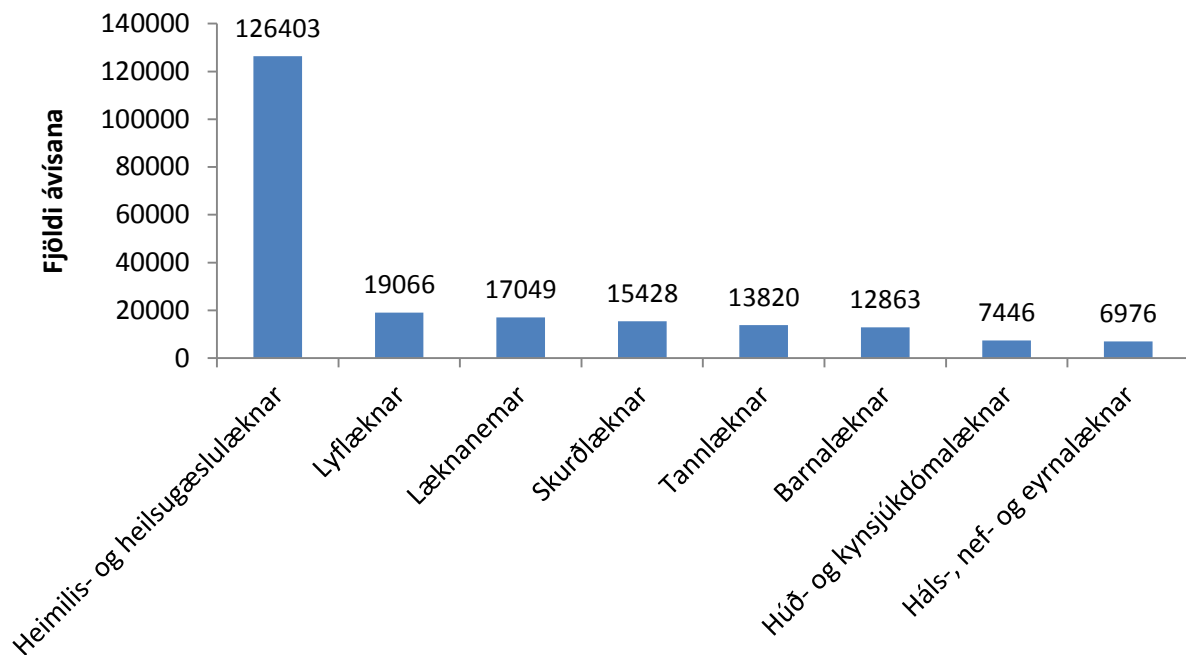
Mynd 7: Notkun sýklalyfja (J01) utan heilbrigðisstofnana á Íslandi 2015, skipt eftir breið- og þröngvirkum lyfjum.



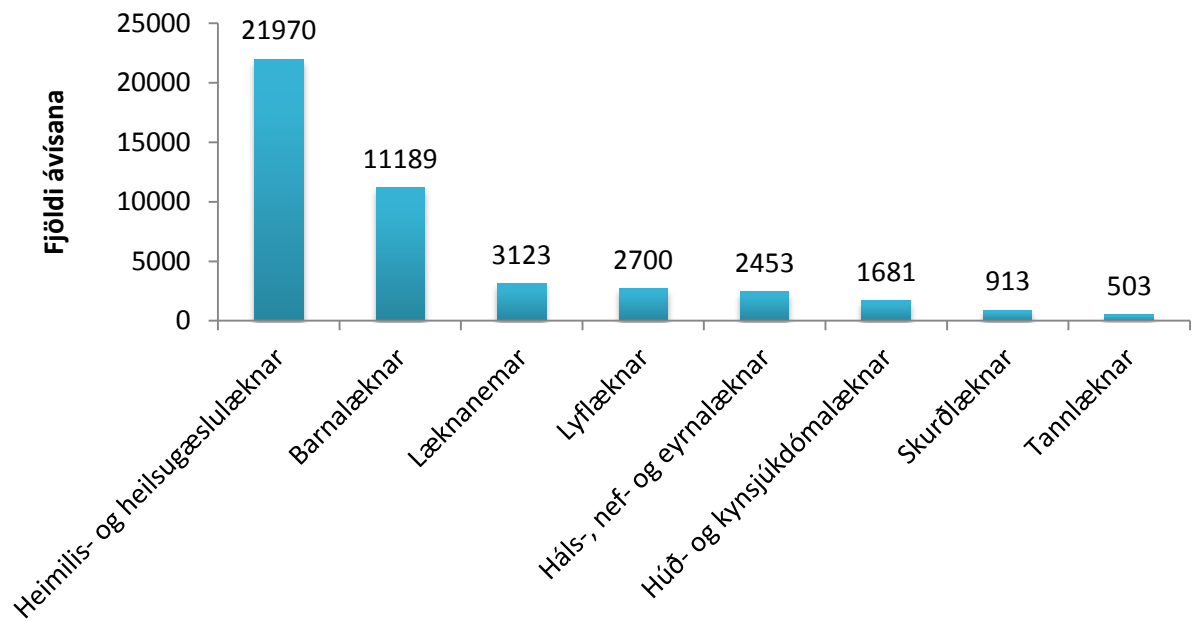
Mynd 8: Notkun sýklalyfja (J01) innan heilbrigðisstofnana á Íslandi 2015, skipt eftir breið- og þröngvirkum lyfjum.

Á myndum 9 og 10 má sjá þá sjö hópa lækna sem gáfu út flestar ávísanir á sýklalyf árið 2015, annars vegar fyrir alla aldurshópa og hinsvegar fyrir börn yngri en 18 ára. Vegna samruna og breytinga á lyfjagagnagrunni Embættis Landlæknis urðu breytingar á flokkun sérfræðigreina lækna og því er ekki unnt að bera saman þær tölur sem birtast í þessari skýrslu við skýrslur fyrri ára. Í báðum tilfellum eru það heimilis- og heilsugæslulæknar sem ávísa mest sýklalyfjum en hjá börnum yngri en 18 ára koma barnalæknar þar fast á eftir.

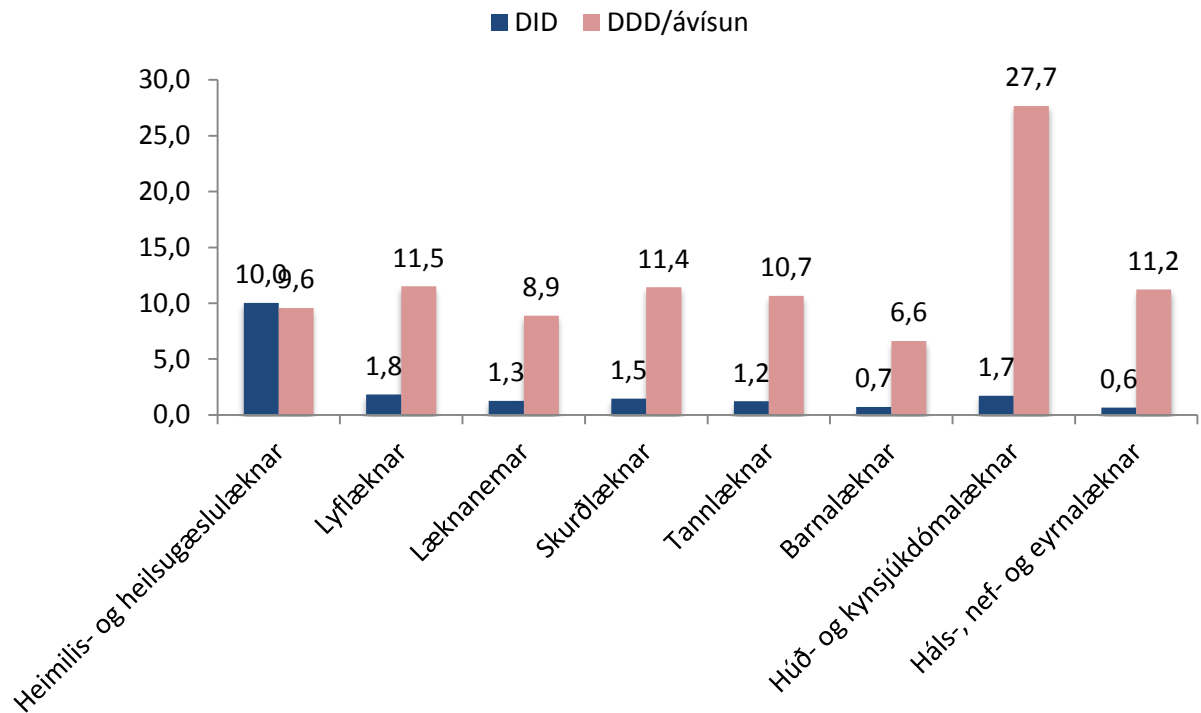
Þegar skoðað er ávísað DDD (Defined Daily Dosis) fyrir hverja ávísun sést að húð- og kynsjúkdómalæknar ávísa mun meira magni í hverri ávísun heldur en aðrir sérgreinalæknar og sú sérgrein sem ávísar þriðja mest af sýklalyfjum ef miðað er við DID (mynd 11).



Mynd 9: Heildarfjöldi ávísana á sýklalyf (J01) eftir sérgreinum lækna árið 2015.



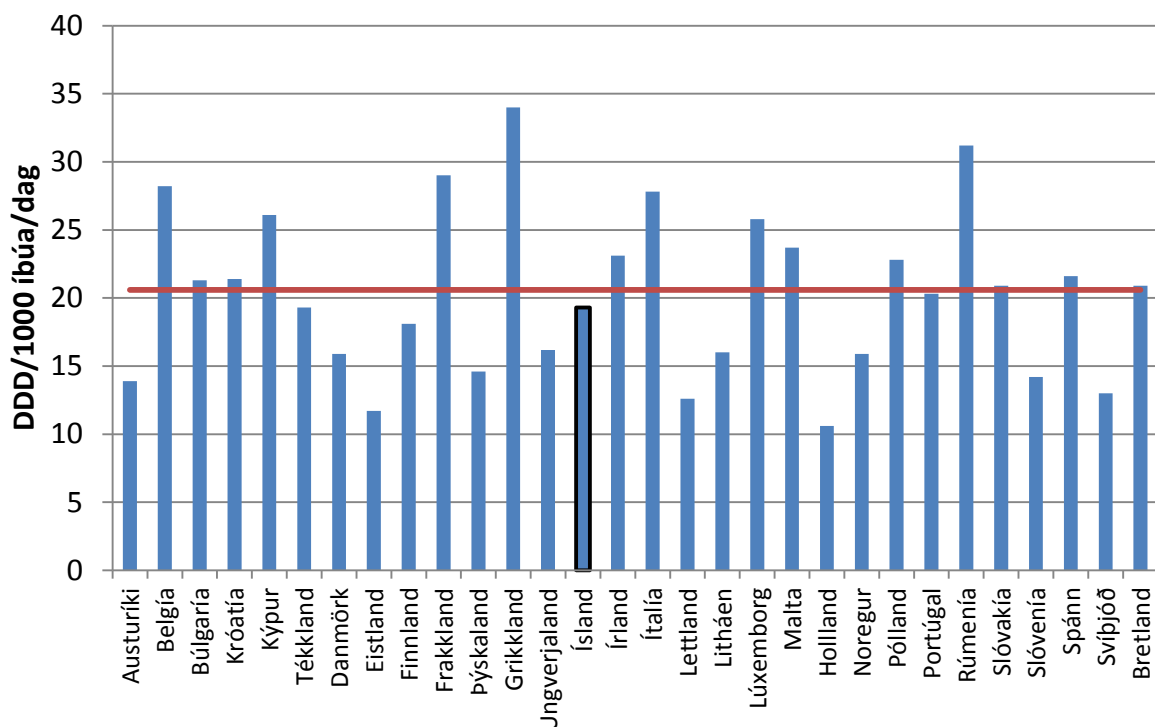
Mynd 10: Heildarfjöldi ávísana á sýklalyf (J01) á börn yngri en 18 ára eftir sérgræinum lækna árið 2015.



Mynd 11: Ávísað DID og DDD/ávisun fyrir sýklalyf (J01) eftir sérgræinum lækna árið 2015.

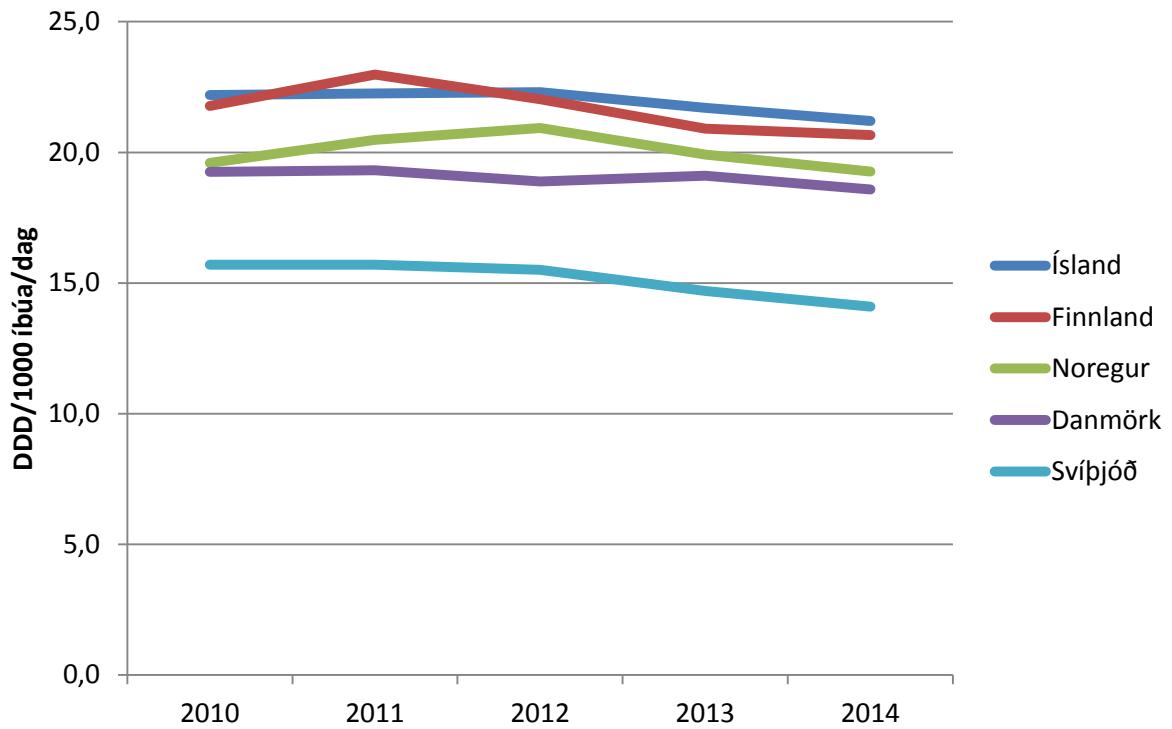
Sýklalyfjanotkun í Evrópu

Frá árinu 2007 hefur verið starfrækt verkefni sem miðar að því að samhæfa og afla áreiðanlegra upplýsinga um sýklalyfjanotkun í Evrópu (European Surveillance of Antimicrobial Consumption – ESAC). Sóttvarnastofnun Evrópusambandsins (European Centre for Disease Prevention and Control - ECDC) hefur svo haldið utan um þetta verkefni frá árinu 2011 og nefnist það nú ESAC-Net. Þessar upplýsingar er hægt að nota til að bera saman notkun milli landa og fylgjast með þróun sýklalyfjanotkunar. Á heimasíðu verkefnisins eru birtar samantektir á sýklalyfjanotkun utan heilbrigðisstofnana í 30 Evrópulöndum^[1]. Á mynd 12 má sjá notkunina í þessum löndum árið 2014. Notkunin á Íslandi það árið var 19,3 DID en miðgildi notkunar í öllum löndunum var 20,6 DID. Vert er að taka fram að tölur frá Kýpur og Rúmeníu sýna heildanotkun, bæði innan og utan heilbrigðisstofnana og að í tölunum frá Spáni eru ekki meðtalin sýklalyf sem seld eru án lyfseðils. Minnst var notkunin í Hollandi (10,6 DID) en mest í Grikklandi (34,0 DID).



Mynd 12: Notkun sýklalyfja (J01) utan heilbrigðisstofnana í 30 Evrópulöndum árið 2014^[1]. Rauða línán sýnir miðgildið.

Á mynd 13 má sjá samanburð á notkun sýklalyfja (J01) á öllum Norðurlöndunum á árunum 2010-2014. Notkunin er mest á Íslandi og í Finnlandi eða 21,2 og 20,7 DID. Minnst notkun er í Svíþjóð eða 14,1 DID.

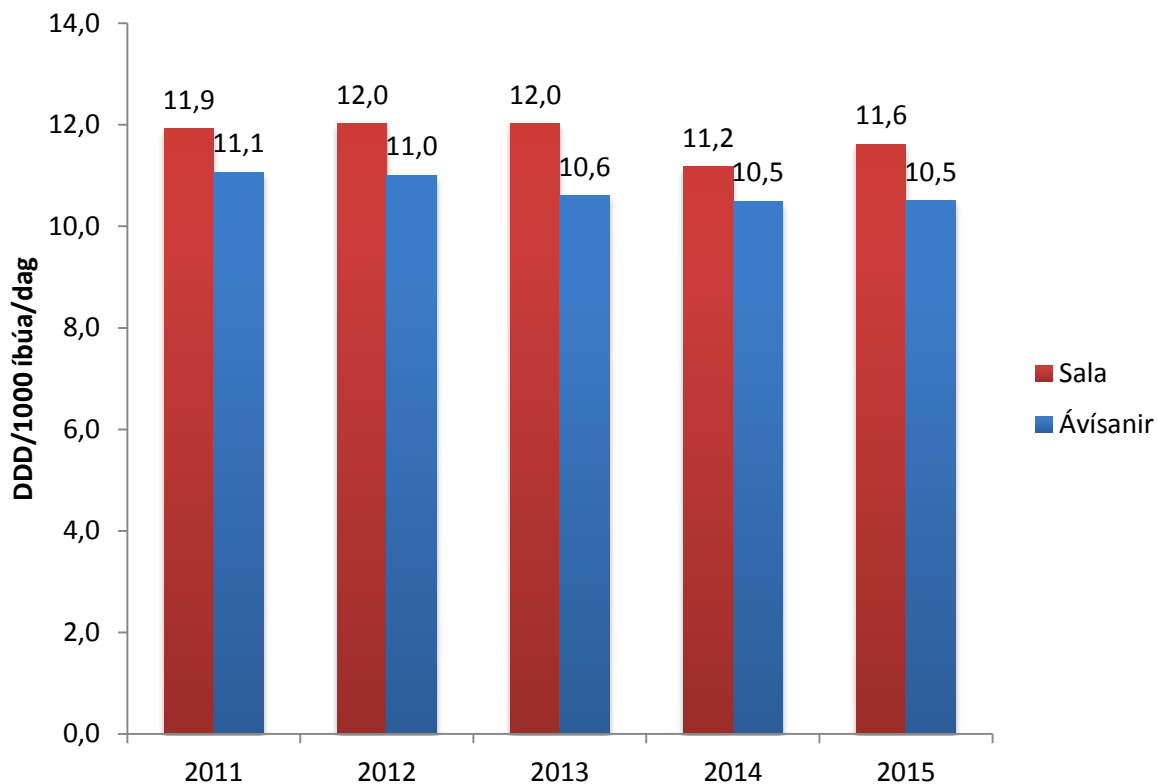


Mynd 13: Heildarsala (DID) sýklalyfja (J01) árin 2010-2014 á Norðurlöndunum^[2,3,4,5].

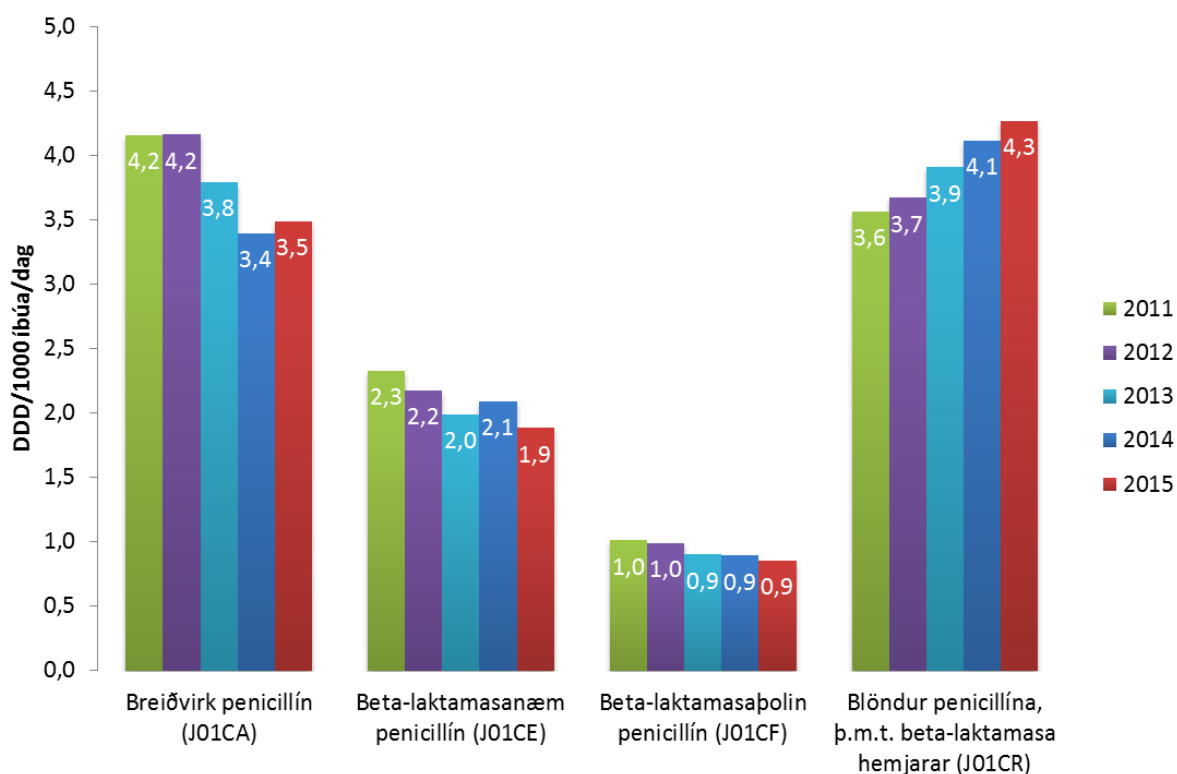
Ávísanir penicillínlyfja (J01C)

Penicillín (J01C) eru mest notuðu sýklalyfin á Íslandi og hefur notkunin verið nokkuð stöðug síðustu árin, milli 11 og 12 DID (mynd 14). Notkunin er mest á breiðvirkum flokkum penicíllína (J01CA og J01CR) (mynd 15). Notkunin á blöndum penicíllína (J01CR) hefur verið að aukast frá árinu 2011, úr 3,6 DID upp í 4,3 DID árið 2015. Notkun á breiðvirkum penicillínnum (J01CA) hefur hinsvegar minnkað frá árinu 2012, úr 4,2 DID í 3,5 DID árið 2015. Þessi minnkun gæti skýrst af því að amoxicillin mixtúra var á undanþágu fyrri part ársins 2015, sem veldur ákveðnum erfiðleikum við ávísanir. Þetta kann að hafa leitt til meiri ávísana á önnur lyf. Notkun þröngvirkari penicíllína (J01CE og J01CF) hefur hinsvegar staðið í stað eða minnkað örlítið frá árinu 2011.

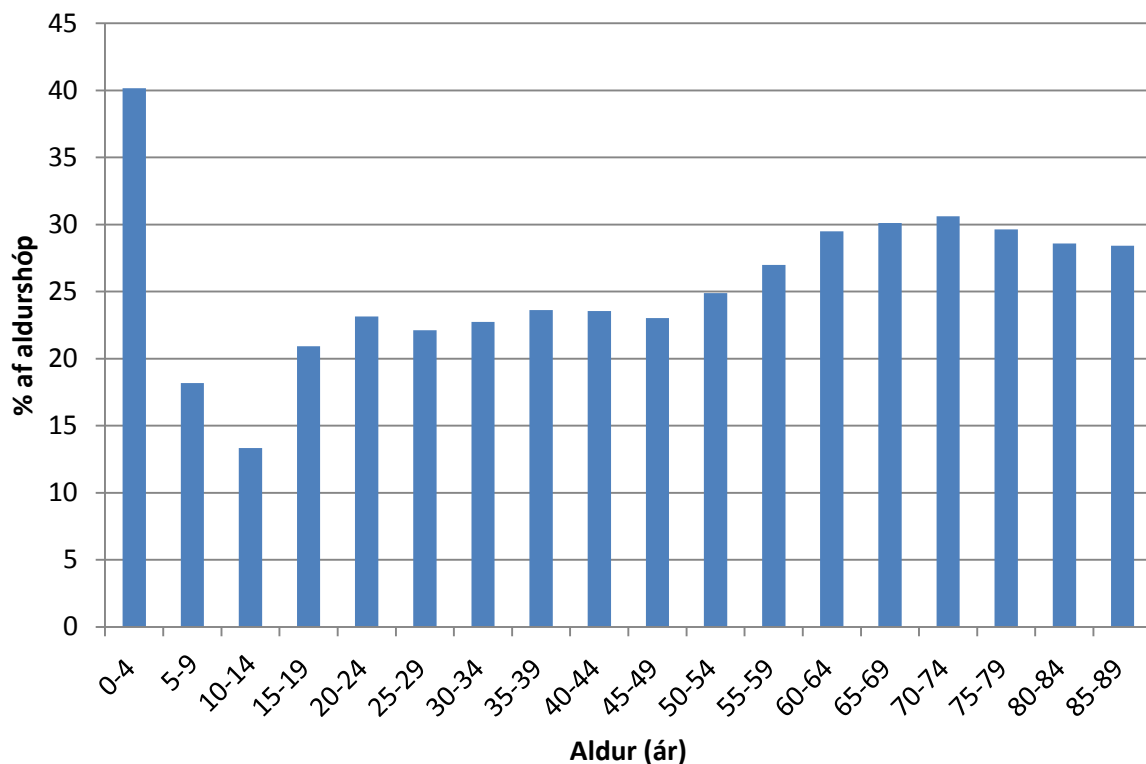
Líkt og með sýklalyf almennt er notkun penicíllína mest á fyrstu fjórum árum ævinnar þar sem 40% barna undir fimm ára fékk ávísað penicillínlyfjum að minnsta kosti einu sinni á árinu 2015 (mynd 16). Fjöldi ávísana er oft meiri en fjöldi þeirra einstaklinga sem lyfjunum er ávísað á (mynd 17). Sömu einstaklingar eru því að fá ávísað sýklalyfjum oftari en einu sinni yfir árið. Þetta er sérstaklega áberandi hjá börnum undir fimm ára þar sem fjöldi ávísana er um það bil tvöfalt meiri en fjöldi einstaklinga.



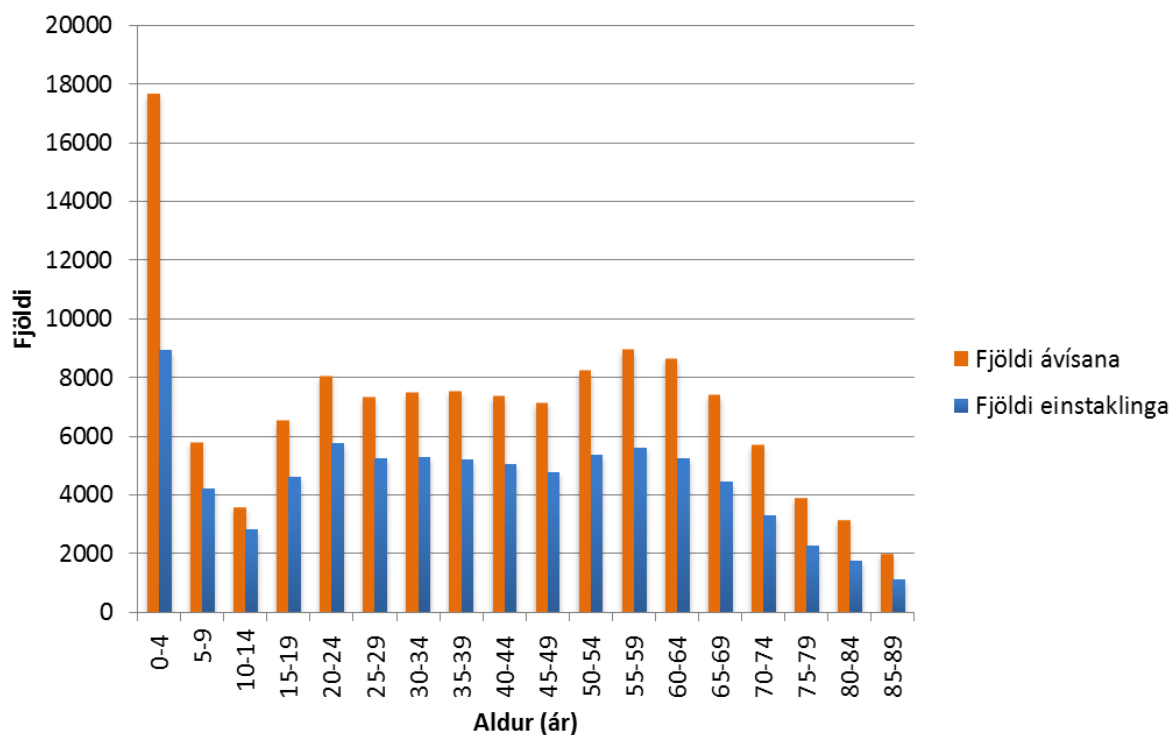
Mynd 14: Ávísanir penicillínlyfja (J01C) á árunum 2011–2015.



Mynd 15: Ávísanir undirflokka penicillínlyfja (J01C) á árunum 2011-2015.



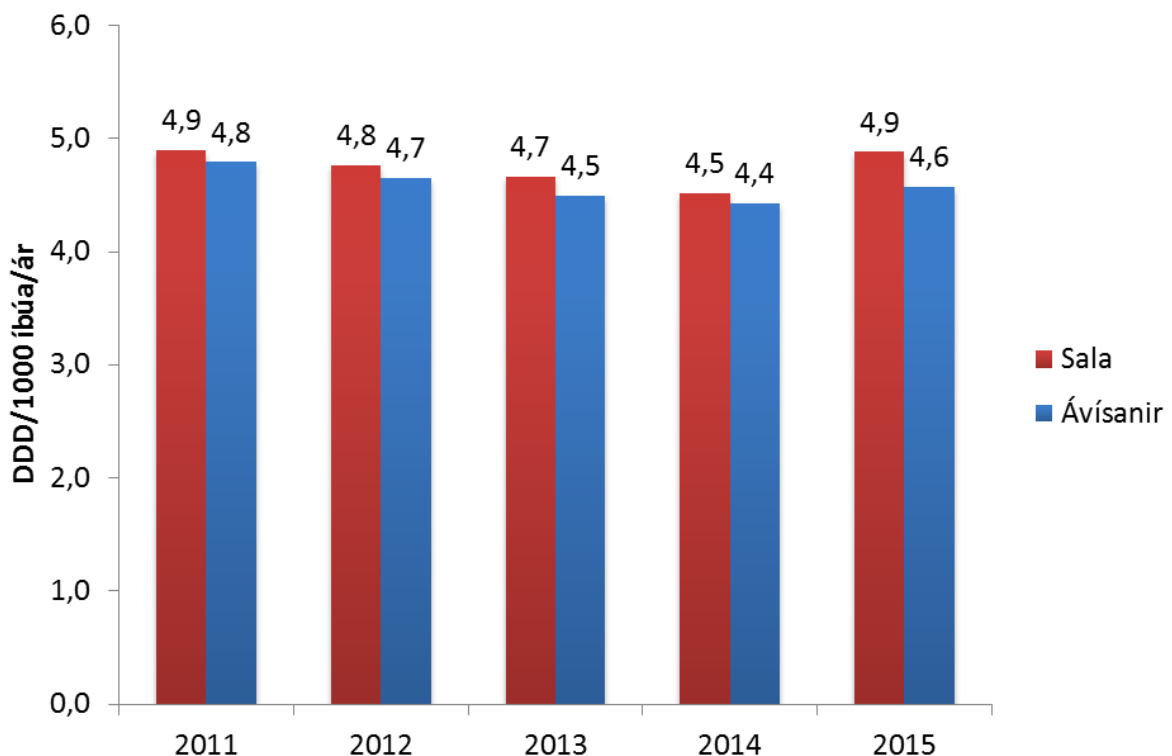
Mynd 16: Hlutfall einstaklinga sem fengu ávísað penicillínlyfi (J01C) einu sinni eða oftar árið 2015, skipt eftir aldri.



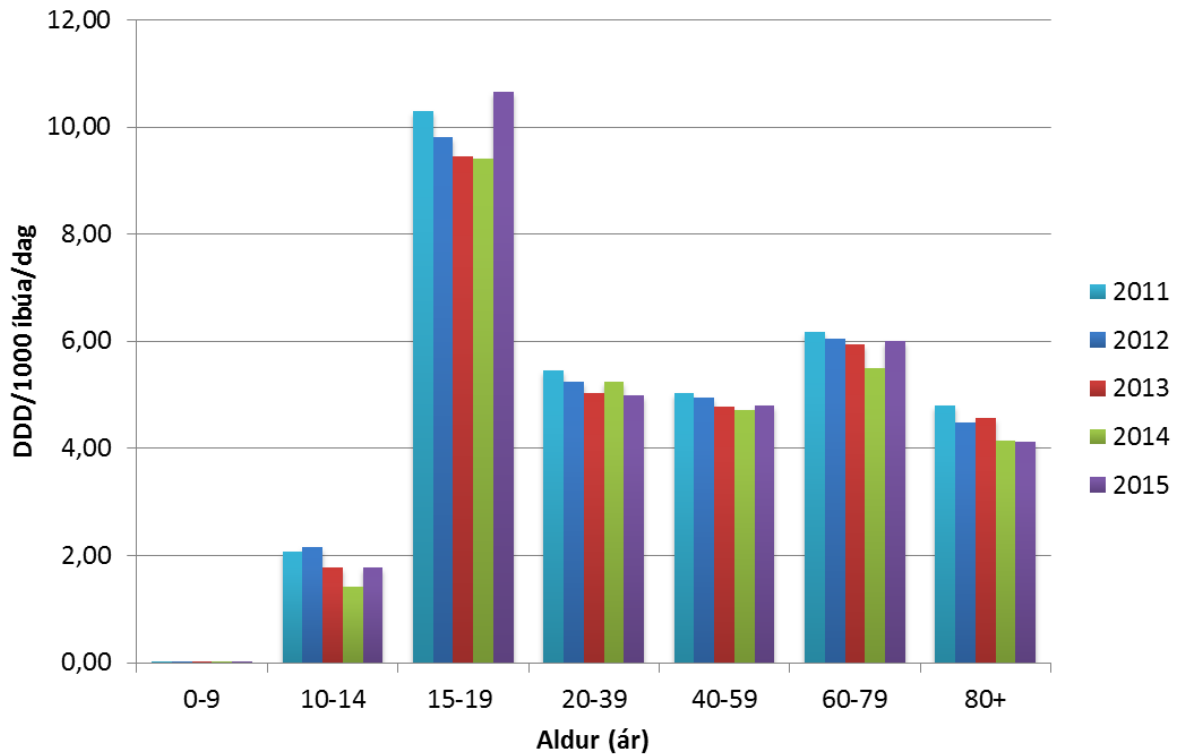
Mynd 17: Fjölda ávísana á penicillínlyf (J01C) og fjölda einstaklinga sem lyfjunum var ávísað á árið 2015.

Ávísanir tetracyklínsambanda (J01A)

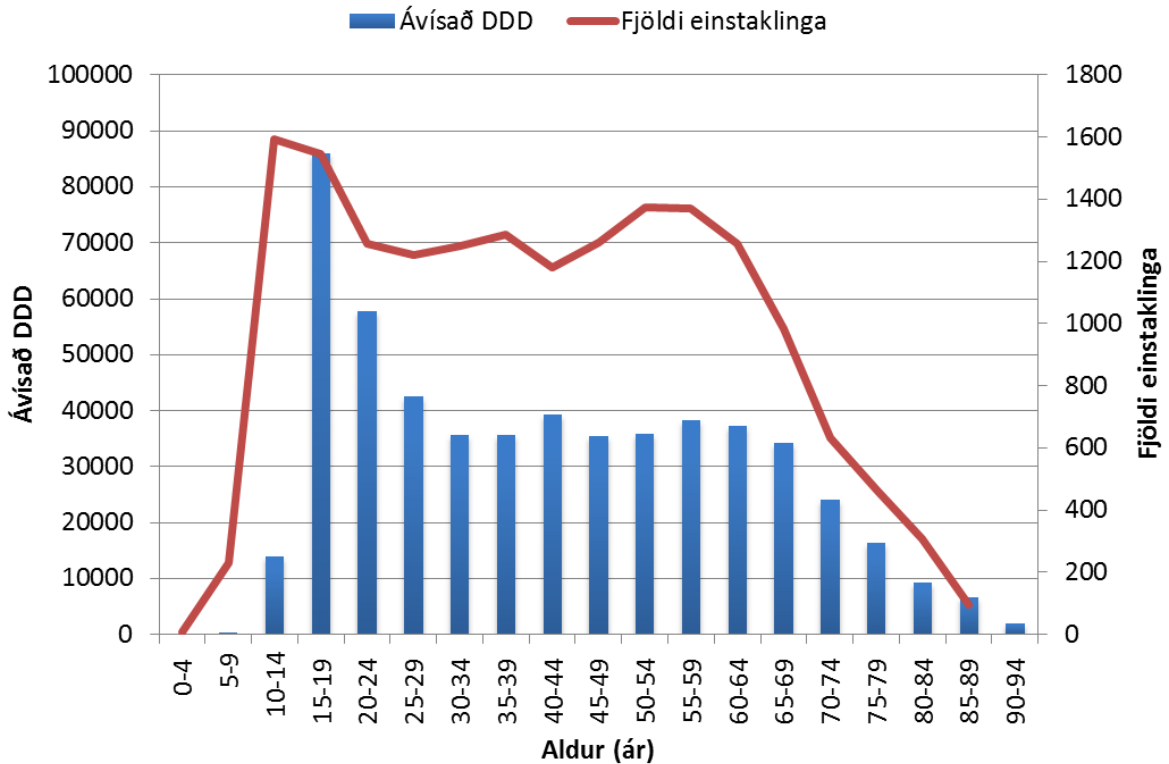
Notkun tetracyklínsambanda er að langmestu leyti (94%) utan heilbrigðisstofnana og minnkaði hægt og rólega frá árinu 2011 til 2014 en jókst svo aftur milli árana 2014 og 2015 (mynd 18). Mest er aukningin á notkun hjá aldurshópnum 15–19 ára, eða um 1,24 DID (mynd 19). Einnig má sjá talsverða aukningu hjá aldurshópnum 10–14 ára og 60–79 ára. Notkun tetracyklína er mest hjá unglingum 15–19 ára. Talið er að það sé vegna þess að doxýcýklín er oft notað við unglingsbólum og þá gefið í lengri tíma en við hefðbundnum sýkingum. Þetta má einnig sjá á mynd 20 þar sem sýnt er magn (ávísað DDD) tetracyklína sem notuð eru á móti fjölda einstaklinga sem lyfjunum er ávísað á skipt eftir aldri einstaklinganna. Fjöldi einstaklinga á aldrinum 15–19 ára er svipaður og fjöldi einstaklinga í aldurshópnum frá 20–65 ára en notkunin hjá unglingunum er tvöfalt meiri. Hver einstaklingur er því að fá fleiri eða lengri meðhöndlunir.



Mynd 18: Sala og ávísanir á tetracyklínsamböndum (J01A) árin 2010–2014.



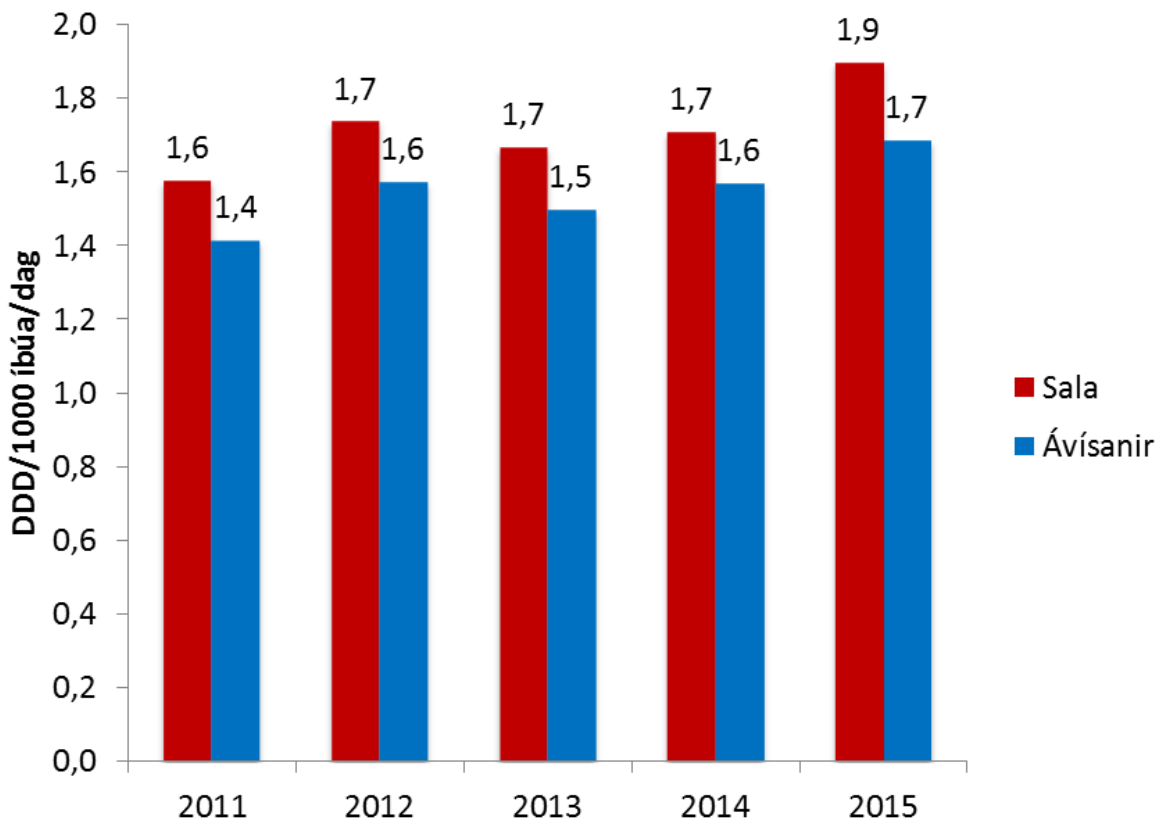
Mynd 19: Ávísanir á tetracyklínsambönd (J01A) eftir aldri, árin 2011–2015.



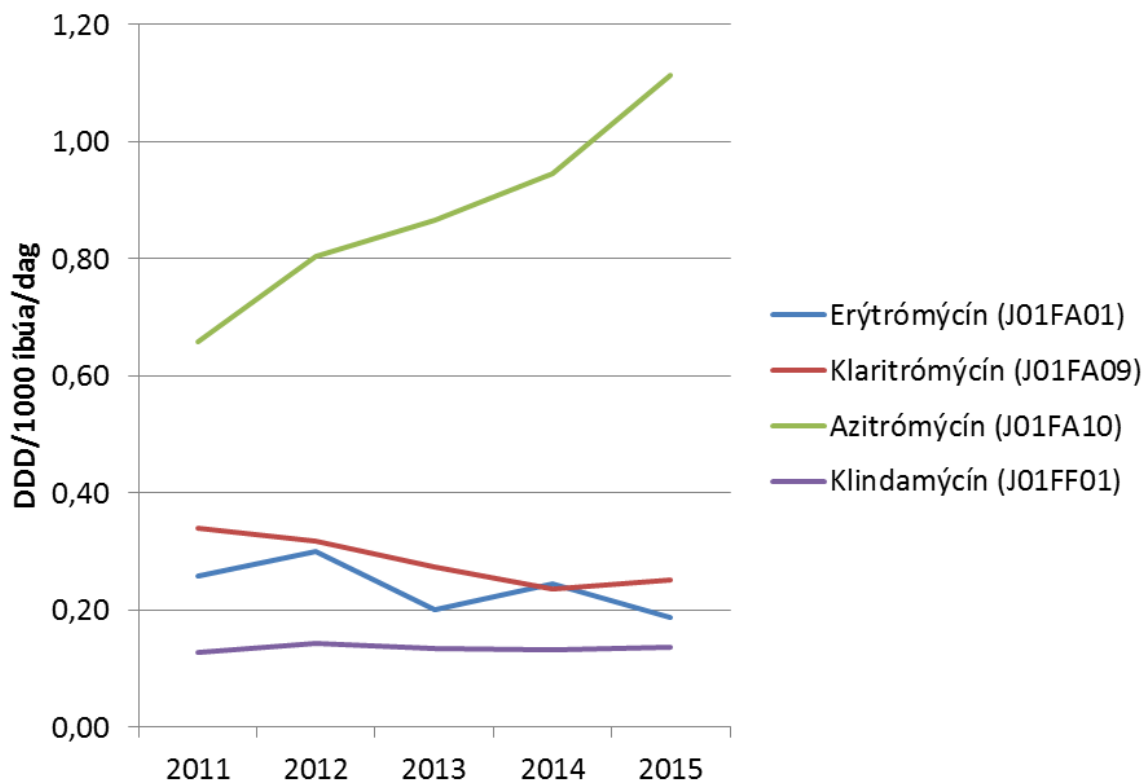
Mynd 20: Heildar ávísanir DDD á tetracyklínsamböndum (J01A) ásamt fjölda einstaklinga sem er ávísað á árið 2015, eftir aldri.

Ávísanir makrólíða og línkósamíða (J01F)

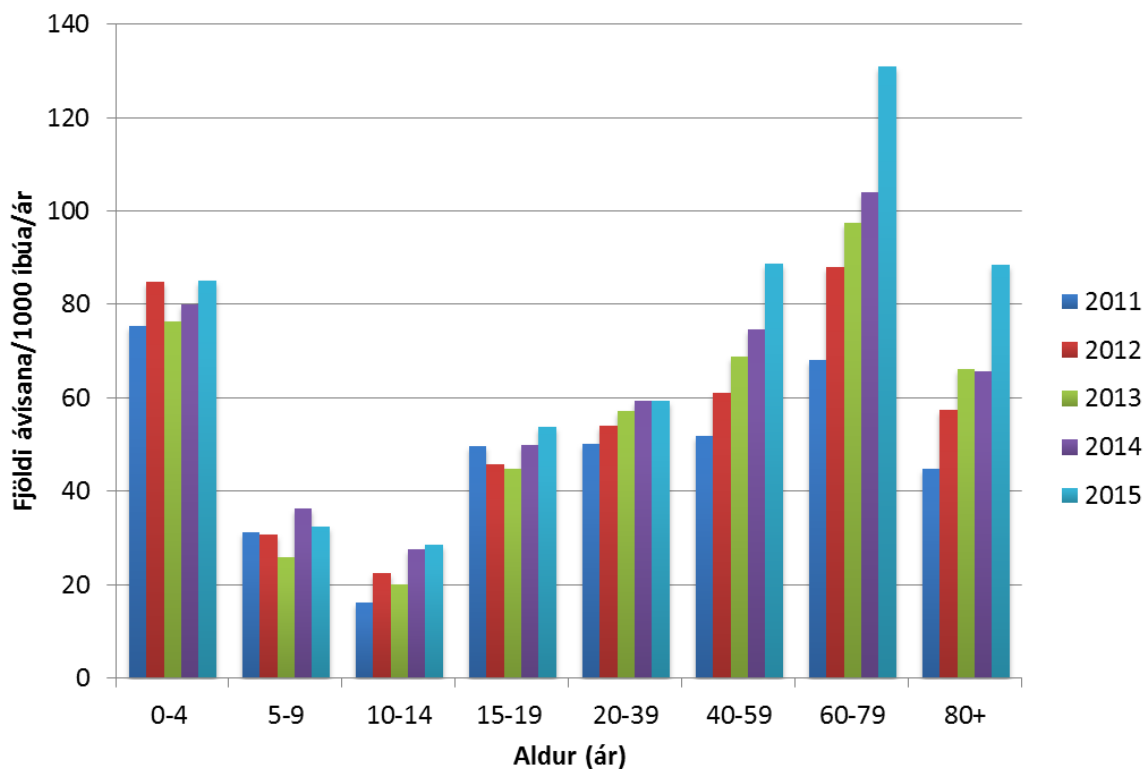
Notkun makrólíða (J01FA) og línkósamíða (J01FF) hefur aukist lítið eitt frá 2011 (mynd 21). Af makrólíðum er notkunin mest á azitrómýcíni (J01FA10) (mynd 22) og hefur notkunin aukist um 69% frá árinu 2011 til ársins 2015. Á sama tímabili hefur notkun eryþrómýcíns (J01FA01) og klarítrómýcíns (J01FA09) minnkað um 28% og 26%. Notkun azitrómýcíns var árið 2011 hlutfallslega mest hjá börnum yngri en fimm ára en er árið 2015 mest í aldurshópnum 60 til 79 ára eftir umtalsverða aukningu á tímabilinu, eða um 93% (mynd 23). Notkunin hefur aukist umtalsvert í flestum aldurshópum á árunum 2011–2015 en þó mest hjá einstaklingum 40 ára og eldri.



Mynd 21: Sala og ávísanir á makrólíðum og línkósamíðum (J01F) árin 2011–2015.



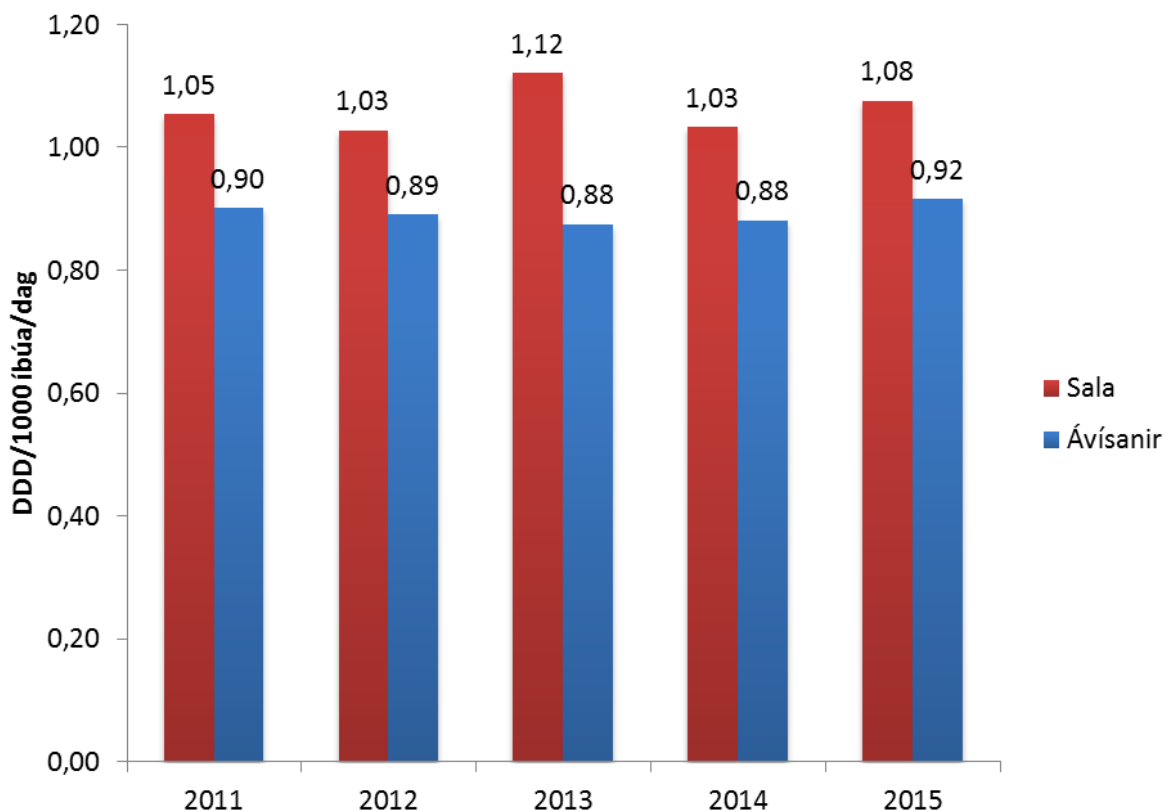
Mynd 22: Ávísanir á makrólíða (J01FA) og línkósamíð (J01FF) árin 2011–2015, eftir undirflokkum.



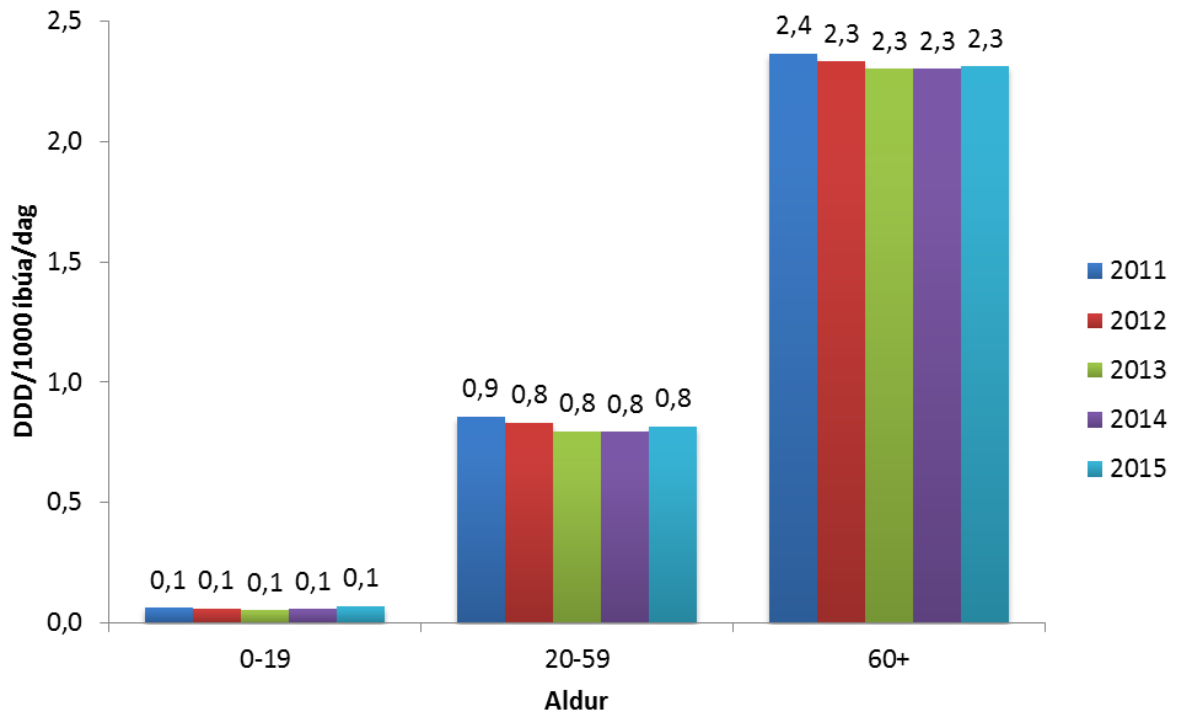
Mynd 23: Ávísanir á azitrómýcín (J01FA10) eftir aldri, árin 2011–2015.

Ávísanir kínlóna (J01M)

Flúórókínlónar (J01MA) er eini flokkur kínlóna sem var markaðssettur og seldur á Íslandi árið 2015. Notkun flúórókínlóna utan heilbrigðisstofnana hefur staðið nokkurn veginn í stað á árunum 2011 til 2015, eða í kringum 0,88 til 0,92 DID (mynd 24). Þegar lítið er á notkun flúórókínlóna í mismunandi aldurshópum sést að hún er mjög mismunandi (mynd 25) og langsamlega mest í aldurshópnum 60 ára og eldri. Sjá má síðar, í kafla um sýklalyfjanæmi *E. coli* sem valdið hefur sýkingum í mönnum, að stofnar ónæmir fyrir flúórókínlónalyfinu ciprofloxacíni finnast oftast í einstaklingum 60 ára og eldri.



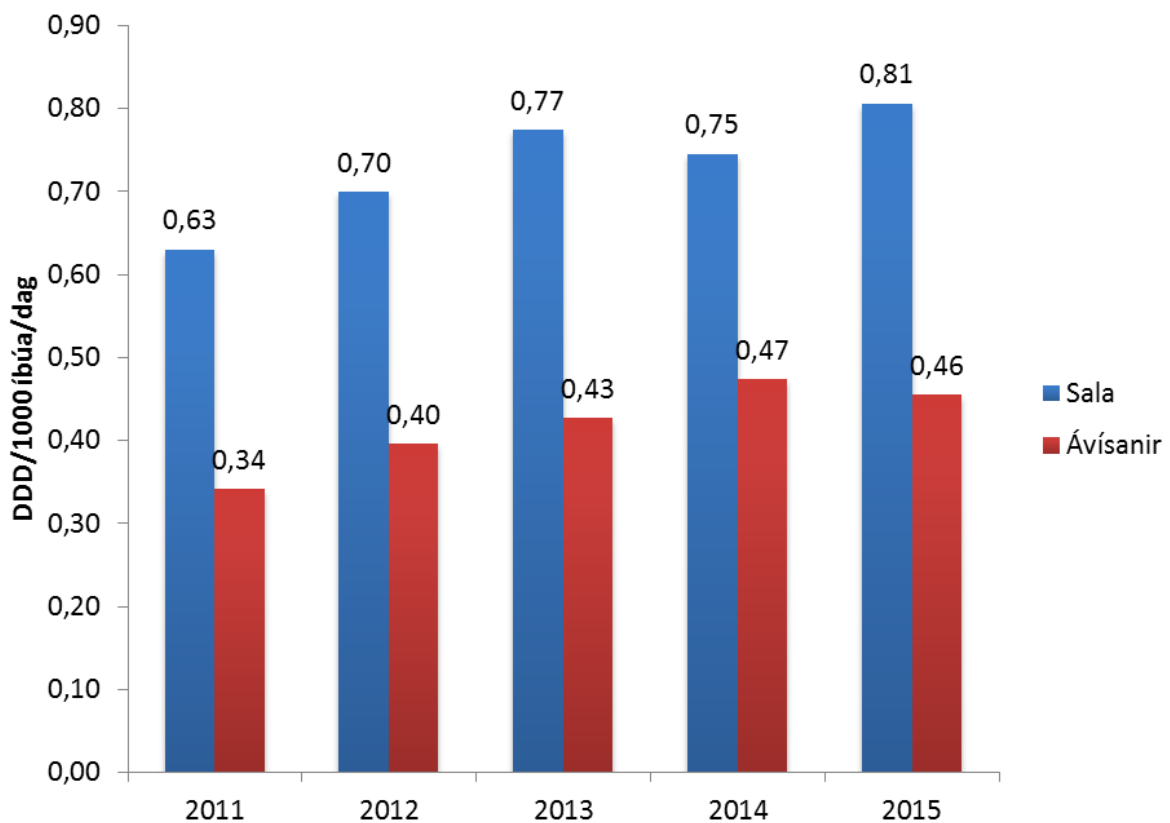
Mynd 24: Sala og ávísanir á kínlólum (J01M) árin 2011–2015.



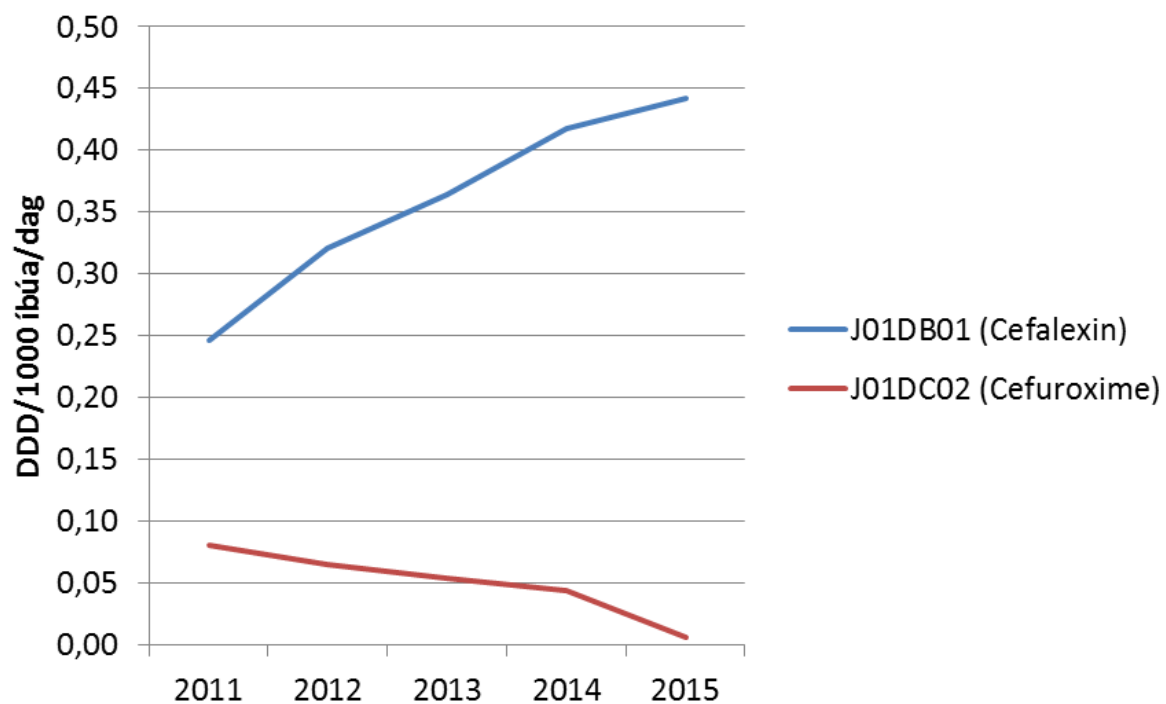
Mynd 25: Ávísanir á kínlóna (J01M) eftir aldri, árin 2011–2015.

Ávísanir annarra beta-laktam sýklalyfja (J01D)

Frá árinu 2009 hefur verið talsverð aukning á notkun annarra beta-laktam sýklalyfja (J01D). Aukningin varð bæði innan og utan heilbrigðisstofnana (mynd 26). Notkun utan heilbrigðisstofnana jókst um 33% á tímabilinu 2011 til 2015 og innan heilbrigðisstofnana um 21%. Á mynd 27 má sjá að þar er um að ræða 80% aukningu á ávísunum á fyrstu kynslóðar cefalósporín lyfið cefalexin (J01DB01) og að á sama tímabili fækkaði ávísunum á annarrar kynslóðar cefalósporín lyfið cefuroxime (J01DC02) um 93%. Notkun cefalexins jókst í öllum aldurshópum en mest þó í aldurshópnum 0-9 ára og 60 ára og eldri.



Mynd 26: Sala og ávísanir á önnur beta-laktam sýklalyf (J01D) árin 2011–2015.

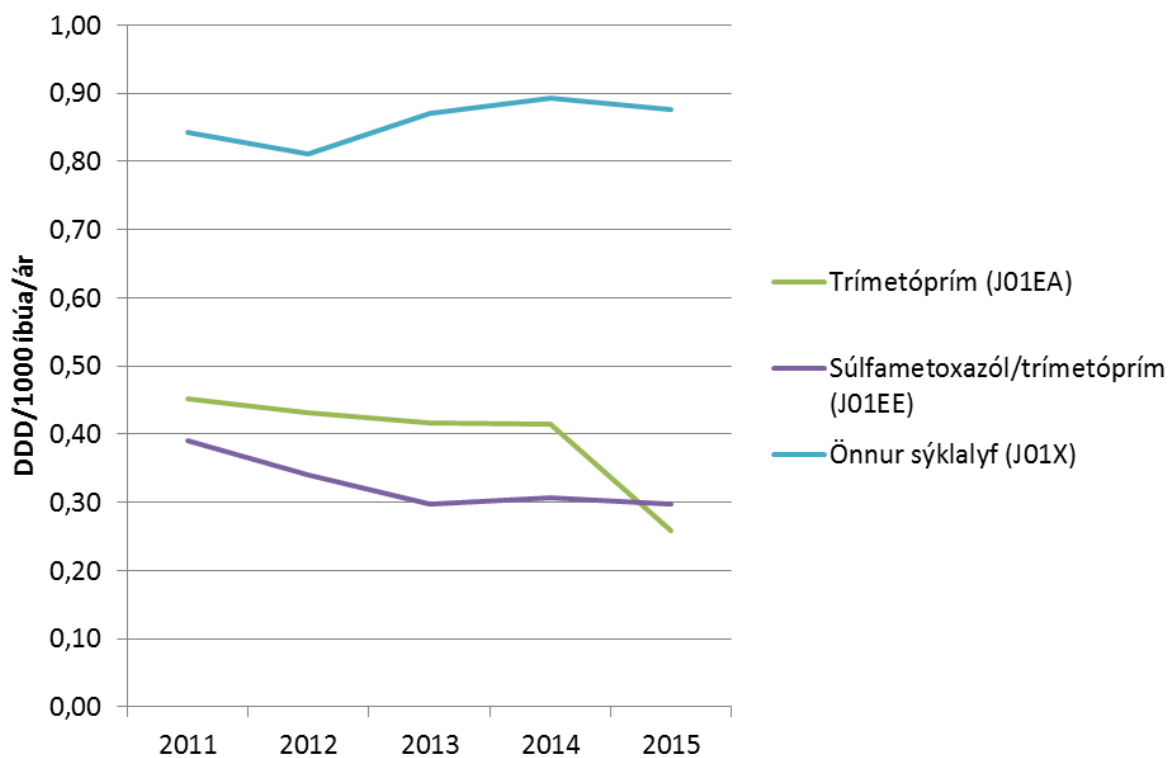


Mynd 27: Ávísanir á undirflokkanna annarra beta-laktam sýklalyfja (J01D) árin 2011–2015.

Ávísanir sulfónamíða og trímétópríms (J01E) og annarra sýklalyfja (J01X)

Á árunum 2007-2010 varð 62% aukning á ávísunum á lyf í flokknum önnur sýklalyf (J01X) og var þá um að ræða aukningu á ávísunum á nítrofúranafleiður (J01XE). Á tímabilinu 2011–2015 var mun minni aukning á notkun lyfja í þessum flokki, eða um 4% (mynd 28).

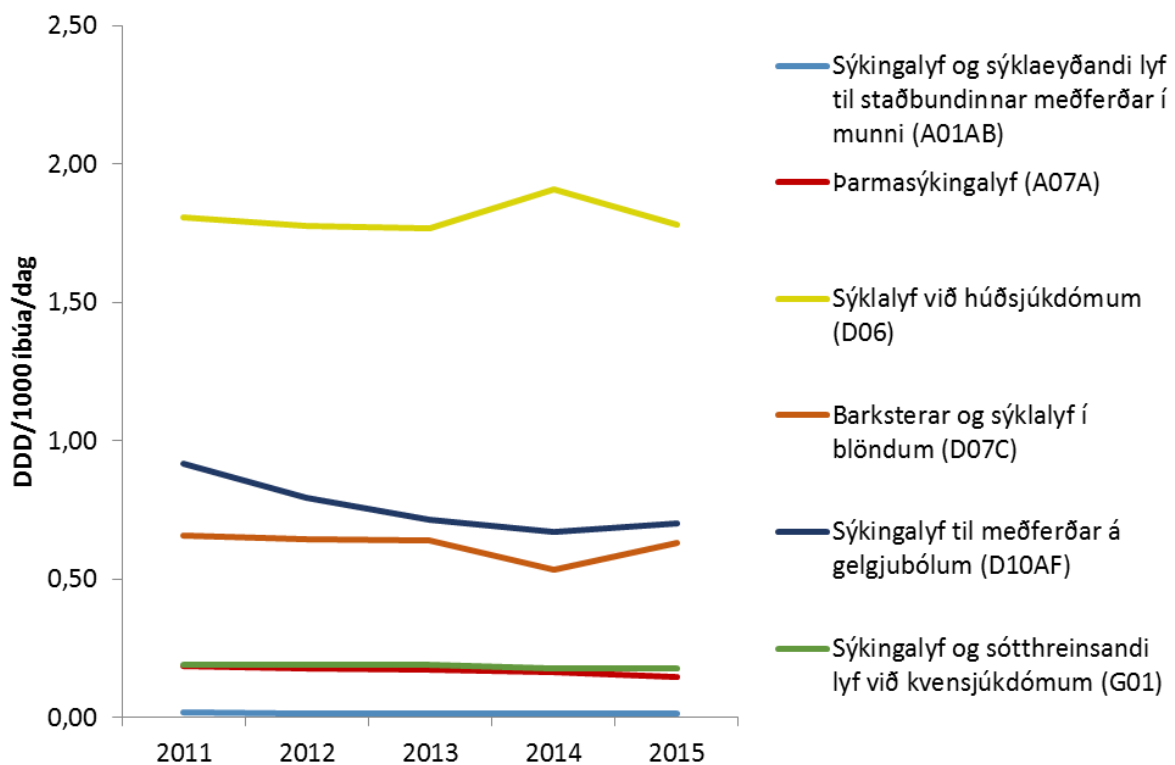
Notkun á trímétóprími (J01EA) stóð nokkurn veginn í stað á árunum 2011 til 2014 en minnkaði svo um 38% milli ára 2014 og 2015. Notkun á blöndum sulfametoxazóls/trímétópríms (J01EE) minnkaði einnig á tímabilinu 2011–2015 um 24%. Áður hafði notkunin minnkað um 38% á árunum 2008–2010.



Mynd 28: Ávísanir trímétópríms og sulfónamíða (J01E) og annarra sýklalyfja (J01X) árin 2011–2015.

Ávísanir á sýkingalyf úr öðrum flokkum en J01

Sýkingalyf er einnig að finna í öðrum ATC flokkum en J01 og þá stundum í blöndum með öðrum lyfjum. Þessi lyf eru flest til staðbundinnar notkunar, til dæmis á húð eða í munni. Á mynd 29 má sjá notkun lyfja úr þessum flokkum á tímabilinu 2011–2015. Samanlagt er notkun þessara lyfja um 3,45 DID. Einnig má finna sýkingalyf í augn- og eyrnadropum í ATC flokki S03 en fyrir þau eru ekki skilgreind DDD og því ekki hægt að bera notkun þeirra saman við aðra flokka.



Mynd 29: Ávísanir á sýklalyf í flokkum A01AB, A07A, D06, D07C, D10AF og G01 árin 2011–2015.

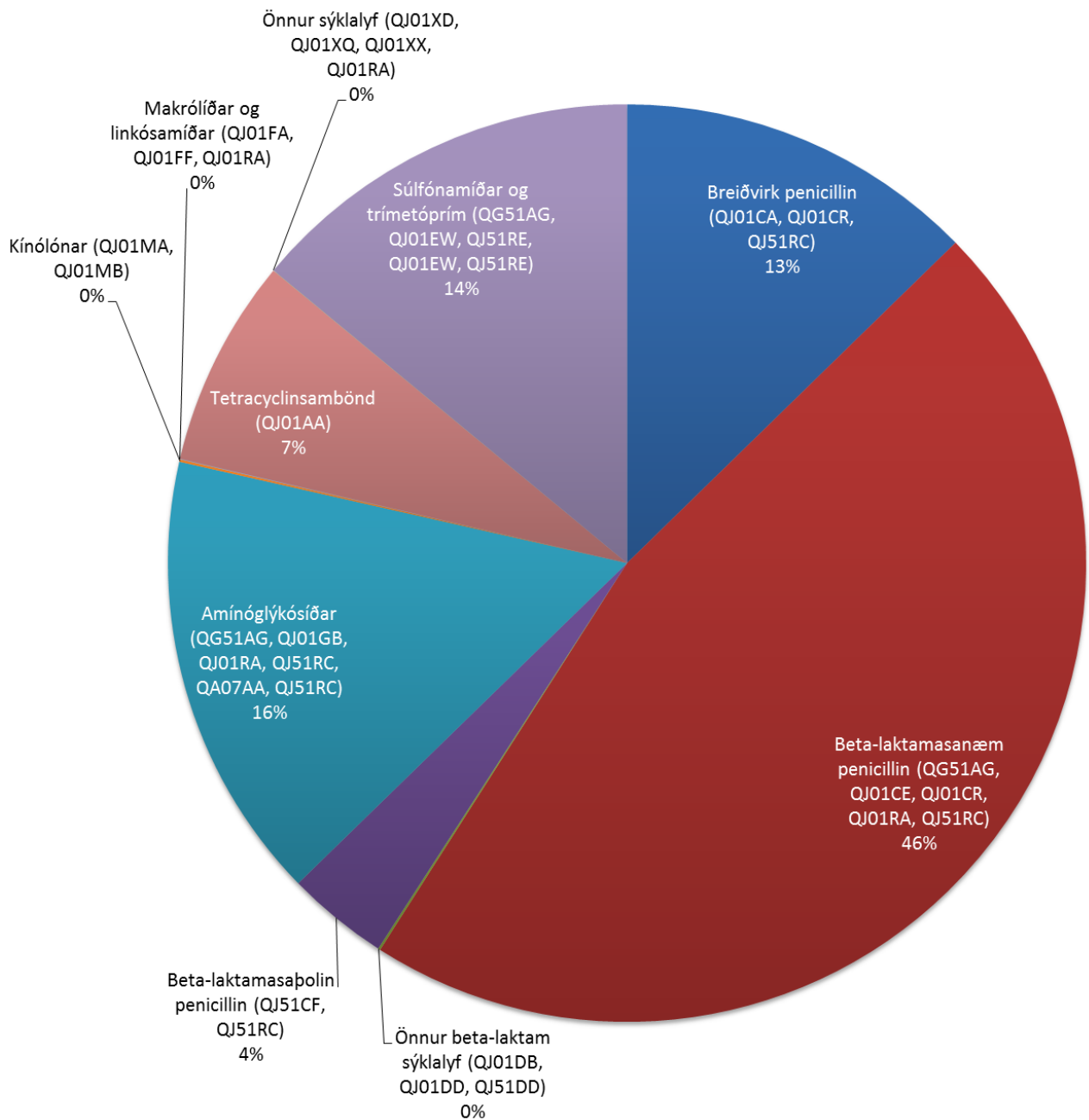
Sala sýklalyfja handa dýrum 2010 - 2015

Heildarsala sýklalyfja handa dýrum hefur verið nokkuð stöðug síðustu árin hvað magn varðar, eða um 0,65–0,7 tonn, eftir að hafa minnkað skarpt milli árunna 2010–2012 (tafla 12). Miklar breytingar hafa verið á notkun vissra lyfjaflokka á þessum tíma. Notkun á kínólónum hefur dregist saman um 98%, notkun á amínóglýkósíðum um 53%, og notkun á tetracyclinsamböndum um 45%. Mestu munar þó um að notkun á beta-laktamasanæmum penicillínum minnkaði um 27% á árunum 2010-2015. Á sama tíma hefur notkun á breiðvirkum penicillínum og súlfónamíðum og trímétoprími aukist um tæp 130% í hvorum flokki fyrir sig.

Tafla 12: Notkun sýklalyfja í dýrum árin 2010–2015, mælt í tonnum

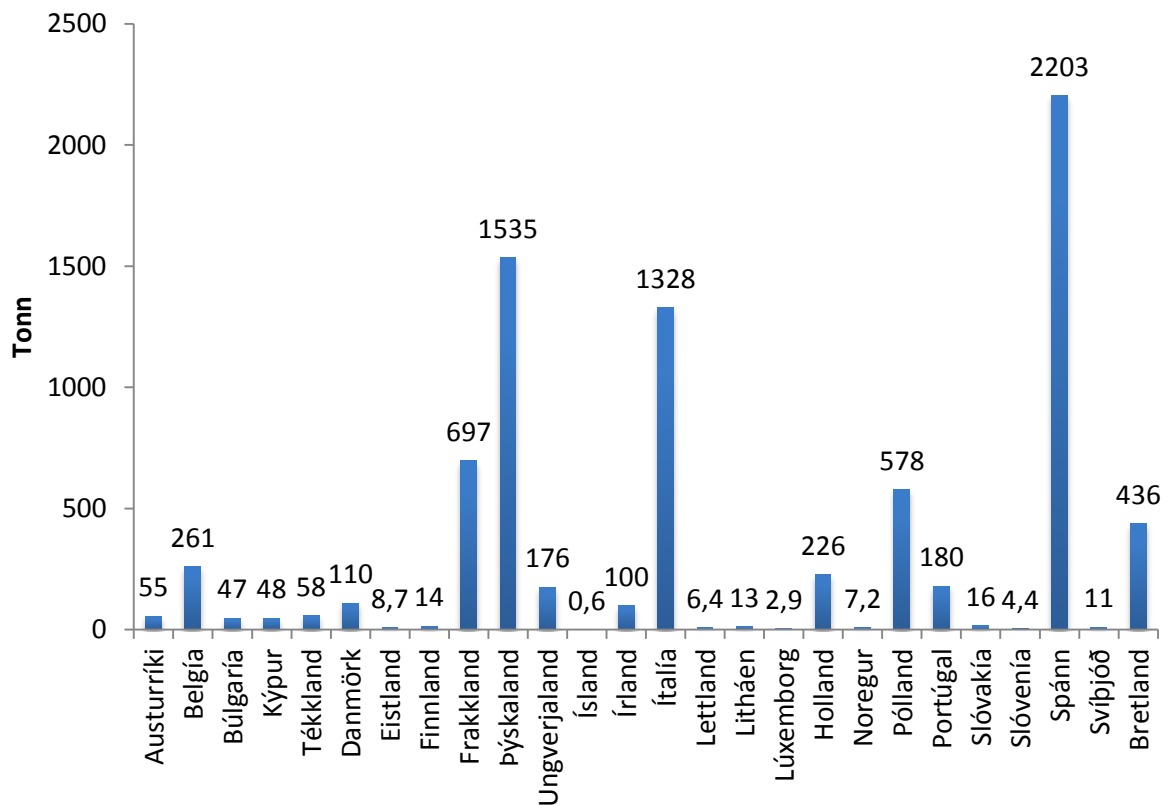
Sýklalyfjaflokkur	Tonn					
	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Breiðvirk penicillin	0,0374	0,0424	0,0514	0,0424	0,0542	0,0847
Beta-laktamasanæm penicillin	0,4250	0,2811	0,2855	0,2794	0,3026	0,3092
Önnur beta-laktam sýklalyf	0,0008	0,0012	0,0005	0,0004	0,0006	0,0005
Beta-laktamasapólin penicillin	0,0187	0,0153	0,0174	0,0192	0,0223	0,0239
Amínóglýkósíðar	0,2263	0,2754	0,2330	0,2043	0,1651	0,1057
Kínólónar	0,0267	0,0387	0,0178	0,0047	0,0005	0,0006
Makrólíðar og linkósamíðar	0,0110	0,0047	0,0000	0,0000	0,0000	0,0001
Tetracyclinsambönd	0,0886	0,0402	0,0371	0,0348	0,0381	0,0491
Önnur sýklalyf	0,0242	0,0093	0,0000	0,0000	0,0000	0,0001
Súlfónamíðar og trímétoprím	0,0409	0,0259	0,0495	0,0895	0,0730	0,0933
Alls	0,8996	0,7342	0,6923	0,6748	0,6564	0,6671

Beta-laktamasanæm penicillín eru langmest notuðu sýklalyfin í dýrum, eða um 46% af heildar notkuninni og notkun allra flokka penicillína er 63% (mynd 30). Þar á eftir kemur notkun á amínóglýkósíðum, sem er 16% af heildar notkuninni, og notkun á lyfjum úr flokki súlfonamíða og trímétópríma er 14% af heildar notkuninni. Notkun á lyfjum úr öðrum lyfjaflokkum er talsvert minni.

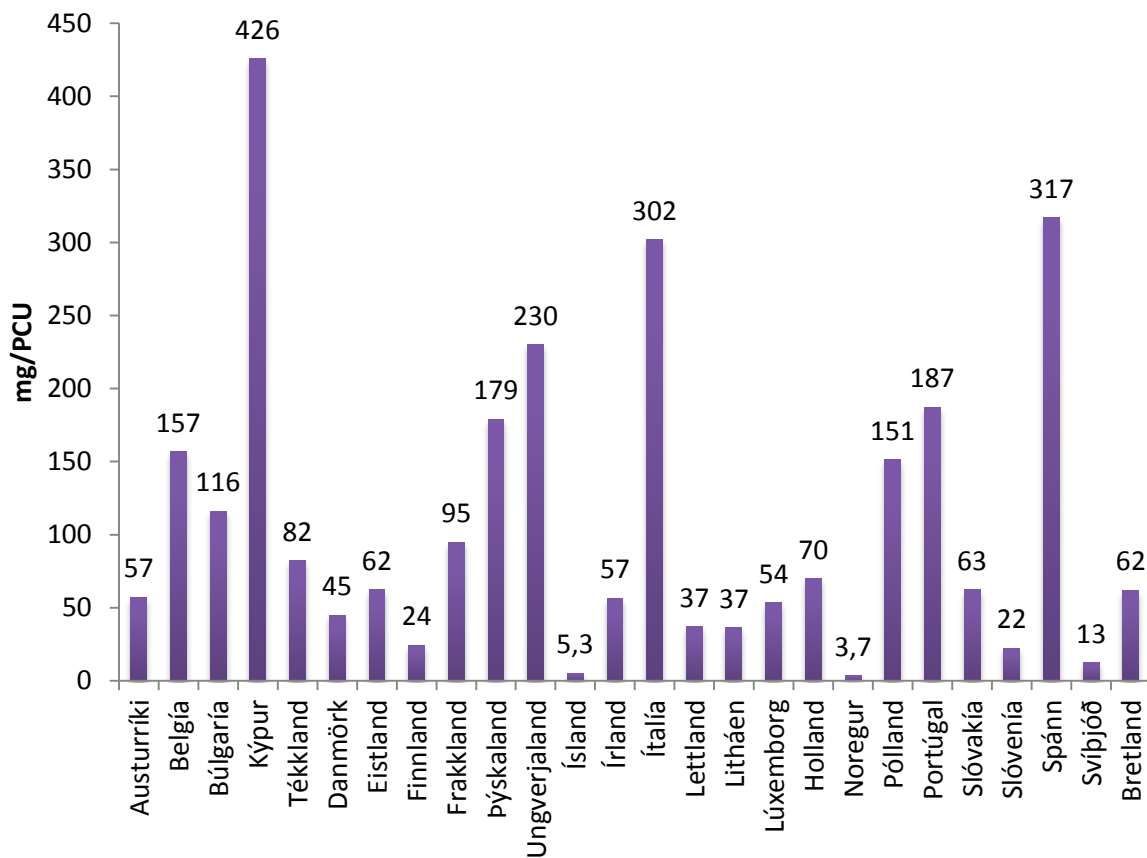


Mynd 30: Heildarsala sýklalyfja til notkunar handa dýrum (QJ01, QG51, GJ51 og QA07) á Íslandi 2015, eftir sýklalyfjaflokkum.

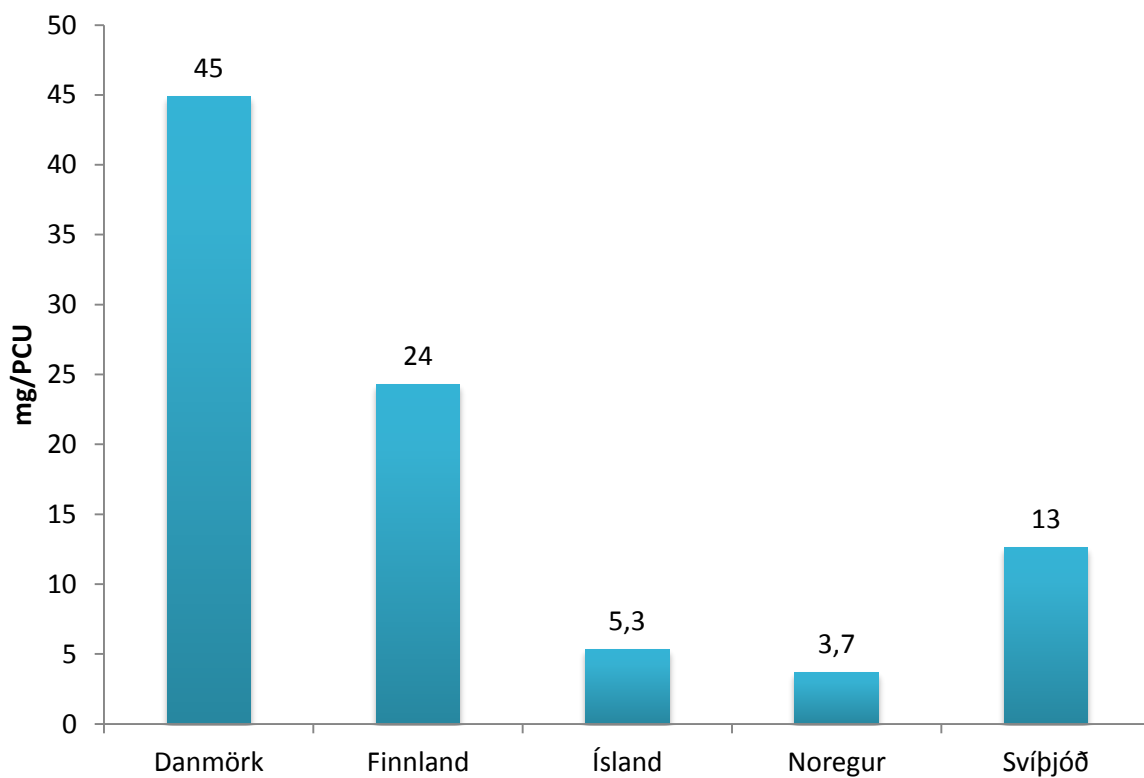
Árið 2015 kom út skýrsla á vegum Lyfjastofnunar Evrópu (EMA) um notkun sýklalyfja í dýrum í 26 Evrópulöndum árið 2013.^[6] Þar er tekin saman heildarnotkun í hverju landi fyrir sig mælt í tonnum. Einnig, til að auðvelda samanburð milli landa, er notkun í búfénaði deilt í áætlaðri þyngd búfjár á landinu það árið (PCU) og er þá gefið upp í mg/PCU. Líkt og fyrri ár var notkun sýklalyfja í dýrum árið 2013 minnst á Íslandi mælt í tonnum (mynd 31). Þegar miðað er við mg/PCU er Ísland þó ekki lengur með minnsta notkun heldur er það Noregur og kemur Ísland þar rétt á eftir (mynd 32). Á mynd 33 má sjá notkun sýklalyfja í búfénaði á Norðurlöndunum, mælt í mg/PCU.



Mynd 31: Notkun sýklalyfja handa dýrum í 26 Evrópulöndum árið 2013, mælt í tonnum.^[6]



Mynd 32: Notkun sýklalyfja handa búfé í 26 Evrópulöndum árið 2013, mælt í mg/PCU.^[6]



Mynd 33: Notkun sýklalyfja handa búfé á Norðurlöndunum árið 2013, mælt í mg/PCU.^[6]

Sýklalyfjanæmi baktería

Sýklafræðideild Landspítalans er rannsóknarstofa á sviði bakteríufræði, sveppafræði og sníkjudýrafræði og þar eru rannsökuð sýni úr mönnum bæði innan og utan sjúkrastofnana. Deildin er tilvísunarrannsóknastofa fyrir Ísland. Á sýklafræðideild Landspítala er fylgst náið með tíðni sýkinga af völdum ákveðinna sýkla og þróun sýklalyfjaónæmis. Á heimasíðu deildarinnar eru birtar árlegar yfirlitstöflur yfir tíðni nokkurra sýkingavalda og fjölda ræktana með tiltekna sýkla ásamt töflum fyrir sýklalyfjanæmi þeirra. Þessar tölur eru notaðar til grundvallar í köflum um sýklalyfjanæmi baktería í mönnum.

Matvælastofnun hefur eftirlit með súnnum (*Salmonella*, *Campylobacter* og öðrum súnuvöldum) í matvælum, dýrum og fóðri. Næmisprófanir á *Campylobacter* stofnum úr alifuglum hófust árið 2013, framkvæmdar á Tilraunastöð Háskóla Íslands í meinafræði, að Keldum. Þeir *Salmonella* stofnar sem greinast í eftirliti Matvælastofnunar eru sendir til staðfestingar og greiningar á sermisgerð á Sýklafræðideild Landspítalans. Árið 2014 var prófunum á lyfjanæmi *Salmonella* stofna breytt. Áður höfðu slíkar prófanir farið fram samhliða staðfestingu á Sýklafræðideild Landspítalans, með mannalyfjum og klínískum viðmiðum við mat á næmi, en frá og með árinu 2014 eru þessar prófanir framkvæmdar á Tilraunastöð Háskóla Íslands í meinafræði, að Keldum, með dýrallyfjum og með faraldsfræðilegum þröskuldsgildum. Tölur frá Matvælastofnun eru notaðar til grundvallar í köflum um sýklalyfjanæmi baktería í dýrum.

Súnur

Súnur eru smitsjúkdómar sem geta borist frá dýrum til manna og frá mönnum til dýra, annaðhvort með beinni snertingu eða óbeint í gegnum matvæli og fóður. Þekktustu dæmin um súnur eru *Salmonella* og *Campylobacter* sýkingar. Þessar súnubakteríur geta þróað ónæmi fyrir sýklalyfjum þegar sýklalyf eru gefið við meðhöndlun sýkinga í mönnum og dýrum. Ónæmar bakteríur geta svo borist úr dýrum í menn, t.d. með matvælum, eða frá mönnum í dýr, t.d. við umhirðu dýranna.

Salmonella

Salmonella er baktería með yfir 2000 afbrigði (sermisgerðir) og finnast þær víða í náttúrunni. Bakterían heldur til í meltingarvegi dýra eins og til dæmis búfænaði, villtum dýrum, fuglum og skriðdýrum. Sama sermisgerðin getur sýkt bæði menn og fjölda dýrategunda. Salmonellosmituð dýr sýna sjaldan einkenni sýkingar heldur eru þau í flestum tilfellum heilbrigðir smitberar, en einnig er þekkt að dýr geta veikst af *Salmonella*. *Salmonella* berst oftast í menn með matvælum þar sem bakterían hefur náð að fjölga sér, t.d ef matvæli eru ekki geymd á viðeigandi hátt eða ekki elduð á fullnægjandi hátt eða krossmengun verður milli hrárra mengaðra matvæla og matvæla sem borin eru fram hrá, svo sem salat. Beint smit manna á milli er fremur sjaldséð en kemur einna helst fyrir hjá einstaklingum sem annast sjúklinga með *Salmonella* sýkingu, ef handþvottur er ófullnægjandi. *Salmonella* er lögum samkvæmt tilkynningaskyldur sjúkdómur í mönnum og dýrum og ber að tilkynna til sóttvarnalæknis eða í síðarnefndi tilfelli til Matvælastofnunar.

Eins og sjá má á mynd 34 hefur *Salmonella* tilfellum í mönnum fækkað heldur frá árinu 2008. Mestu munar þar um fækkun á fjölda tilfella af erlendum uppruna, sem má mögulega útskýra með færri ferðalögum landsmanna til útlanda. Smit telst vera af erlendum uppruna ef sjúklingur hefur dvalið erlendis innan tveggja sólahringa frá upphafi einkenna. Fyrir árið 2008 var meirihluti *Salmonella* sýkinga af erlendum uppruna en frá 2009-2012 hefur hlutfallið verið nokkuð jafnt en árið 2013 varð aftur aukning á sýkingum af erlendum uppruna. Algengustu sermisgerðirnar í mönnum hér á landi eru *S. enteritidis* og *S. typhimurium*.

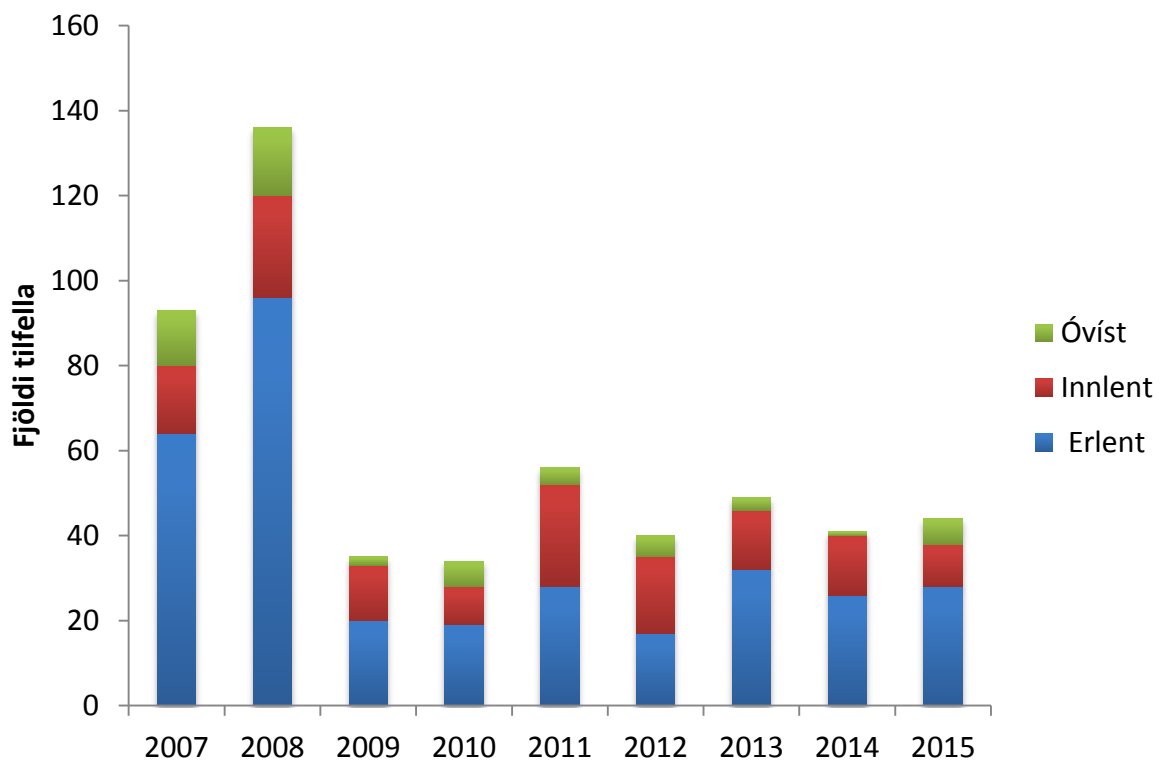
Á Íslandi er öflugt eftirlit með *Salmonella* smiti í svínum og alifuglum, bæði í eldi og við slátrun. Mikill árangur hefur náðst síðan um aldamótin og á árunum 2005-2007 greindist engin *Salmonella* í alifuglum á Íslandi og lengi hefur tekist að halda tíðni smits um eða undir 1% ^[7]. Árið 2010 jókst tíðni talsvert í kjúklingaeldi, en þá þurfti að innkalla 3,6% sláturhópa vegna þess að *Salmonella* greindist í þeim. Aftur hefur dregið úr tíðninni og var 0,9% sláturhópa innkallaður árið 2015^[8]. Tíðni *Salmonella* við slátrun svína hefur einnig verið lág undanfarin ár, ef undanskilið er hástökk árið 2009 (11,2%), og var 0,7% árið 2015 ^[7,9].

Næmi

Í mönnum

Árið 2014 greindust 44 tilfelli af *Salmonella* sýkingum í mönnum á Íslandi (mynd 34), af þeim voru 10 af innlendum uppruna, 28 af erlendum uppruna og 6 tilfelli þar sem óvíst var um

uppruna. Eins og sjá má í töflu 13 eru innlendir stofnar af *Salmonella* með aðeins lægri tíðni sýklalyfjaónæmis en stofnar af erlendum uppruna. Næmi þessara stofna er nokkuð breytilegt milli ára enda um að ræða fáa stofna ár hvert. Næmi stofna af erlendum uppruna fer einnig eftir upprunalandi stofnanna, en næmi stofna getur verið mjög ólíkt milli landa og sér í lagi milli heimsálfa. Algengast er að *Salmonella* stofnarnir séu ónæmir fyrir ampicillíni og sulfamethoxazole/trimethoprim, þótt hlutfall ónæmra stofna sé mjög breytilegt milli ára. Ónæmi fyrir kínólónalyfinu ciprofloxacín greindist ekki í innlendum stofnum á árunum 2011-2014 en árið 2015 reyndist 1 af þeim 10 innlendu stofnum sem greindust á árinu vera ónæmur fyrir lyfinu. Ciprofloxacin ónæmi erlendra stofna hefur verið frá 0% upp í 29% á tímabilinu 2011 til 2015. Ceftriaxone ónæmi greindist aðeins árið 2012 á þessu fimm ára tímabili, bæði í erlendum og innlendum stofnum, og var í báðum tilfellum 6%.



Mynd 34: Fjöldi *Salmonella* tilfella í mönnum á Íslandi á árunum 2007–2015 eftir uppruna. Upplýsingar frá sýklafræðideild Landspítalans.

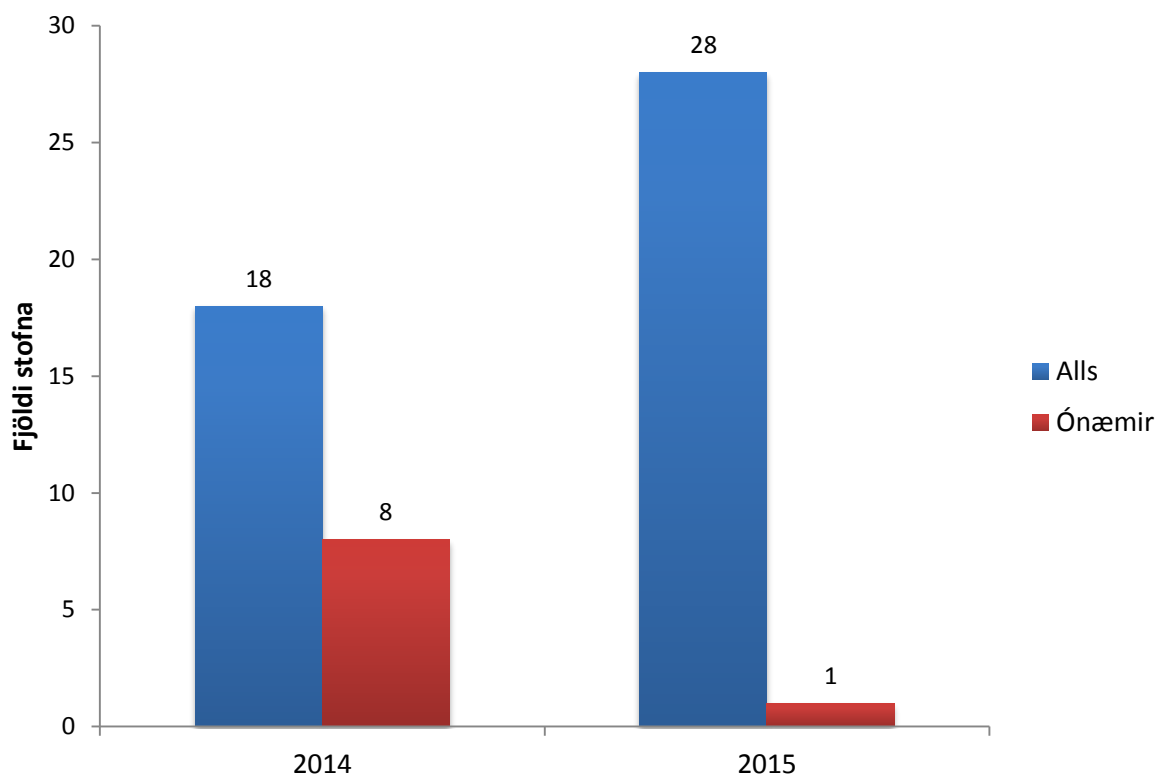
Tafla 13: Hlutfall ónæmra stofna af greindum *Salmonella* stofnum í mönnum á Íslandi árin 2011–2015, skipt eftir erlendu og innlendu smiti.

	Ár				
	2011	2012	2013	2014	2015
Innlent smit					
Ampicillín	29%	6%	8%	15%	10%
Ceftriaxone	0%	6%	0%	0%	0%
Chloramphenicol	29%	0%	0%	0%	0%
Trimethoprim/sulfamethoxazole	0%	6%	8%	8%	0%
Ciprofloxacin	0%	0%	0%	0%	10%
Erlent smit					
Ampicillín	30%	19%	16%	13%	4%
Ceftriaxone	0%	6%	0%	0%	0%
Chloramphenicol	4%	12%	3%	0%	0%
Trimethoprim/sulfamethoxazole	4%	6%	9%	4%	0%
Ciprofloxacin	11%	0%	6%	29%	19%

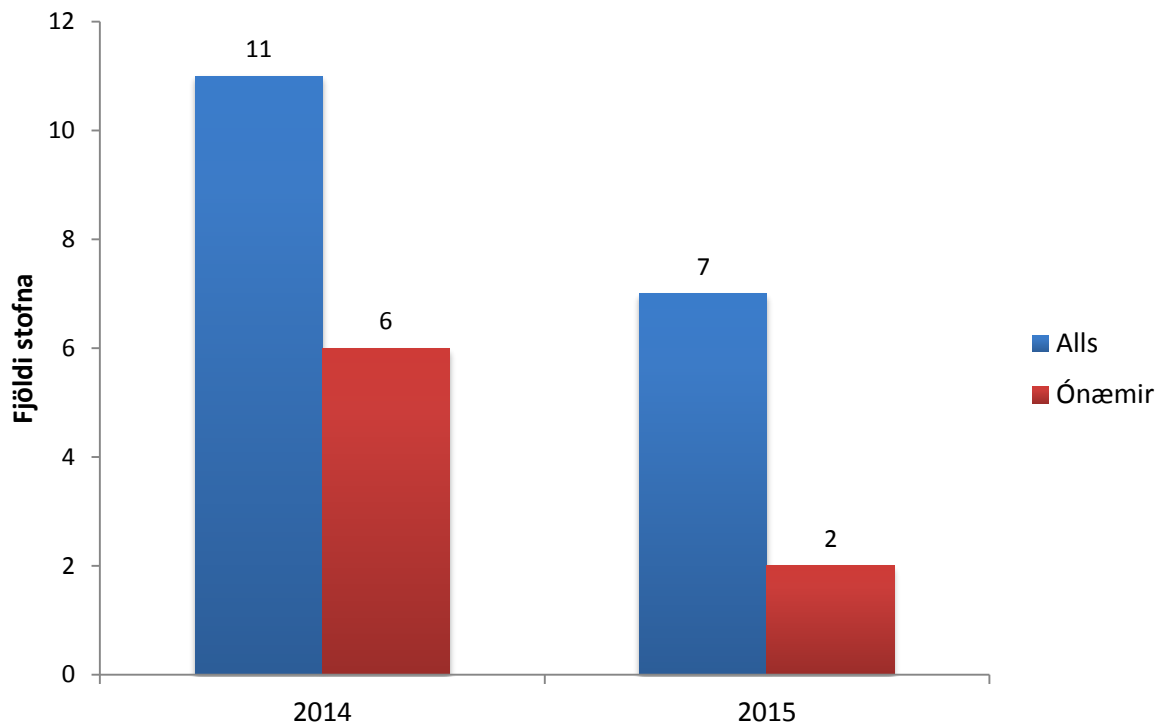
Í dýrum

Tíðni ónæmra *Salmonella* stofna í alifuglum og svínum er frekar lág á Íslandi, en vegna þess hve fáir stofna greinast sum árin eru hlutfallstölur ekki mjög lýsandi. Hafa ber í huga að fram til ársins 2013 voru næmispróf á *Salmonella* stofnum úr mönnum og dýrum rannsökuð með sömu aðferð. Árið 2014 var næmisprófunum á *Salmonella* stofnum úr dýrum breytt og er nú prófað fyrir öðrum og fleiri lyfjum en áður auk þess sem önnur þröskuldsgildi eru notuð við mat á næmi. Því er í raun ekki hægt að bera saman tölur um næmi stofna fram að árinu 2013 og frá og með 2014.

Á myndum 35 og 36 má sjá heildarfjölda greindra stofna í faraldsfræðilegum einingum alifugla og svína árin 2014 og 2015 og fjölda ónæmra stofna þar af. Allir ónæmir stofnar voru ónæmir fyrir sulfamethoxazole en einn stofn úr svínum árið 2015 reyndist vera fjölonæmur, þar sem hann var einnig ónæmur fyrir ampicillíni, trimethoprimi og tetracycline, auk sulfamethoxazole [10,11].



Mynd 35: Heildarfjöldi greindra *Salmonella* stofna og fjöldi ónæmra *Salmonella* stofna í alifuglarækt og við slátrun alifugla árin 2014 og 2015 ^[10,11].



Mynd 36: Heildarfjöldi greindra *Salmonella* stofna og fjöldi g ónæmra *Salmonella* stofna í saur- og stroksýnum úr svínum árin 2014 og 2015 ^[10,11].

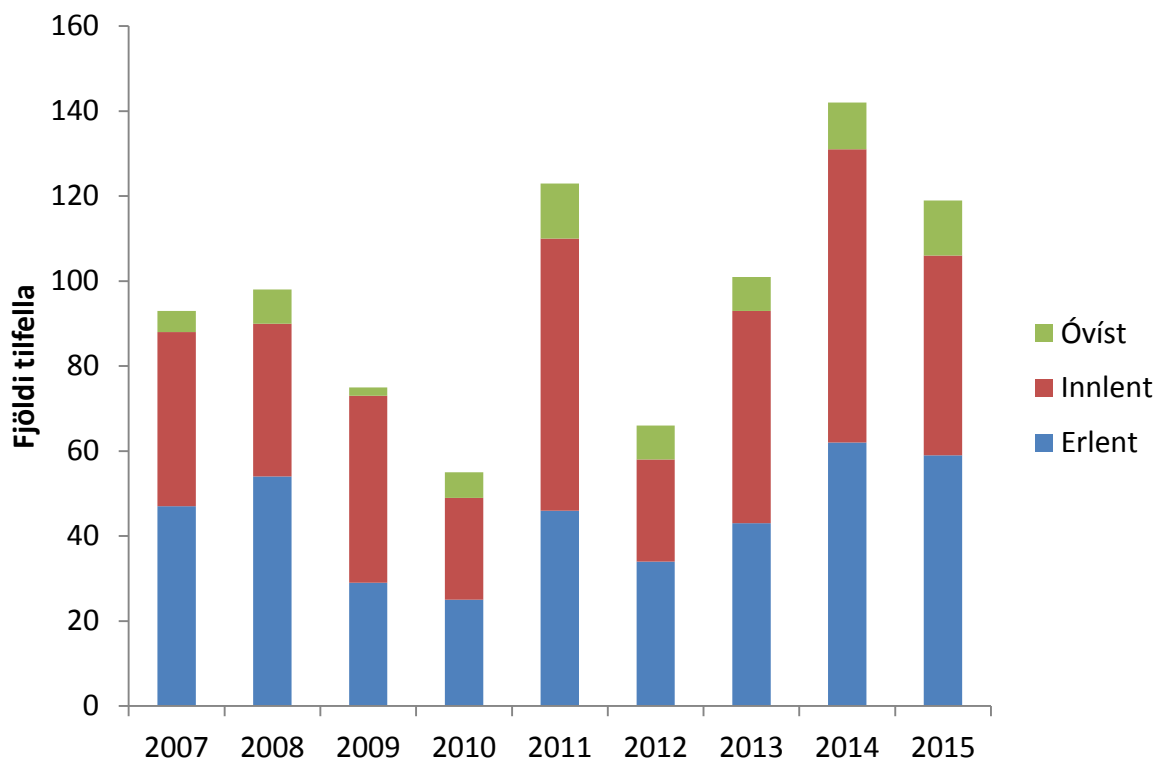
Campylobacter

Campylobacter er algeng baktería um allan heim og getur smitað bæði menn og dýr. Hana er helst að finna í meltingarvegi dýra og þá sérstaklega fugla. Margar tegundir eru til af bakteríunni, *Campylobacter jejuni* er langalgengasta orsök iðrasýkinga í mönnum, en aðrar mun sjaldgæfari tegundir eru *Campylobacter coli* og *Campylobacter lari*. Helsta smitleiðin er með neyslu mengaðra matvæla, en smit með vatni er líka vel þekkt. Beint smit manna á milli getur átt sér stað, en það er einna algengast við umönnun sýktra bleiubarna.

Hérlendis greinist á ári hverju fjöldi einstaklinga með *Campylobacter* og er smitið ýmist af innlendum eða erlendum uppruna. Í kjölfar *Campylobacter* faraldurs sem gekk árið 1999, vegna mengunar í fersku kjúklingakjöti, hófst mikið átak gegn *Campylobacter* sýkingum. Í byrjun árs 2000 var sett á laggirnar eftirlitsáætlun til vöktunar á *Campylobacter* smiti í kjúklingaeldi. Tilgangurinn hennar var að draga úr *Campylobacter* mengun í kjúklingaafurðum og þannig fækka sýkingum í mönnum. Mikill árangur hefur náðst með auknum smitvörnum í kjúklingaeldi, auknu eftirliti og frystingu mengaðra kjúklingaafurða og hefur síðan 2012 tekist að halda tíðni smits í sláturhópum kjúklinga rétt um eða undir 4%.^[7] Frá því að vöktun hófst hefur tilfellum í mönnum fækkað verulega.

Sýni eru tekin úr hverjum kjúklinga eldishópi tveimur til fimm dögum fyrir slátrun allt árið. Við slátrun eru aftur tekin sýni til *Campylobacter* ræktanna úr botnlöngum kjúklinganna. Ekki eru tekin slátursýni úr eldishópum sem greinast jákvæðir í eldi, en kjöt þessara hópa er fryst strax eftir slátrun. Um mitt ár 2012 var þó eftirliti breytt á þá leið að engin sýni eru tekin úr sláturhópum m.t.t. *Campylobacter* yfir vetrarmánuðina, eða í janúar, febrúar, mars, nóvember og desember, þar sem líkur á smituðum hópum er hverfandi á þessum árstíma. Því er erfitt að bera saman niðurstöður frá seinni hluta árs 2012 og þar eftir við niðurstöður fyrri ára. Árið 2015 var hlutfall *Campylobacter* jákvæðra sláturhópa 2,2% [8]. Allir stofnar sem einangrast hafa úr alifuglum á Íslandi eru af gerðinni *C. jejuni*.

Á mynd 37 má sjá fjölda *Campylobacter* tilfella í mönnum á árunum 2007 til 2015. Á tímabilinu 2007-2010 fór tilfellum heldur fækkandi en árið 2011 varð mikil aukning og greindust þá 123 tilfelli. Árið 2012 fækkaði tilfellum svo aftur niður í 66 og hafa sjaldan áður verið svo fá. Tilfellunum fjölgaði svo aftur árin 2013 og 2014 og voru þá 101 og 141 tilfelli skráð hjá Sýklafræðideild Landspítalans.

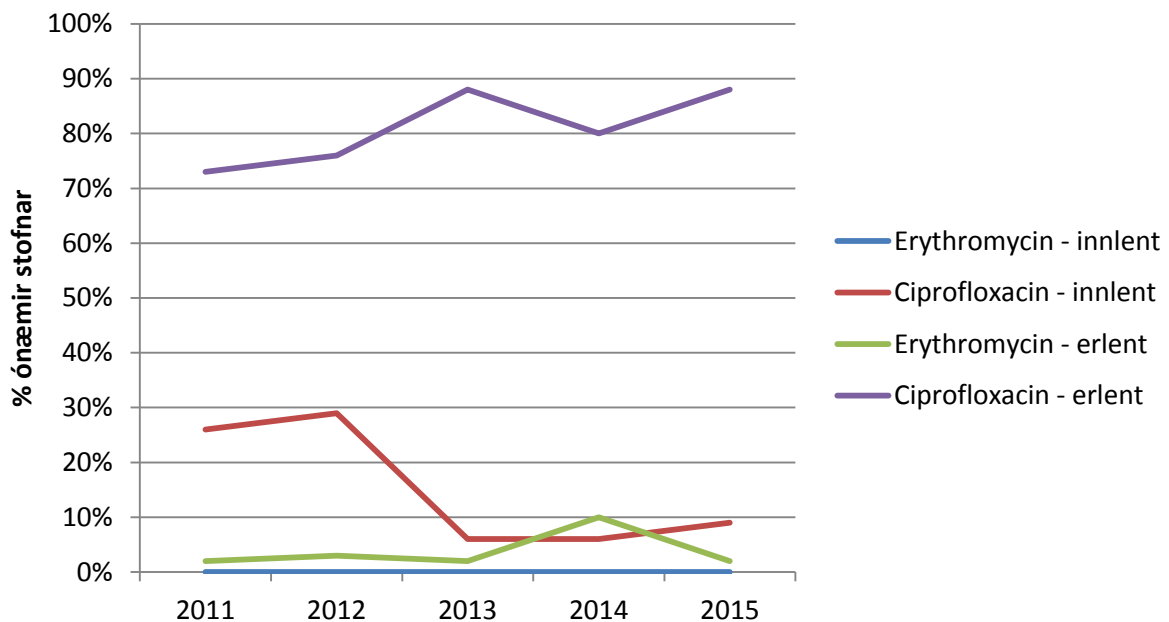


Mynd 37: Fjöldi *Campylobacter* tilfella í mönnum á Íslandi á árunum 2007-2015 eftir uppruna. Upplýsingar frá Sýklafræðideild Landspítalans.

Næmi

Í mönnum

Árið 2015 greindust 119 tilfelli af *Campylobacter* í mönnum. Einungis er kannað næmi fyrir tveimur sýklalyfjum hjá *Campylobacter* stofnum úr mönnum, erythromycini og ciprofloxacini. Á tímabilinu 2011-2015 var enginn stofn af innlendum uppruna ónæmur fyrir erythromycini (sjá mynd 38). Ciprofloxacin ónæmi jókst á tímabilinu 2010-2012 úr 0% í 29% en lækkaði aftur árið 2013 niður í 6% og var 9% árið 2015. Ciprofloxacin ónæmi meðal stofna af erlendum uppruna er þó talsvert meira, eða 88%. Ónæmi fyrir erythromycini meðal stofna af erlendum uppruna hefur verið nokkuð lágt, í kringum 2% árin 2011 til 2013, hækkaði í 10% árið 2014 en lækkaði aftur niður í 2% árið 2015.

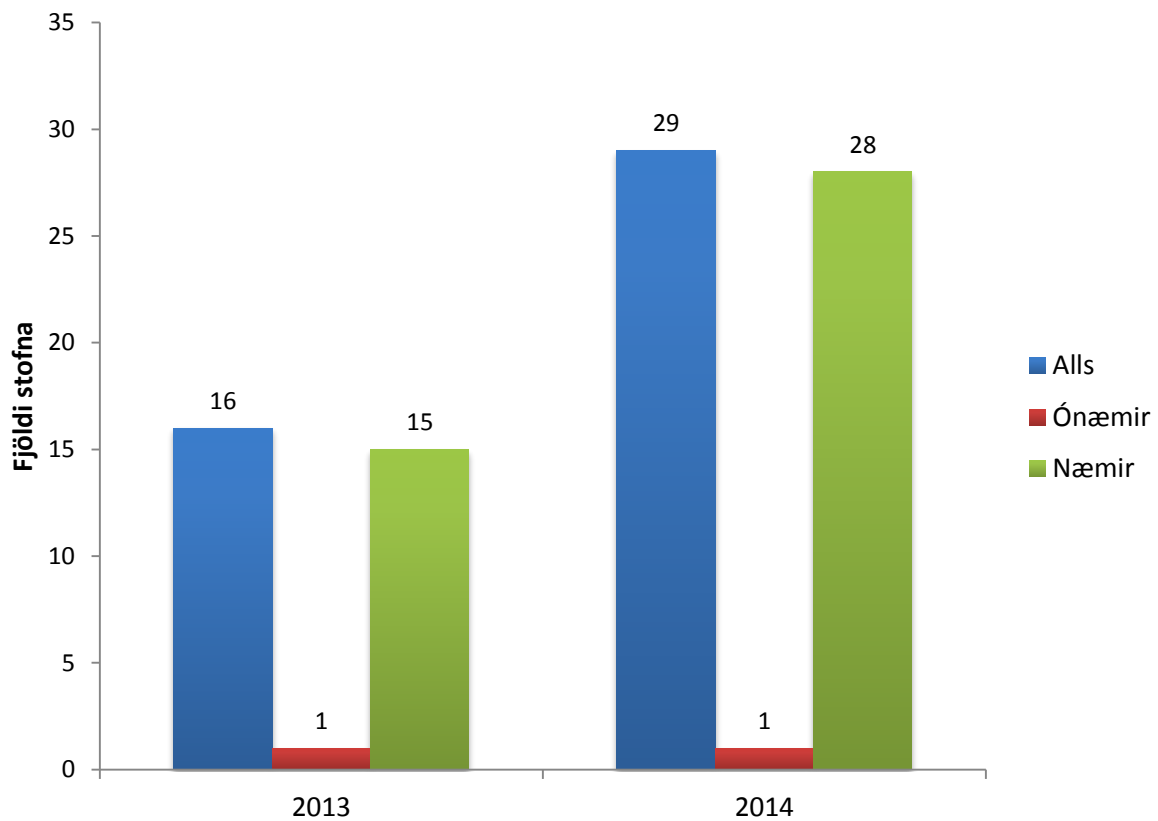


Mynd 38: Hlutfall ónæmra stofna af greindum *Campylobacter* stofnum á Íslandi árin 2011-2015, skipt eftir erlendu og innlendu smiti.

Í dýrum

Tíðni ónæmra *Campylobacter* stofna í alifuglum er frekar lág á Íslandi, en vegna þess hve fáir stofna greinast sum árin eru hlutfallstölur ekki mjög lýsandi. Árið 2013 var í fyrsta skipti prófað fyrir sýklalyfjanæmi *Campylobacter* stofna í alifuglum á Íslandi á vegum Matvælastofnunar.

Árið 2014 var einnig prófað fyrir sýklalyfjanæmi *Campylobacter* stofna í alifuglum og er ætlunin að slík næmispróf verði gerð annaðhvert ár hér eftir. Því var ekki prófað fyrir sýklalyfjanæmi *Campylobacter* stofna í alifuglum árið 2015 en það verður gert árið 2016. Stofnarnir eru prófaðir fyrir eftirfarandi lyfjum: Erythromycin, ciprofloxacin, nalidixic sýru, tetracyclin, streptomycin og gentamicin. Bæði árið 2013 og 2014 reyndust allir stofnarnir nema einn næmir fyrir þeim lyfjum sem prófuð voru (mynd 39). Árið 2013 var einn stofn ónæmur fyrir tetracyclini og árið 2014 var einn stofn ónæmur fyrir ciprofloxacíni og nalidixic sýru ^[12].



Mynd 39: Fjöldi næmra og ónæmra *Campylobacter* stofna í alifuglarækt og við slátrun alifugla árin 2013 og 2014.

Bendibakteríur

Bendibakteríur (*indicator bacteria*) er heiti notað yfir vissar bakteríutegundir sem yfirleitt finnast í miklu magni í saur blóðheitra dýra, eru hluti af eðlilegri þarmaflóru þeirra, og bendir tilvist þeirra, m.a. í neysluvatni, til saurmengunar. Ef um saurmengun er að ræða er möguleiki á að einnig sé þar að finna aðrar bakteríur sem valda iðrasýkingum, svo sem *Salmonella* og *Campylobacter*. Fljótlegra og ódýrara er að mæla þessar bendibakteríur í sýnum heldur en iðrasýkla og því er notast við þess konar rannsóknir í reglubundnu eftirliti, t.d. með matvælum og neysluvatni. Helstu bendibakteríurnar eru *Escherichia coli* (*E. coli*) og *Enterococcus* tegundir. Þessar bendibakteríur geta þó sjálfar valdið sýkingum við réttar aðstæður.

E. coli

E. coli eru gjarnan nefndir kólígerlar í daglegu tali og eru mjög útbreiddir í náttúrunni og allir einstaklingar hafa þá í þörmum sér. *E. coli* getur valdið þvagfærasýkingum og öndunarfærasýkingum, einkum hjá sjúklingum með undirliggjandi áhættuþætti og borist út í blóðið og valdið alvarlegum blóðsýkingum. Enterohemoragískur *E. coli* (EHEC) framleiðir ákveðna tegund eiturefnis og getur valdið slæmum sýkingum, m.a. alvarlegum blæðingum í þörmum. EHEC- sýkingar hafa ekki verið stórt vandamál hérlendis en þó nokkuð hefur borið á þeim í nágrannalöndum okkar.

β-laktamasar eru ensím sem rjúfa β-laktam hring β-laktam sýklalyfja (t.d. penicillin og cefalósporín) og gera þau þannig óvirk. Sýklum sem mynda breiðvirka β-laktamasa (BBL) fer fjölgandi og eru þeir vaxandi heilbrigðisvandamál í heiminum. Erfðavísar þessara ensíma eru venjulega tjáðir á plasmíðum og geta því dreifst til annarra baktería. Breiðvirkum β-laktamösum er skipt í þrjá aðalflokka: ESBL (*extended spectrum beta lactamases*), AmpC og karbapenemasa. Bakteríur sem mynda karbapenemasa geta verið ónæmar gegn öllum cefalósporín- og karbapenem sýklalyfjum auk annarra lyfjaflokka. Hefðbundin næmispróf greina ekki alltaf þessar gerðir ónæmis og þarf því að beita sérstökum aðferðum til að greina það. BBL myndandi stofnum fylgir oft ónæmi fyrir öðrum lyfjum á plasmíðunum, eins og kínólónum og amínóglýkósíðum. Slíkir stofnar geta þá jafnvel orðið það sem kallað er ofur-eða alónæmir, “extensively” eða “pan-drug resistant” (XDR eða PDR). Alónæmir stofnar hafa enn ekki greinst á Íslandi.

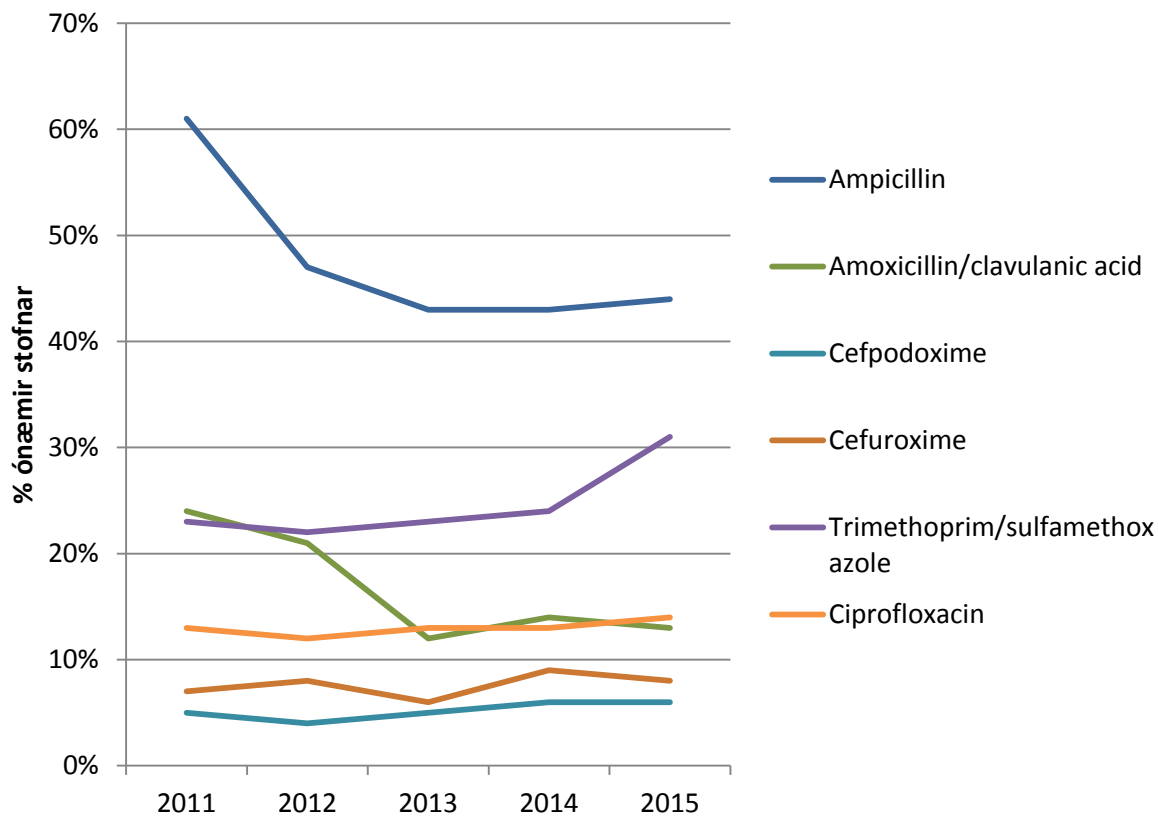
Næmi

Í mönnum

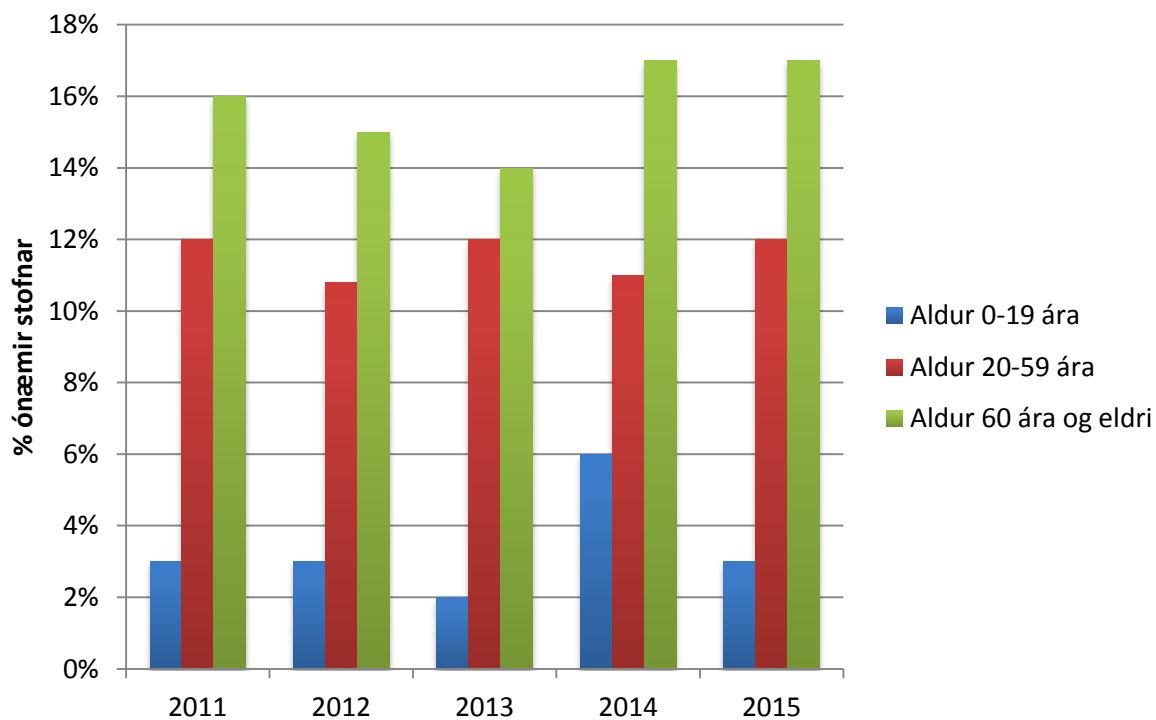
Á mynd 40 má sjá tíðni ónæmis meðal *E. coli* stofna sem greindust í mönnum á Sýklafræðideild Landspítalans árin 2011-2015. Algengast er að *E. coli* stofnar séu ónæmir fyrir ampicillíni en um 44% stofna árið 2015 voru ónæmir fyrir því lyfi. Lækkandi tíðni á ónæmi fyrir ampicillíni og amoxicillin/clavulanic sýru er vegna innleiðingar á nýjum stöðlum við næmisprófanir og túlkun á niðurstöðum. Um mitt ár 2012 var innleiddur nýr staðall frá The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing – EUCAST, í staðinn fyrir CLSI staðalinn sem áður var unnið eftir. Breytingin er sú að EUCAST staðallinn gerir ekki ráð fyrir minnkuðu næmi (Intermediate, I) á ampicillíni og amoxicillin/clavulanic sýru hjá stofnum *E. coli*. Ónæmi fyrir öðrum sýklalyfjum er mun lægra og hefur verið nokkuð stöðugt síðustu árin. Ónæmi fyrir ciprofloxacini meðal *E. coli* stofna hefur verið um 12-14% árin 2010-2014. Áður hafði flúórókínólóna ónæmi meðal *E. coli* stofna aukist úr 1% árið 1999 í 9% árið 2006 í kjölfarið á mikilli aukningu á notkun flúórókínólóna.^[13] Athygli vekur að ciprofloxacín ónæmi er mest meðal einstaklinga 60 ára og eldri en minnst hjá einstaklingum 0-19 ára (mynd 41). Þetta kemur heim og saman við sýklalyfjanotkun, en eins og sjá má á mynd 25 fyrr í skýrslunni þá er ciprofloxacín notkun mest í aldursflokknum 60 ára og eldri.

Lyfið cefpodoxime er notað til skimunar fyrir ESBL en ekki eru allir cefpodoxime ónæmir stofnar sem bera ESBL. Frekari rannsóknir þarf til að staðfesta hvort cefpodoxime ónæmur stofn er ESBL myndandi. Samkvæmt tölum Sýklafræðideildar Landspítalans eru því innan við 6% *E. coli* stofna ESBL myndandi. Ennfremur var gerð rannsókn á árunum 2007-2009 og reyndust þá 1,5% *E. coli* stofna sem greindust á Sýklafræðideild Landspítalans ESBL myndandi^[14]. ESBL myndandi bakteríur voru einnig mun oftár ónæmar fyrir cíprófloxacíni, gentamicíni og trímethóprím-súlfamethoxazóli en þær sem ekki mynda ESBL.

Ónæmi fyrir lyfjablöndunni trimethoprim/sulfamethoxazole hefur verið nokkuð stöðugt í kringum 23% síðustu ár en hækkaði úr 24% árið 2014 í 31% árið 2015.



Mynd 40: Hlutfall ónæmra stofna af greindum *E. coli* stofnum á Íslandi árin 2011–2015.



Mynd 41: Hlutfall ciprofloxacin ónæmra stofna af greindum *E. coli* stofnum á Íslandi árin 2011-2015, skipt eftir aldri sýktra einstaklinga.

Í dýrum

Ekki er fylgst reglubundið með sýklalyfjanæmi *E. coli* stofna í dýrum og hefur það lítið verið rannsakað hér á landi. Fyrri rannsóknir hafa sýnt að 54% *E. coli* stofna í svínum voru ónæmir fyrir einu eða fleirum sýklalyfjum^[15]. Sömu rannsóknir sýndu að í kjúklingum jókst hlutfall ónæmra stofna úr 33,6% í 50% milli sýnataka 2005-2006 annars vegar og 2008 hinsvegar^[15,16]. Þar var aðallega um að ræða marktæka hækkun á ciprofloxacín ónæmi úr 18,2% í 42,5%. Ekki var haldbær skýring á þessari miklu aukningu á ciprofloxacín ónæmi þar sem sýklalyf eru ekki notuð í kjúklingaeldi á Íslandi. Talið var líklegast að ónæmir stofnar væru að berast inn á kjúklingabúin með innfluttu fóðri sem ekki hafði verið hitameðhöndlað á fullnægjandi hátt.

Matvælastofnun stóð fyrir skimun á ESBL myndandi *E. coli* í kjúklingaeldi og í kjúklingakjöti á Íslandi árið 2014. Niðurstöður þeirrar skimunar voru þær að 6,2% sýna úr kjúklingum og 8,3% sýna úr kjúklingakjöti voru jákvæð fyrir ESBL eða AmpC myndandi *E. coli*. Allir jákvæðu stofnarnir reyndust vera AmpC myndandi og báru plasmíðborið *bla_{CMY-2}* gen^[17].

Enterococcus

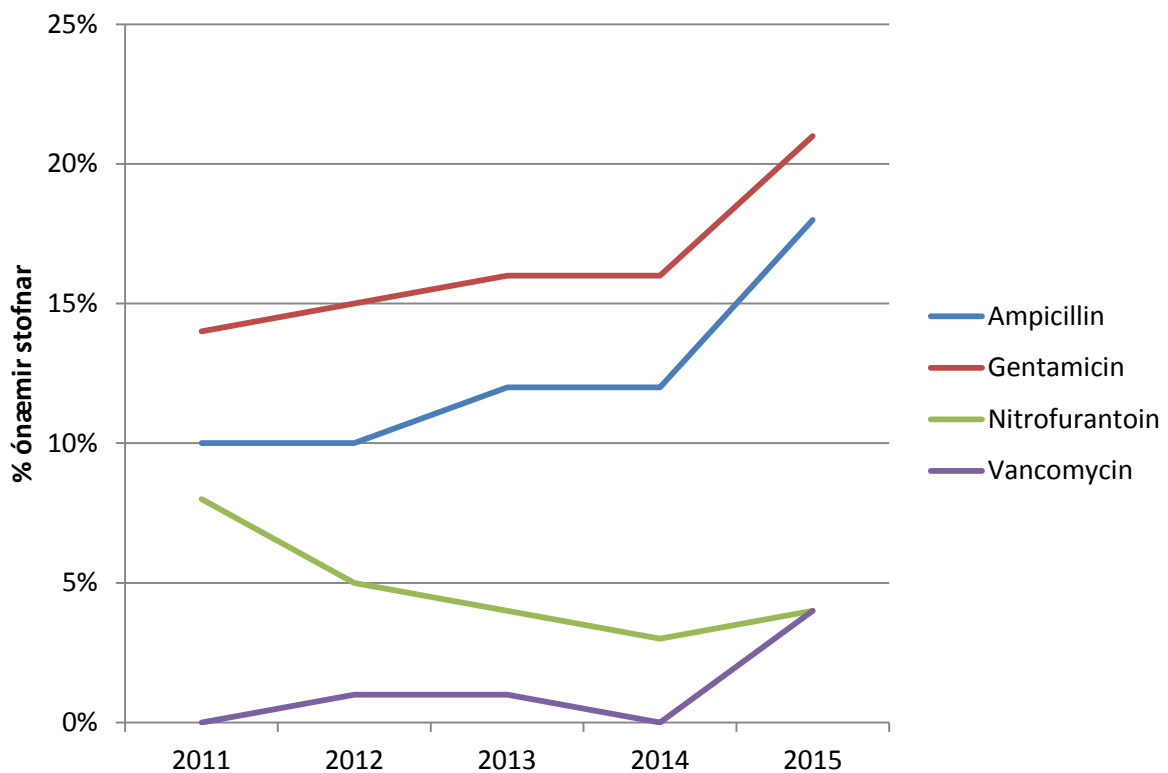
Enterókokkar (*Enterococcus*) eru hluti af eðlilegri bakteríuflóru, bæði í mönnum og dýrum, og finnast einkum í meltingarvegi. Þeir geta þó valdið ýmsum sýkingum, sérstaklega í einstaklingum með skert ónæmissvar og eru víða um heim ein algengasta orsök spítalasýkinga. Enterókokkar eru eðlislægt ónæmir fyrir fjölda sýklalyfja og því er áunnið ónæmi þeirra mikið áhyggjuefni, sérstaklega ónæmi fyrir glýkópeptíð sýklalyfinu vankómýcín.

Næmi

Í mönnum

Hlutfall ónæmra stofna af greindum enterókokka stofnum er nokkuð lágt á Íslandi. Algengast er að enterókokka stofnar séu ónæmir fyrir gentamicíni, eða um 21% einangraðra stofna (mynd 42) og hafði þá aukist milli ára, úr 16% árið 2014. Gentamicín er ekki notað eitt og sér til meðhöndlunar á enterókokka sýkingum en getur verið gefið með penicillín lyfjum. Ónæmi fyrir ampicillíni heldur áfram að aukast, en árið 2008 var það 6%, 12% árið 2014 og komið í 18% árið 2015. Benda má á að 94% *E. faecium* stofna sem ollu blóðsýkingum í sjúklingum í Danmörku voru ónæmir fyrir ampicillíni árið 2014^[2].

Vankómýcín ónæmir enterókokkar (VÓE) voru sjaldgæfir hér á landi þar til á fyrri hluta árs 2015, fyrir þann tíma fannst VÓE hjá stöku sjúklingum sem höfðu legið á sjúkrahúsum erlendis. Einungis um 1% stofna á árunum 2010-2014 var ónæmur fyrir vankómýcíni. En í mars 2015 braust út stór smithrina á Landspítalanum og árið 2015 greinist VÓE hjá 44 einstaklingum og um 4% enterókokka sem greindust voru ónæmir fyrir vankómýcíni. Talið er að upphafið megi rekja til sjúklings sem smitaðist við legu á erlendu sjúkrahúsi en greindist ekki við komu á Landspítala. Þessi smithrina gæti orðið til þess að VÓE verði landlægir á Íslandi. Flestir sem greindust með VÓE á Landspítala fundust við leit sem gerð var í kjölfar fyrstu greiningarinnar í mars 2015. Var það liður í átaki til að uppræta þessar ónæmu bakteríur með einangrun þeirra sem greindust með þessa tegund ónæmis. Til að bregðast við þessu hefur sóttvarnalæknir gefið út „Forvarnir og aðgerðir gegn vankómýsín ónæmum enterókokkum (VÓE)“, sem er með leiðbeiningar fyrir heilbrigðisstarfsmönnum. Skjalið var unnið í samvinnu við sýklafræðideild og sýkingavarnadeild Landspítalans.



Mynd 42: Hlutfall ónæmra stofna af greindum enterókokka stofnum á Íslandi árin 2011–2015.

Í dýrum

Ekki er fylgst reglubundið með sýklalyfjanæmi enterókokka stofna í dýrum og hefur það lítið verið rannsakað hér á landi.

Sýklar í mönnum

Streptococcus pneumoniae

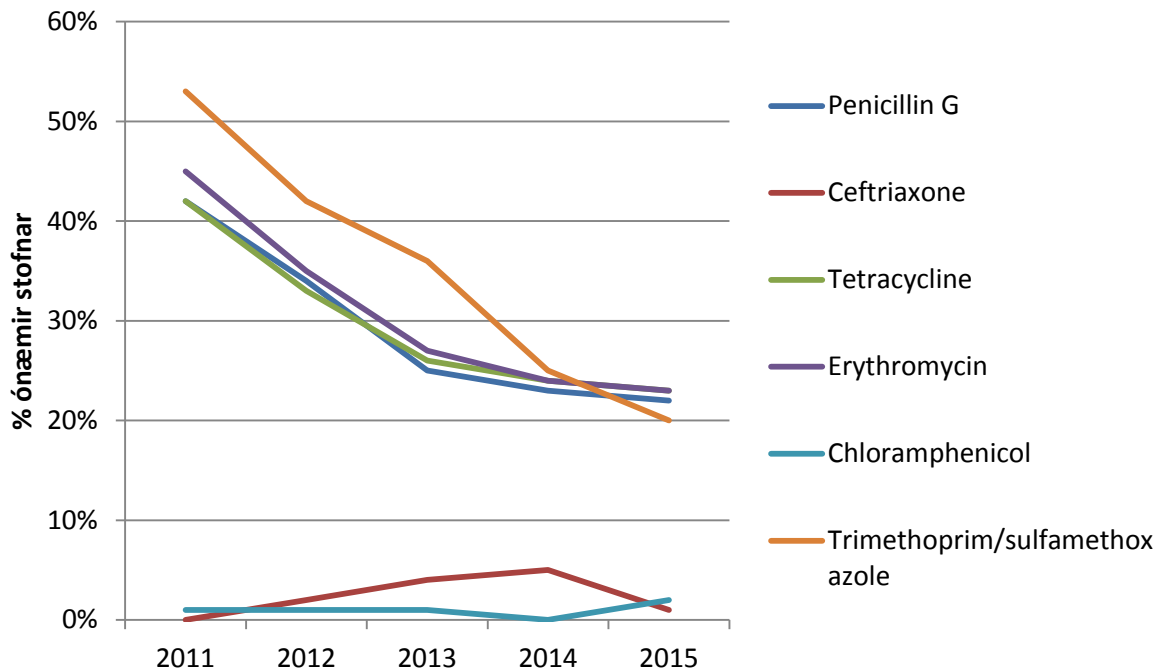
Streptococcus pneumoniae eða pneumókokkar eru bakteríur sem geta valdið alvarlegum og lífshættulegum sjúkdómum, einkum hjá ungum börnum og fullorðnum einstaklingum yfir 60 ára. Bakterían finnst oft í slímhúð nefkoks hjá heilbrigðum einstaklingum í öllum aldurshópum einkum ungum börnum án þess að valda sjúkdómseinkennum. Algengustu sýkingar af völdum pneumókokka eru bráðar miðeyrnabólgur, kinnholusýkingar og lungnabólgur hjá ungum börnum. Hættulegustu sýkingarnar eru heilahimnubólga og blóðsýkingar sem flokkast sem ífarandi sýkingar. Pneumókokkar hafa verið algengasta orsök heilahimnubólgu af völdum baktería undanfarin ár.

Árið 2011 hófst bólusetning ungbarna gegn pneumókokkum. Með því að bólusetja gegn þeim hjúperðum bakteríunnar sem valda verstum sýkingum má koma í veg fyrir allt að 90% ífarandi sýkinga af völdum pneumókokka hjá börnum yngri en fimm ára. Einnig var áætlað að bólusetning myndi draga úr bráðum og endurteknum miðeyrnabólgu hjá börnum um allt að 30% og lungnabólgu hjá sama aldurshópi um allt að 37%. Nú þegar má sjá góðan árangur af þessum bólusetningum þar sem tilfellum af bráðum miðeyrnabólgu og lungnabólgu hefur fækkað marktækt frá árinu 2011 ^[18]. Þess var enn fremur vænst að árleg sýklalyfjanotkun hjá þessum hópi myndi minnka um allt að fjórðung en eins og sjá má á mynd 5 (bls. 22) þá hefur sýklalyfjanotkun hjá yngsta aldurshópi barna minnkað um tæplega 12% á milli árána 2011 og 2015. Notkunin hefur hins vegar verið nokkuð óbreytt á árunum 2012–2015. Þess er vænst að minnkandi notkun sýklalyfja hjá yngsta aldurshópnum muni draga úr hættunni á útbreiðslu sýklalyfjaónæmra pneumókokka.

Næmi

Á mynd 43 má sjá hlutfall pneumókokka stofna sem hafa minnkað næmi fyrir tilteknum sýklalyfjum. Undanfarin ár hefur mest ónæmi verið gegn trímétóprími/súlfametoxazól. Tíðni pneumókokka sem eru ónæmir fyrir þessu lyfi hefur farið lækkandi frá árinu 2011, þegar hún var 51%, og var komin niður í 20% árið 2015. Sambærileg lækkun hefur verið á sama tíma á ónæmi fyrir tetracyclíni, penicillíni og erythromýcíní, en ónæmi fyrir þeim mældist um 22-23% árið 2015 og hafði þá lækkað úr um það bil 43% árið 2011. Þessi lækkun skýrist að öllum líkindum af því að á árinu 2011 hófst almenn bólusetning gegn pneumókokkum hér á landi hjá ungbörnum en við bólusetninguna dregur úr tíðni ónæmra stofna bakteríunnar. Á sama tíma

minnkaði einnig sýklalyfjanotkun hjá ungum börnum og samanlögð áhrif valdið lækkun á ónæmi. Ónæmi fyrir ceftriaxone jókst á árunum 2011-2014 úr 0% í 5% en var komið aftur niður í 1% árið 2015.

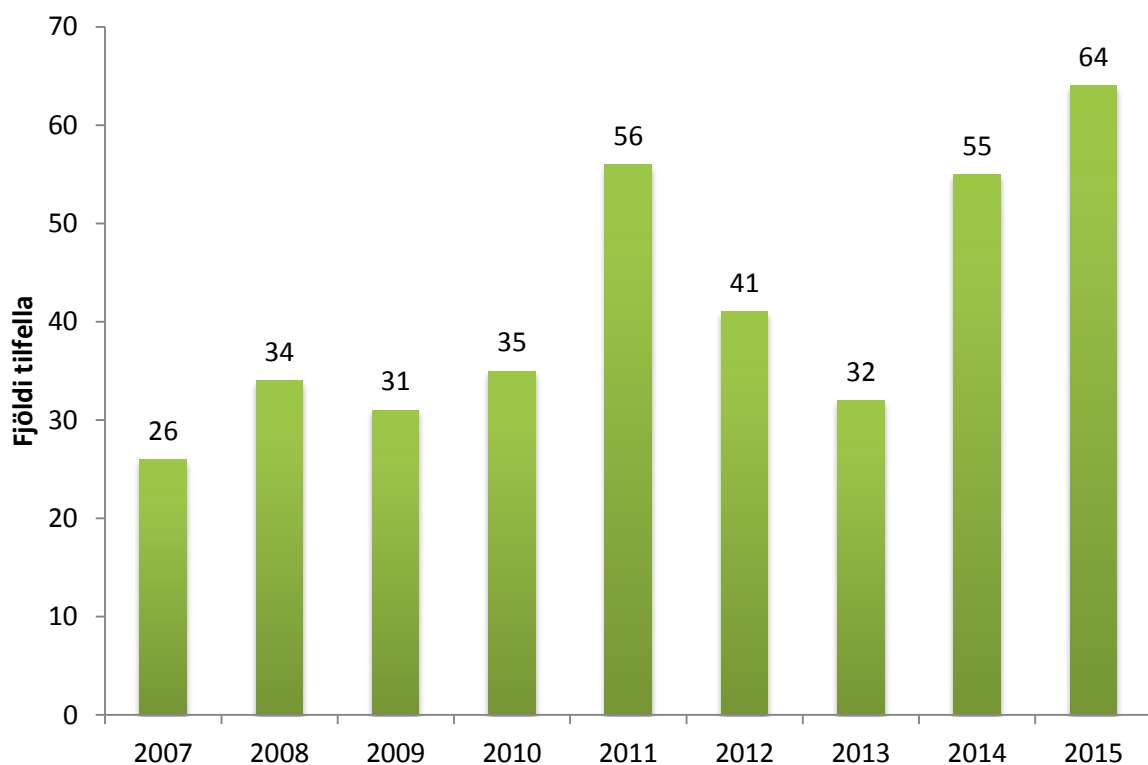


Mynd 43: Hlutfall ónæmra stofna af greindum pneumókokka stofnum á Íslandi árin 2011–2015.

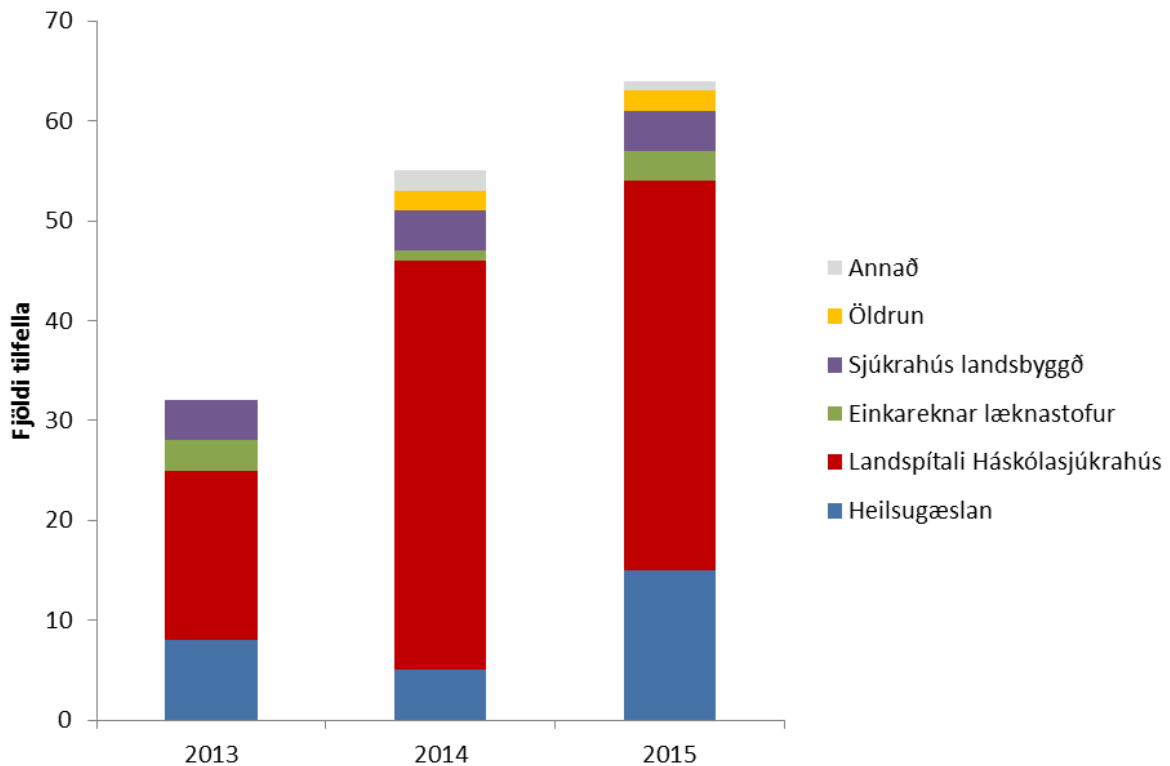
Staphylococcus aureus

Staphylococcus aureus er meðal algengustu sýkingavalda í mönnum. Þessar bakteríur eru þó oft hluti af eðlilegri bakteríuflóru í mönnum og finnast þá helst í nefi og berast þaðan á húð. Komist hún í sár, blóð eða aðra vefi getur hún valdið misalvarlegum sýkingum. Stofnar sem eru ónæmir fyrir meticillíni og/eða öðrum beta-laktam sýklalyfjum kallast meticillín ónæmir *Staphylococcus aureus* (mósa) og eru tilkynningaskyldir til sóttvarnalæknis. Þar sem meðferðarmöguleikar gegn mósam geta verið takmarkaðir er bakterían einkum varasöm hjá einstaklingum sem eru með skert ónæmiskerfi og gangast undir aðgerðir á sjúkrahúsum. Einnig getur reynst erfitt og kostnaðarsamt að uppræta hana ef hún nær bólfestu á sjúkrastofnunum. Mósa hefur ekki náð fótfestu á sjúkrastofnunum hér á landi en hún er algeng víða um heim. Hérlendis er lögð mikil vinna í að uppræta mósa stofna, einkum innan heilbrigðisþjónustunnar, og í því skyni hefur sóttvarnalæknir gefið út tilmæli til heilbrigðisþjónustunnar (sjá „Forvarnir og aðgerðir gegn methicillin ónæmum *Staphylococcus aureus* (mósa)“). Fjöldi nýrra mósa

tilfella hefur verið á milli 30 og 40 síðustu árin, en tók þó stökk árið 2011 þegar 56 ný tilfelli greindust og árin 2014 og 2015 greindust annars vegar 55 og hinsvegar 64 ný tilfelli (mynd 44). Árið 2014 kom upp sýkingarhrina af völdum mósa á Landspítalanum sem skýrir aukinn fjölda mósa greininga það árið. Í tengslum við sýkingahrinuna fór fram umfangsmikil mósa skimun, sem varð til þess að enn fleiri greindust með mósa, flestir við komu og sýnatöku á Landspítalanum, sjá mynd 45. Árið 2015 var smithrina á vökudeild, sem skýrir að einhverju leyti þá aukningu sem sást á því ári. Árin 2013-2015 greindust flestir á Landspítalanum, um helmingur þeirra fannst við leit eða skimun. Stór hluti þeirra var þó ekki inniliggjandi heldur fannst með sýnatöku við komu á göngudeildir og á bráðamóttökur.



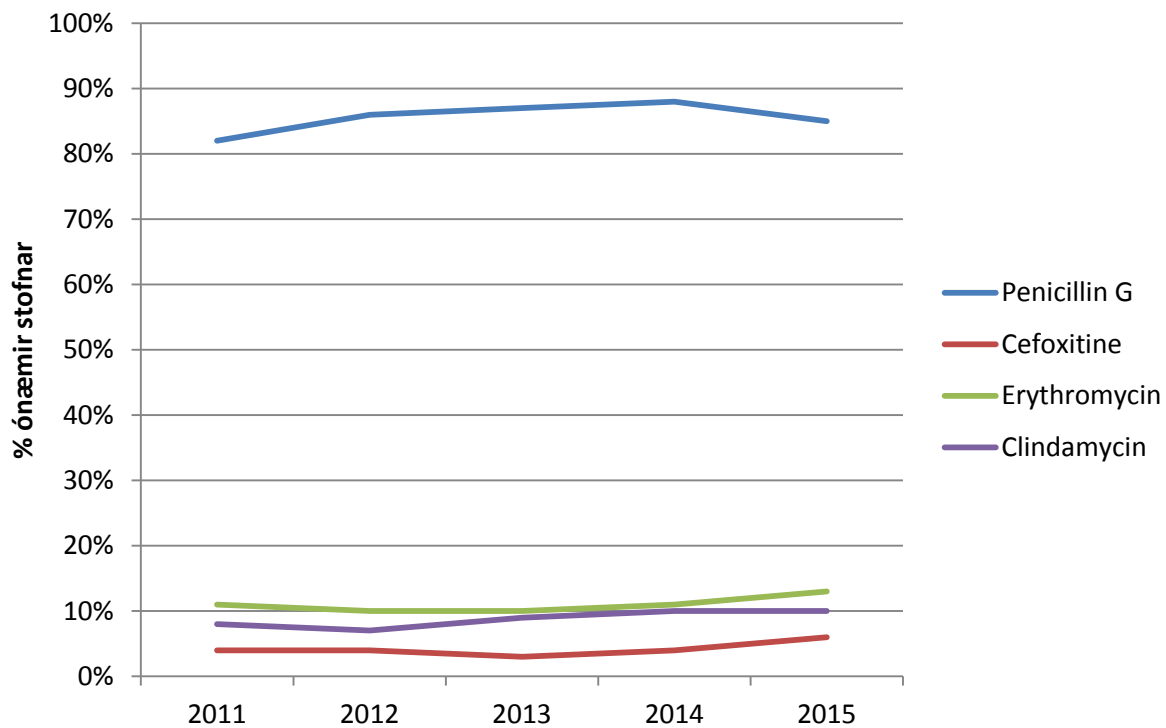
Mynd 44: Fjöldi nýrra mósa tilfella á Íslandi árin 2007–2015. Upplýsingar frá sýklafræðideild Landspítalans.



Mynd 45: Fjöldi mósa tilfella á Íslandi frá 2013–2015 eftir heilbrigðisþjónustu sem sendir sýnið. Upplýsingar frá sýklafræðideild Landspítalans.

Næmi

Árið 2014 voru 85% *Staphylococcus aureus* stofna sem greindust í mönnum á Íslandi ónæmir fyrir penicillíni (mynd 46). Ónæmi fyrir öðrum lyfjum reyndist mun minna, undir 13%, og hefur verið nokkuð stöðugt síðustu árin. Lyfið cefoxitin er notað til að skima fyrir MÓSA stofnum. Um 4–6% *Staph. aureus* stofna árin 2011–2015 voru ónæmir fyrir cefoxitini.



Mynd 46: Hlutfall ónæmra stofna af greindum *Staphylococcus aureus* stofnum á Íslandi árin 2011–2015.

Heimildir

1. European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network (ESAC-Net). *Antimicrobial consumption rates by country*. Sótt 23.2.2016 af http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial_resistance/esac-net-database/Pages/Antimicrobial-consumption-rates-by-country.aspx
2. DANMAP 2014. 2015. *Use of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, food and humans in Denmark*. ISSN 1600-2032
3. SWEDRES-SWARM 2014. 2015. *Use of antimicrobials and occurrence of antimicrobial resistance in Sweden*. Solna/Uppsala, Sweden. ISSN 1650-6332.
4. Sakshaug, S (ed), *Drug Consumption in Norway 2010-2014 (Legemiddelforbruket i Norge 2010-2014)*, Norwegian Institute of Public Health, Oslo, legemiddelstatistikk 2015:1. ISSN 1890-9647. Sótt 23.2.2016 af <http://www.legemiddelforbruk.no/>
5. Finnish Medicines Agency (Fimea). *Drug consumption (Lääkekulutus vuosina) 2011-2014*. Sótt 23.2.2016 af <http://raportit.nam.fi/raportit/kulutus/laakekulutus.htm>
6. European Medicines Agency, European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption 2015. *Sales of veterinary antimicrobial agents in 26 EU/EEA countries in 2013*. (EMA/ 387934/2015)
7. Matvælastofnun, 2015. *Starfsskýrsla 2014*. Sótt 18.2.2016 af <http://mast.is/matvaelastofnun/utgafa/skyrslur/>
8. Matvælastofnun, 2016. *Eftirlitsniðurstöður 2015: Salmonella og kampýlóbakter í alifuglum*. Sótt 18.2.2016 af <http://mast.is/matvaelastofnun/eftirlitsnidurstodur/alifuglar/>
9. Matvælastofnun, 2016. *Eftirlitsniðurstöður 2015: Salmonella í svinum*. Sótt 18.2.2016 af <http://mast.is/matvaelastofnun/eftirlitsnidurstodur/svin/>
10. Matvælastofnun, 2016. *Lyfjapól salmonellustofna í dýrum og fóðri 2014*. Sótt 18.2.2016 af <http://mast.is/matvaelastofnun/eftirlitsnidurstodur/lyfjathol/>
11. Matvælastofnun, 2016. *Lyfjapól salmonellustofna í dýrum og fóðri 2015*. Sótt 18.2.2016 af <http://mast.is/matvaelastofnun/eftirlitsnidurstodur/lyfjathol/>

12. Matvælastofnun, 2016. *Lyfjapol kampýlólbakterstofna í alifuglum 2014*. Sótt 18.2.2016 af <http://mast.is/matvaelastofnun/eftirlitsnidurstodur/lyfjathol/>
13. Kristín Jónsdóttir, Karl G. Kristinsson. *Ónæmi fyrir kínlólónum hjá Gram neikvæðum stöfum á Íslandi og tengsl við sýklalyfjanotkun*. Læknablaðið 2008;94(4):279–85.
14. Eygló Ævarsdóttir. 2010. *Breiðvirkir β -laktamasar í Gram neikvæðum stöfum af ætt Enterobacteriaceae: Arfgerðir og áhrif á sýklalyfjanæmi*. Meistaraprófsritgerð við Háskóla Íslands. (<http://hdl.handle.net/1946/5354>)
15. Thorsteinsdóttir TR, Haraldsson G, Fridriksdóttir V, Kristinsson KG, Gunnarsson E. *Prevalence and genetic relatedness of antimicrobial resistant Escherichia coli isolated from animals, foods and humans in Iceland*. Zoonoses Public Health. 2010 May;57(3):189–96.
16. Thorsteinsdóttir TR, Haraldsson G, Fridriksdóttir V, Kristinsson KG, Gunnarsson E. *Broiler chickens as source of human fluoroquinolone-resistant Escherichia coli, Iceland*. Emerging Infectious Diseases. 2010 Jan;16(1):133–5.
17. Matvælastofnun, 2016. *ESBL/AmpC myndandi E. coli í alifuglum 2014*. Sótt 18.2.2016 af <http://mast.is/matvaelastofnun/eftirlitsnidurstodur/lyfjathol/>
18. Sigurdsson S, Kristinsson KG, Erlendsdóttir H, Hrafnkelsson B, Haraldsson Á. *Decreased Incidence of Respiratory Infections in Children After Vaccination with Ten-valent Pneumococcal Vaccine*. Pediatr Infect Dis J 2015;34:1385–1390.