

Ajda Senica¹, Jerica Škedelj², Milan Čížman³

Merjenje bolnišnične porabe antibiotikov pri odraslih

Measurements of the Hospital Antibiotic Usage among Adults

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: bolnišnična poraba antibiotikov, definirana dnevna doza – DDD, priporočena dnevna doza, predpisana dnevna doza, bolnišničnooskrbni dan – BOD

IZHODIŠČA. Antibiotiki so protibakterijske učinkovine, ki jih uporabljamo za izkustveno, usmerjeno in profilaktično zdravljenje infekcijskih bolezni. Čeprav je večina antibiotikov predpisanih zunaj bolnišnic, le-te ostajajo žarišča nastajanja odpornosti bakterij. Kljub številnim raziskavam po svetu še vedno ne vemo, kakšna naj bi bila optimalna poraba antibiotikov v bolnišnicah. **METODE.** V retrospektivno raziskavo smo vključili naključno izbrane bolnike, starejše od 15 let, ki so se v času od 1. 1. do 31. 12. 2009 zdravili na Kliniki za infekcijske bolezni in vročinska stanja v Ljubljani in so imeli v odpustni diagnozi eno od petih najpogostejših infekcijskih anatomskih diagnoz. Izračunali smo porabo antibiotikov v definirani, priporočeni in predpisani dnevni dozi. Izračune smo primerjali s podatki, pridobljenimi v okviru rednega spremljanja porabe antibiotikov. **REZULTATI.** Leta 2009 so ljubljanski infektologi na odraslih oddelkih obravnavali 2.349 bolnikov. Zaradi infekcijskih bolezni je bilo hospitaliziranih 83 % bolnikov. Povprečna ležalna doba je bila 16,63 dneva. V raziskavo smo vključili 157 bolnišnično obravnavanih bolnikov z infekcijskimi diagnozami, 147 jih je prejelo antibiotično zdravljenje (93,6 %). Celotna poraba antibiotikov v letu 2009 je bila 316,08 DDD/100 BOD. Poraba odstopa od izračuna rednega spremljanja porabe za 18 % (266,7 DDD/100 BOD). Predpisano zdravljenje je bilo v skladu s slovenskimi priporočili pri 134 bolnikih (83,75 %). **ZAKLJUČKI.** Z metodo zbiranja podatkov o odpustnih diagnozah in trajanju hospitalizacije smo uspeli določiti celokupno porabo in strukturo porabe antibiotikov v bolnišnici. Pri vseh obravnavanih primerih je prišlo do velikih odstopanj med definirano dnevno dozo ter priporočeno in predpisano dnevno dozo.

ABSTRACT

KEY WORDS: consumption of antibiotics in hospitals, defined daily dose – DDD, recommended daily dose, prescribed daily dose, patient days form

BACKGROUND. Antibiotics are antibacterial agents that are used for empirical, oriented and prophylactic treatment of various infectious diseases. Although the majority of antibiotics is prescribed outside hospitals, hospitals remain foci of formation of bacterial resistance. Despite numbers of research were made around the world we still do not know what should the optimal usage of antibiotics in hospitals be like. **METHODS.** In this retrospective study we included medical documentation of adult patients hospitalized at the Department of

¹ Ajda Senica, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

² Jerica Škedelj, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; jerica.skedelj@gmail.com

³ Prof. dr. Milan Čížman, dr. med., Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1525 Ljubljana

Infectious Diseases Ljubljana between 1. 1. and 31. 12. 2009 with the discharge diagnosis involving one of the top five infectious anatomical diagnosis. We calculated the consumption of antibiotics in defined, recommended and prescribed daily doses. We compared calculated results with the results obtained from the regular monitoring of the antibiotic consumption. RESULTS. Two thousand three hundred and forty-nine adult patients were treated at the Department of Infectious Diseases Ljubljana in 2009. Eighty-three percent of all hospitalizations were due to infectious diseases. Average length of stay was 16.63 days. One hundred and fifty-seven hospitalized patients were included in the study, 147 received antibiomatic treatment (93.6%). Overall consumption of the antibiotics was 316.08 DDD/100 patient-days. It differed from the consumption estimated with regular monitoring by 18% (266.7 DDD/100 patient-days). Prescribed antibiomatic treatment was in accordance with Slovenian recommendations in 134 patients (83.75%). CONCLUSIONS. With our methodology based on discharge diagnosis and length of hospitalization we were able to determine the overall consumption and structure of prescribed antibiotics in adult hospital wards. In all cases, there were large discrepancies between defined and recommended and defined and prescribed daily doses.

UVOD

Antibiotiki so protibakterijske učinkovine, ki jih uporabljamo za izkustveno, usmerjeno in profilaktično zdravljenje najrazličnejših infekcijskih bolezni. V humani medicini so v 80–94% predpisani ambulantno ter v 6–20% v bolnišnicah (1). Uvrščajo se med najpogosteje predpisana zdravila v bolnišnicah. Po raziskavah naj bi jih prejelo 14–67% bolnikov (2, 3). Čeprav je večina antibiotikov predpisanih zunaj bolnišnic, le-te ostajajo žarišča nastajanja odpornosti bakterij. Povečano in neustrezno predpisovanje antibiotikov je prisotno povsod po svetu, tudi v Sloveniji, ocenjeno je na 25–50% (4). Neustrezna je lahko indikacija, izbira antibiotika, odmerek, število odmerkov ali trajanje zdravljenja (5). Prav nesmotna raba antibiotikov je glavni razlog nastanka odpornih bakterijskih sevov. Čim višja je poraba, tem večja je odpornost bakterij (6). K njihovemu širjenju dodatno pripomorejo slaba higiena in slab nadzor nad bolnišničnimi okužbami (7). Neprimerno predpisovanje antibiotikov povečuje tudi stroške zdravljenja in možnost pojava stranskih učinkov, kar še dodatno pomembno vpliva na bolnika, ki ga zdravimo (5). Spremljanje porabe antibiotikov je ključno za sprejemanje novih ukrepov za zmanjševanje razsipnega predpisovanja in

s tem spodbujanja razvoja odpornih bakterijskih sevov.

Leta 2001 je Evropska komisija finančno podprla projekt ESAC (angl. *European Surveillance of Antimicrobial Consumption*), katerega cilj je zbrati zanesljive in primerljive podatke o porabi antibiotikov v Evropi (7). V Sloveniji je bila leta 2007 izdana knjižica »Kako predpisujemo protimikrobna zdravila v bolnišnicah« s slovenskimi priporočili, ki naj bi izboljšala predpisovanje antibiotikov v bolnišnicah (5). Priporočila temeljijo na navadah predpisovanja antibiotikov v slovenskih ambulantah in bolnišnicah ter na občutljivosti bakterijskih sevov v Sloveniji. Kljub priporočilom raba antibiotikov marsikje v svetu in v Sloveniji ni optimalna. Nedavna preiskava na Nizozemskem je pokazala, da celo v tej državi, ki velja za področje tehtne rabe antibiotikov, njihova raba v približno 40% ni optimalna (4).

Za izdelavo raziskovalne naloge smo se odločili, ker v svetu kljub dostopnim podatkom o bolnišnični porabi antibiotikov in času hospitalizacije še ni bilo narejene raziskave, ki bi opredelila optimalno rabo antibiotikov v bolnišnicah ter predlagala najustreznejšo metodologijo zbiranja podatkov o njihovi porabi. S tem bi pripomogli k smotnejši rabi antibiotikov, kar posledično pomeni zmanjšanje pojava odpornih bakterij in njihovega širjenja.

Infekcijske bolezni, bolnišnično zdravljenje in predpisovanje antibiotikov

Infekcijske bolezni se pojavljajo sporadično, epidemično in pandemično. Povzročajo jih mikroorganizmi, ki jih dobimo od zunaj, ali mikroorganizmi, ki sestavljajo normalno floro kože in sluznic človeka. Pri nastanku infekcijske bolezni sodelujeta tako mikroorganizem kot njegov gostitelj (8). Zdravljenje infekcijskih bolezni je odvisno od povzročitelja in mesta okužbe. Pred predpisovanjem antibiotične terapije se moramo najprej prepričati, ali gre za infekcijski ali neinfekcijski vzrok bolezni. Antibiotična terapija je indicirana, če obstaja sum ali dokaz, da je okužba povzročena z bakterijami. Pomembno je, da še pred uvedbo antibiotične terapije bolniku odvzamemo kužnine, ki nam bodo v pomoč pri identifikaciji in občutljivosti povzročitelja bolezni. Po prejetju rezultatov mikrobiološke analize odvzetih kužnin uvedemo usmerjeno terapijo, ki je najprimernejša za zdravljenje okužbe. Stremimo k uporabi antibiotika s čim ožjim spektrom delovanja. Pri predpisovanju antibiotika ni pomembna le pravilna indikacija in izbira, temveč tudi pravi odmerek, število odmerkov in trajanje zdravljenja. Le tako lahko zagotovimo smotrno rabo antibiotikov in skupaj z ustrežno bolnišnično higieno omejimo širjenje odpornih bakterijskih sevov.

Porabo antibiotikov na bolnišnični in ambulantni ravni v evropskem prostoru letno spremljajo pri projektu ESAC, v katerem sodeluje tudi Slovenija (9). Nekatere evropske države kot npr. Danska, Nizozemska, Švedska in Nemčija pa imajo vzpostavljene nacionalne mreže za nadzor porabe antibiotikov v bolnišnicah (10–13).

METODE

Preučevana populacija v raziskovalni nalogi so bili odrasli, starejši od 15 let, ki so bili v času od 1. 1. 2009 do 31. 12. 2009 sprejeti in hospitalizirani na Kliniki za infekcijske bolezni in vročinska stanja v Ljubljani (IK) ter so prejeli antibiotično terapijo. Na začetku retrospektivne raziskave smo glede na podatke Inštituta za varovanje zdravja Republike Slovenije (IVZ) iz leta 2008 izbrali diagnoze infekcijskih bolezni, ki se pri odraslih zdravi-

jo z antibiotiki. Ker smo želeli čim bolj reprezentativen vzorec, smo izbrali pet najpogostejših anatomskih diagnoz po podatkih IVZ za leto 2008 in nato glede na število vseh sprejetih bolnikov v Sloveniji v letu 2008 s klasificirano odpustno diagnozo po Mednarodni klasifikaciji bolezni, 10. izdaja (MKB-10), izračunali, kakšen je delež bolnikov s posamezno odpustno diagnozo, ki pripada določeni anatomski diagnozi.

Najpogostejše anatomske diagnoze v letu 2008 so bile: okužbe spodnjih dihalnih poti, trebušne in črevesne okužbe, sepsa, okužbe sečil, okužbe kože in podkožja ter druge okužbe. V skupino z anatomsko diagnozo okužbe spodnjih dihalnih poti smo vključili bolnike z odpustnimi diagnozami bakterijska pljučnica (J15.9) in neopredeljena pljučnica (J18.9). V skupino s sepsa smo uvrstili bolnike z odpustnimi diagnozami sepsa, ki jo povzroča *Staphylococcus aureus* (A41.0), sepsa zaradi drugih gramnegativnih organizmov (A41.5) in sepsa, neopredeljena (A41.9). V skupino okužbe sečil so bili uvrščeni bolniki z odpustnimi diagnozami akutni tubulointersticijski nefritis (N10), akutno vnetje sečnega mehurja (N30.0) in infekcija sečil, mesto neopredeljeno (N39.0). Pri okužbah kože in podkožja smo pregledali dokumentacijo bolnikov z odpustno diagnozo erizipel (A46) in celulitis, neopredeljen (L03.9). Skupino trebušnih in črevesnih okužb pa so predstavljale odpustne diagnoze salmonelni enteritis (A02.0), enteritis, ki ga povzroča *Clostridium difficile* (A04.7), ter divertikli tankega (K57.0) in debelega črevesa (K57.3). Kategorijo druge okužbe predstavlja heterogena skupina infekcijskih bolezni. Vanjo smo vključili bolnike z neopredeljeno bakterijsko okužbo, hepatobiliarnimi okužbami in okužbami kostnomišičnega sistema. V sklopu vsake anatomske diagnoze smo z vzorčenjem tabel z naključnimi števili iz baze podatkov IK vseh hospitaliziranih bolnikov naključno izbrali 30 bolnikov. V to skupino so bile z ustreznimi deleži, izračunanimi na podlagi števila vseh sprejetih bolnikov v Sloveniji v letu 2008, vključene pripadajoče podskupine diagnoz. Tako je na primer 30 bolnikov v sklopu anatomske diagnoze okužbe sečil predstavljalo 66,6% bolnikov z diagnozo infekcija sečil, mesto neopredeljeno, 26,6% bolni-

kov z akutnim vnetjem sečnega mehurja in 6,8% bolnikov z akutnim tubulointericijskim nefritisom (14–17). Teoretično bi moral naš vzorec šteti 180 naključno izbranih bolnikov, starejših od 15 let, in sicer 30 bolnikov iz šestih kategorij. Vendar vseh skupin nismo uspeli zapolniti. Tako so tri skupine vsebovale manj bolnikov (okužbe kože in podkožja 28, okužbe v trebušni votlini 26 in skupina druge okužbe 16 bolnikov). Izbrani vzorec je bil tako sestavljen iz 160 naključno izbranih bolnikov, starejših od 15 let. Končni vzorec je vseboval 157 bolnikov, ki so bili hospitalizirani na IK. Trije bolniki so se namreč zdravili v sklopu enodnevnih bolnišnice (EB) in niso ustrezali kriteriju hospitalizacije, ki je po merilih IVZ opredeljena kot zdravstvena oskrba osebe v eni bolnišnici, ki praviloma traja več kot 24 ur oz. vsaj eno noč (14). V analizo porabe antibiotikov smo vključili 147 bolnikov, saj se je ostalih 10 hospitaliziranih bolnikov z bakterijsko okužbo sicer zdravilo po priporočilih, vendar brez antibiotika.

Naslednji korak je bilo pridobivanje popisov izbranih bolnikov in obdelava podatkov. Izbrane bolnike iz baze podatkov IK vseh hospitaliziranih bolnikov smo poiskali v indeksu, kjer so zapisi vseh bolnikov, ki so bili na IK hospitalizirani v letu 2009. Tu smo dobili podatke o evidenčni številki popisa izbrane ga bolnika, na podlagi katere smo popis poiskali v arhivu IK. Popise naključno izbranih bolnikov smo pregledali in s pomočjo programa Microsoft Excel v tabelo vnašali podatke: evidenčna številka popisa; spol; leto rojstva; pridružene bolezni; od kod bolnik prihaja (od doma, iz druge bolnišnice/oddelka, iz doma starejših občanov (DSO)); alergije; ali je bila okužba pridobljena doma ali bolnišnično; ali je bolnik ležal na navadnem oddelku ali na oddelku enote za intenzivno terapijo (EIT); katere antibiotike je prejemal (predhodna terapija, izkustvena terapija, usmerjena terapija, terapija za domov); odmerek antibiotika; način aplikacije antibiotika (oralno, intravensko, intramuskularno, preko katetra); čas trajanja terapije; mikrobiološki izolat z antibiogramom; zapleti bolnišničnega zdravljenja; izhod bolnišničnega zdravljenja (odpust, premestitev, smrt); ustreznost predpisane terapije med bolnišničnim zdravljenjem. Sledil je

izračun porabe antibiotikov v času bolnišnične obravnave. Porabo antibiotikov navadno izražamo v določenih dnevni odmerkih (angl. *defined daily doses*, DDD). DDD je opredeljen kot povprečen vzdrževalni odmerek, ki se uporablja dnevno pri odraslem bolniku za glavno indikacijo zdravila (1). Po priporočilih Svetovne zdravstvene organizacije (SZO) zbiranje podatkov o porabi antibiotikov temelji na uporabi Anatomske terapevtske klasifikacije zdravil (angl. *Anatomic Therapeutic Classification System*, ATC) (18). SZO priporoča za merjenje porabe antibiotikov v bolnišnicah število DDD/100 bolnišničnooskrbnih dni (BOD) (19). Izračunali smo vrednosti DDD po priporočilih SZO, priporočeno dnevno dozo (angl. *recommended daily dose*, RDD) po slovenskih priporočilih in dejansko predpisano dnevno dozo (angl. *prescribed daily dose*, PDD) (5, 20). Pri izračunu smo uporabljali zadnjo verzijo klasifikacije ATC iz leta 2010 (20). Primeri izračunov DDD, RDD, PDD za amoksiklav s klavulansko kislino ob peroralni aplikaciji in petdnevem zdravljenju:

- celokupni DDD: $1 \text{ DDD/dan} \times 5 \text{ dni} = 5 \text{ DDD}$,
- celokupni RDD: $1,75 \text{ RDD/dan} \times 5 \text{ dni} = 8,75 \text{ RDD}$ in
- celokupni PDD: $1,75 \text{ RDD/dan} \times 5 \text{ dni} = 8,75 \text{ PDD}$.

Število DDD, RDD in PDD, ki jih je prejel vsak bolnik, smo nato delili s številom BOD. Iz dobljenih podatkov smo izračunali razmerja DDD/100 BOD, RDD/100 BOD in PDD/100 BOD, ki smo jih primerjali med seboj pri vsaki posamezni anatomske diagnozi. Dobljene vrednosti smo primerjali tudi s podatki iz literature. Izračunali smo še, v kakšnem odstotku se vrednost PDD popolnoma ujema z vrednostjo RDD oz. DDD. V zgornjem izračunu gre na primer za ujemanje med PDD in RDD ter neujemanje med PDD in DDD. Iz rezultatov treh točkovno prevalečnih raziskav, ki so jih na IK opravili v letih 2006, 2008 in 2009, smo pridobili delež bolnikov, ki je prejemal antibiotično terapijo, ki je indicirana le pri bakterijskih okužbah. V teh študijah so na določen dan v letu (11. 5. 2006, 29. 5. 2008 in 4. 6. 2009) popisali število hospitaliziranih bolnikov na odraslih oddelkih II, III, IV in v EIT IK ter antibiotično terapijo, ki so jo na ta dan prejeli ležeči bolniki (21).

REZULTATI

Demografski podatki

V raziskavo je bilo vključenih 160 odraslih bolnikov, starejših od 15 let. Od tega je le 157 bolnikov ustrezalo kriteriju hospitalizacije, poleg tega jih je od 157 z bakterijsko okužbo le 147 dobilo antibiotično terapijo, ostalih 10 pa je bilo zdravljenih drugače, vendar v skladu s smernicami. Demografski podatki preiskovancev so prikazani v tabeli 1.

Analiza podatkov glede na anatomske diagnoze

V sklopu anatomske diagnoze okužbe spodnjih dihalnih poti je bilo v raziskavo zajetih 10 % atipičnih in 90 % tipičnih pljučnic. Triinšestdeset odstotkov bolnikov je prišlo od doma, 33 % iz DSO, 4 % bolnikov pa so bili na IK napoteni iz drugih bolnišnic. Povprečna starost bolnikov je bila 72,4 leta. Povprečna ležalna doba je bila 10 dni, najdaljša je bila 35 dni. V 83 % so imeli bolniki pridruženo eno ali več drugih bolezni, največkrat arterijsko hipertenzijo (60 %). V 93 % je šlo za pljučnico domačega okolja, v 7 % pa za bolnišnično pljučnico. V sklopu bolnišničnega zdravljenja je bila antibiotična terapija predpisana v 93 %, v 7 % pa je šlo za zunajbolnišnično zdravljenje pljučnice v sklopu EB. Ustrezna izkustvena terapija je bila predpisana v 90 %. Največkrat predpisan antibiotik je bil amoksisicilin s klavulansko

kislino (61 %), kar je v skladu s priporočili za izkustveno zdravljenje pljučnice domačega okolja.

Pri diagnozi sepse je 55 % obravnavanih bolnikov prišlo od doma, premeščenih je bilo 31 % bolnikov, 14 % pa jih je prišlo iz DSO. V povprečju so bili stari 69 let. Povprečna ležalna doba je bila 19,2 dneva, najdaljša 65 dni. Pri 97 % bolnikov smo zabeležili pridružene bolezni, večinoma številne. Največkrat so imeli arterijsko hipertenzijo (57 %). Večinoma so zboleli doma (79 %), v 21 % pa je prišlo do bolnišnične okužbe. Predhodno antibiotično terapijo je prejelo 55 % sprejetih bolnikov. Zdravniki so predpisali antibiotično zdravljenje v vseh primerih sepse. V sklopu diagnoze sepse so največkrat uspešno izolirali mikrobiološkega povzročitelja bolezni, prav tako so pri tej diagnozi v največjem odstotku izvedli prehod na usmerjeno antibiotično terapijo. Najpogostejša je bila izkustvena terapija z amoksisicilinom s klavulansko kislino ali s cefotaksimom (17 %). Ustrezna antibiotična terapija je bila uvedena pri 69 % bolnikov.

V sklopu anatomske diagnoze okužbe sečil smo obravnavali 10 % okužb spodnjih sečil in 90 % okužb zgornjih sečil. Povprečna starost bolnikov z okužbo sečil je znašala 74 let. Povprečna ležalna doba je bila 8,2 dneva, najdaljša 26 dni. Trideset odstotkov bolnikov je prišlo iz DSO, v 6 % so bili premeščeni iz drugih bolnišnic, v 64 % pa so zboleli doma. Vsi bolniki so imeli pridružene bolezni, najpogostejše

Tabela 1. Spol, starost, ležalna doba vzorca naključno izbranih odraslih, starejših od 15 let, hospitaliziranih na Kliniki za infektivske bolezni in vročinska stanja v Ljubljani med 1. 1. 2009 in 31. 12. 2009. BOLNIŠNICA – odrasli, ki so bili premeščeni iz druge bolnišnice/oddelka, DOMA – doma pridobljene okužbe, DRUGO – okužbe, pridobljene drugje (zdravilišča, brezdomci), DSO – okužbe, pridobljene v domu starejših občanov, M – moški spol, N – skupno število bolnikov, N (%) – število in delež bolnikov po spolu v odstotkih, s – standardna deviacija vzorca, \bar{x} – povprečna vrednost vzorca, Ž – ženski spol.

		Odrasli			
		DOMA (N = 108)	DSO (N = 29)	BOLNIŠNICA (N = 19)	DRUGO (N = 4)
Spol (N (%))	M	51 (47,2)	12 (41,4)	13 (68,4)	3 (75)
	Ž	57 (52,8)	17 (58,6)	6 (31,6)	1 (25)
Starost (leta)	\bar{x}	67,45	85,35	58,16	63,50
	s	17,36	9,60	19,91	21,44
Ležalna doba (dnevi)	\bar{x}	9,08	10,28	13,89	21,75
	s	8,46	8,28	10,54	28,91

arterijsko hipertenzijo (47 %). Pri 3 % bolnikov je šlo za bolnišnično okužbo, preostali so zboleli doma. Predhodno antibiotično terapijo je dobivalo 27 % bolnikov. Antibiotično terapijo je v bolnišnici prejelo 83 % bolnikov. Najpogosteje izbran antibiotik je bil ciprofloksacin (28 %). Izbira zdravljenja je bila ustrezna v 93 % primerov.

V sklopu okužb kože in podkožja smo obravnavali 18 % bolnikov s celulitisom, 4 % bolnikov z abscesom ter 78 % bolnikov s šenom. Bolniki so bili v povprečju stari 68 let. Povprečna ležalna doba je bila 7,3 dneva, najdaljša pa 22 dni. Večinoma so prišli od doma (82 %), iz DSO jih je prišlo 7 %, premeščeni so bili 3 % bolnikov, preostali so prišli od drugod (zdravilišče, brezdomci). Večina bolnikov je imela pridružene bolezni (93 %), največkrat arterijsko hipertenzijo (54 %). Nekateri so dobivali antibiotično terapijo že pred sprejemom na IK (18 %). Antibiotično zdravljenje je v bolnišnici prejelo 93 % bolnikov. Najpogosteje predpisan antibiotik je bil penicilin G (58 %). Izbira terapije je bila ustrezna v 79 %.

V sklopu okužb v trebušni votlini je bilo obravnavanih 42 % salmoneloznih enteritov, 54 % enterokolitov, povzročenih s *Clostridium difficile*, in 3 % divertikulitov. Povprečna starost bolnikov je bila 67 let. Povprečna ležalna doba je bila 6 dni, najdaljša 13 dni. Večina bolnikov je prišla od doma (76 %), 12 % jih je prišlo iz DSO, nekaj jih je bilo premeščenih (12 %) iz drugih bolnišnic oz. oddelkov. Pogoste so bile pridružene bolezni (77 %), največkrat arterijska hipertenzija (42 %). Pri 8 % bolnikov je šlo za primer bolnišnične okužbe, preostali so zboleli doma. Predhodno antibiotično terapijo je prejelo 8 % bolnikov. Pri 88 % bolnikov je bila uvedena antibiotična terapija, največkrat ciprofloksacin (39 %). Izbira je bila ustrezna v 96 %.

V heterogeni skupini drugih okužb je bilo največ okužb s področja kostnomišičnega sistema (37,5 %), sledile so neopredeljene bakterijske okužbe (25 %) in okužbe hepatobilarnega sistema (12,5 %). Povprečna starost bolnikov je bila 56,75 let. Povprečna ležalna doba je bila 13 dni. Najdaljša ležalna doba je bila 26 dni v sklopu diagnoze neopredeljena bakterijska okužba. 75 % bolnikov je prišlo od doma, 6,25 % bolnikov iz DSO, 18,75 % bolnikov pa je bilo premeščenih iz drugih bol-

nišnic oz. oddelkov. V 93,75 % primerov so imeli pridružene bolezni, najpogosteje sladkorno bolezen tipa II (18,75 %). Vse okužbe so bile pridobljene doma.

Izračun porabe antibiotikov glede na posamezno anatomsko diagnozo

V izračun porabe antibiotikov v sklopu posamezne anatomske diagnoze smo vključili vse bolnike, ki so na IK dobili antibiotik in so bili hospitalizirani najmanj en dan. Takšnih je bilo 147 od 160 bolnikov. Ugotovili smo, da se je na IK v letu 2009 predpisalo v povprečju 369,1 PDD/100 BOD. Podrobnejši rezultati so prikazani v tabeli 2.

Skupno povprečje vseh predpisanih antibiotikov našega vzorca kaže, da se RDD ujemata s PDD v 53 % primerov, DDD s PDD pa le v 16 % primerov. Izračunane vrednosti so prikazane v tabeli 3.

Izračun celokupne porabe antibiotikov

V raziskavi so zdravniki predpisali antibiotično zdravljenje v 94 %. Najpogosteje so bili izbrani antibiotiki iz skupine penicilinov. Struktura porabe antibiotikov je prikazana v tabeli 4.

Izračun porabe antibiotikov na 100 bolnišničnooskrbnih dni in na 100 sprejemov

Pri izračunu porabe antibiotikov na 100 BOD nas je najprej zanimalo, kakšen odstotek predstavljajo infekcijske diagnoze v teh 100 dneh. Po podatkih iz treh točkovno prevalečnih raziskav IK je ta odstotek na IK v letu 2009 znašal 72,5 % (21). To pomeni, da infekcijske diagnoze v sklopu 100 BOD predstavljajo 72,5 dneva, neinfekcijske pa 27,5 dneva. Ugotovili smo, da največji delež infekcijskih BOD obsegajo sepse (39 %), sledijo okužbe spodnjih dihalnih poti (32 %), druge okužbe (13 %), okužbe sečil (11 %), okužbe kože in podkožja (3 %) ter okužbe v trebušni votlini (2 %). To pomeni, da v 100 BOD na IK predstavljajo neinfekcijske diagnoze 27,5 BOD in infekcijske 72,5 BOD, od tega pa 23,2 BOD okužbe spodnjih dihalnih poti, 28,3 BOD sepse, 8 BOD okužbe sečil, 2 BOD okužbe kože in podkož-

ja, 1,5 BOD okužbe v trebušni votlini in 9,5 BOD druge okužbe. Celokupna poraba antibiotikov na 100 BOD za zdravljenje infekcijskih bolezni na odraslih oddelkih IK bi v letu 2009 znašala 316,08 DDD.

V letu 2009 so na IK opravili 2.349 hospitalizacij bolnikov, starejših od 15 let (17). Bolnikov, ki so bili sprejeti zaradi infekcijske bolezni, je bilo 1.953, kar predstavlja 83 %. Porabo na 100 sprejemov smo izračunali tako,

Tabela 2. Izračun porabe antibiotikov pri petih najpogostejših infekcijskih anatomskih diagnozah. % – delež bolnikov v odstotkih, BOD – število bolnišničnooskrbnih dni, DDD – definirana dnevna doza, N – število bolnikov, PDD – predpisana dnevna doza, povpr. – povprečna, RDD – priporočena dnevna doza (angl. recommended daily dose).

Diagnoza	N	Povpr. PDD/100 BOD	Povpr. RDD/100 BOD	Povpr. DDD/100 BOD
Okužbe spodnjih dihalnih poti	28	290,41	302,2	242,07
Sepsa	30	620,07	708,33	940,62
Okužbe sečil	24	235,46	216,27	164,21
Okužbe kože in podkožja	26	468,27	361,57	321,17
Okužbe v trebušni votlini	23	147,79	163,72	150,19
Druge okužbe	16	452,72	473,48	236,23
Skupaj	147	369,1	370,9	342,42

Tabela 3. Izračun ujemanja dnevni doz pri petih najpogostejših infekcijskih anatomskih diagnozah. % – delež bolnikov v odstotkih, BOD – število bolnišničnooskrbnih dni, DDD – definirana dnevna doza, N – število bolnikov, PDD – predpisana dnevna doza, povpr. – povprečna, RDD – priporočena dnevna doza (angl. recommended daily dose).

Diagnoza	Ujemanje PDD z RDD			Ujemanje PDD z DDD	
	N	N	(%)	N	(%)
Okužbe spodnjih dihalnih poti	28	22	79	6	21
Sepsa	30	9	30	1	3
Okužbe sečil	24	11	44	8	32
Okužbe kože in podkožja	26	12	46	2	8
Okužbe v trebušni votlini	23	17	74	4	17
Druge okužbe	16	10	63	3	19
Skupaj	147	78	53	24	16

Tabela 4. Prikaz strukture rabe antibiotikov pri bolnikih, zajetih v naši študiji. % – delež, izražen v odstotkih, ATC – angl. Anatomic Therapeutic Classification System.

ATC – ŠIFRA ANTIBIOTIKA ^a	Skupina	Pogostnost izbire antibiotika (%)
J01A	Tetraciklini	/
J01C	Penicilini	35
J01D	Cefalosporini in drugi betalaktami	25
J01E	Sulfonamidi in trimetoprim	0,5
J01F	Makrolidi in linkozamidi	8
J01G	Aminoglikozidi	1,5
J01M	Kinoloni	17
J01X	Druge antibakterijske učinkovine	13

^aUporabljen je bil klasifikacijski sistem ATC iz leta 2010.

da smo teh 83 % sprejemov zaradi infekcijskih diagnoz razdelili na podlagi pogostnosti anatomskih diagnoz. Izračunali smo, da je 100 sprejemov na IK v letu 2009 predstavljalo 17 sprejemov zaradi neinfekcijske diagnoze in 83 sprejemov zaradi infekcijske diagnoze, od tega 19 sprejemov zaradi pljučnice, 11,6 sprejema zaradi sepse, 7,9 sprejema zaradi okužbe sečil, 2,5 sprejema zaradi okužbe kože in podkožja, 2 sprejema zaradi okužbe v trebušni votlini in 40 sprejemov zaradi drugih okužb. Celokupna poraba antibiotikov na 100 sprejemov za zdravljenje infekcijskih bolezni na odraslih oddelkih IK bi v letu 2009 znašala 4.535,8 DDD.

Izračun in prikaz strukture porabe antibiotikov

Ugotovili smo, da so zdravniki za izkustveno zdravljenje najpogosteje predpisali antibiotik amoksicilin s klavulansko kislino (74 DDD/100 BOD ali 23 % vseh predpisanih antibiotikov). Sledijo drugi antibiotiki z zastopanostjo, ki je prikazana na sliki 1.

Glede na strukturo porabe antibiotikov v DDD/100 sprejemov so bili za izkustveno zdravljenje najpogosteje uporabljeni antibiotiki iz skupine cefalosporinov (958,3 DDD/100

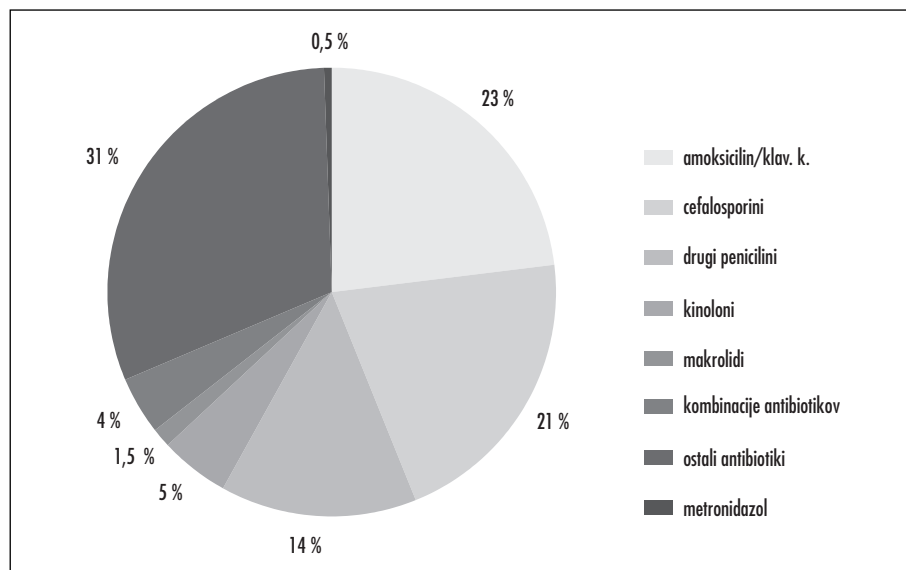
sprejemov ali 21 % vseh predpisanih antibiotikov). Sledijo drugi antibiotiki z zastopanostjo, prikazano na sliki 2.

Podatki o porabi antibiotikov, pridobljeni v okviru rednega spremljanja porabe antibiotikov na Kliniki za infekcijske bolezni in vročinska stanja v Ljubljani

Na IK redno opravljajo meritve o porabi antibiotikov na odraslih oddelkih in oddelku EIT. Metodologija zbiranja podatkov za to raziskavo se razlikuje od metodologije, ki smo jo uporabili v naši raziskavi. Celotna poraba protibakterijskih učinkovin na odraslih oddelkih IK brez EB in EIT je v letu 2009 znašala 262,35 DDD/100 BOD, v obdobju med letoma 2004 in 2008 pa je bila povprečna vrednost porabe 231,36 DDD/100 BOD (vrednosti so se gibale med 212,11 in 245,50 DDD/100 BOD) (21).

RAZPRAVA

V raziskavo je bilo vključenih 51 % žensk in 49 % moških s povprečno starostjo 68,6 leta. Tudi v Združenih državah Amerike (ZDA) med hospitaliziranimi zaradi infekcijskih bolezni prevladujejo starejši od 60 let in žen-



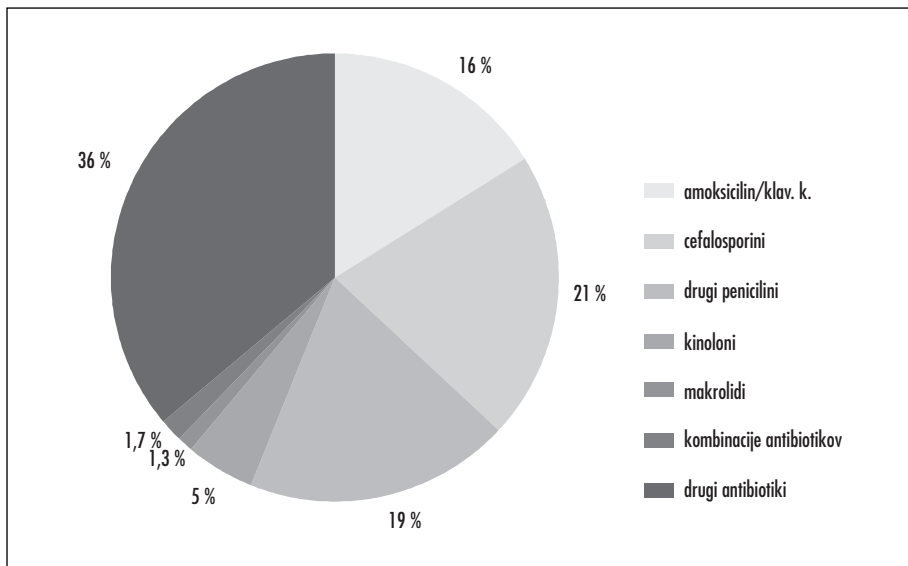
Slika 1. Prikaz strukture porabe antibiotikov v definirani dnevni dozi na 100 bolnišničnooskrbnih dni. % – delež, izražen v odstotkih, klav. k. – klavulanska kislina.

ske (22). Povprečna ležalna doba bolnikov v naši raziskavi je trajala 13,75 dneva. Izračunana povprečna ležalna doba bolnikov, starejših od 15 let, ki so ležali na IK v letu 2009 zaradi infekcijske diagnoze, pa znaša 16,91 dneva (17). Pri izbiri najpogostejših infekcijskih diagnoz smo se oprli na podatke o številu hospitaliziranih na IK v letu 2009 (17). V primerjavi z drugimi raziskavami smo v vzorec vključili več bolnikov z okužbami spodnjih dihal, sepso, okužbo spodnjih sečil in manj bolnikov z okužbami kože in podkožja, trebušnimi okužbami in drugimi okužbami (15, 17, 22, 23). Struktura diagnoz je bolj podobna raziskavi med infekcijskimi bolniki, starejšimi od 65 let, opravljeni v ZDA v obdobju med letoma 1990 in 2002. Ta je pokazala, da so bile najpogostejše okužbe spodnjih dihal, sledijo jim okužbe zgornjih in spodnjih sečil, druge okužbe in sepse (24).

Za zdravljenje bolnikov, vključenih v našo raziskavo, so zdravniki na IK uporabili 28 različnih antibiotikov. Ugotovili smo, da se pri posameznem antibiotiku RDD ujema z DDD v 63 %. Podobna odstopanja med RDD in DDD obstajajo tudi v drugih državah (25, 26). Primer takšnega odstopanja je antibiotik piperacilin s tazobaktamom – tako v slovenskih

kot nemških priporočilih znaša RDD zanj 12 g, SZO pa priporoča DDD v vrednosti 14 g (5, 20, 25). Na IK se je v letu 2009 za infekcijske bolezni predpisalo v povprečju 369,1 PDD/100 BOD. Povprečna vrednost PDD/100 BOD se skoraj ujema s povprečjem predpisanih RDD (370,9 RDD/100 BOD) in odstopa od povprečne izračunane vrednosti DDD (342,42 DDD/100 BOD). Če bi zdravniki pri predpisovanju upoštevali odmerke, ki jih priporoča SZO, bi bila poraba nižja. Odstopanja med povprečnimi vrednostmi RDD/100 BOD in DDD/100 BOD pripisujemo razlikam med priporočenimi RDD in DDD za posamezen antibiotik. Raba enote DDD/100 BOD se zdi manj primerna za poročanje o porabi antibiotikov v primerjavi z enoto RDD/100 BOD, kar ugotavlja tudi Kern s sodelavci (25).

Zdravniki na IK so največkrat predpisali antibiotike iz skupine penicilinov, sledila je skupina cefalosporinov in drugih betalaktamskih antibiotikov. V nobeni skupini antibiotikov ni prišlo do popolnega ujemanja med PDD in RDD, do veliko večjih razlik pa je prihajalo predvsem med vrednostmi PDD in DDD za posamezen antibiotik. V raziskavi Kerna in sodelavcev so v Univerzitetni bolnišnici v Freiburgu prav tako prišli do podobnih



Slika 2. Struktura porabe antibiotikov v definirani dnevni dozi/100 sprejemov. % – delež, izražen v odstotkih, klav. k. – klavulanska kislina.

ugotovitev o velikih odstopanjih med vrednostmi PDD in DDD pri predpisanih antibiotikih (25). Tudi rezultati raziskave v Univerzitetni bolnišnici Besançon v Franciji so pokazali, da se povprečni PDD ni skladal z vrednostjo DDD, ki jo definira SZO, za številne razrede antibiotikov (26). V naši raziskavi ugotavljamo, da je poročanje o porabi antibiotikov po trenutno veljavem sistemu SZO/ATC DDD le približek dejanskega stanja. Najboljša možnost za prečne in longitudinalne meritve ter poročila o bolnišnični rabi antibiotikov bi trenutno bilo podajanje približkov PDD, DDD in RDD, izraženih na ustreznem imenovalcu, torej 100 BOD ali 100 sprejemov (19, 25). Teh navodil smo se v raziskavi tudi držali.

Teoretični izračun celokupne porabe antibiotikov na 100 BOD na IK v letu 2009 znaša 316,08 DDD. Želeli smo primerjati izračunano porabo antibiotikov na IK s porabo podobnih ustanov ali oddelkov, vendar v tujini obstaja le malo podobno specializiranih ustanov, ki bi že opravile raziskave o porabi antibiotikov na svojih oddelkih, zato težko primerjava izračunane vrednosti s tistimi iz literature. Obstajajo le nacionalna merjenja bolnišnične porabe antibiotikov v nekaterih državah (Danska, Švedska, Nizozemska, Francija) in podatki o porabi antibiotikov na kirurških in internističnih oddelkih bolnišnic, kjer pa odstotek bolnikov, zdravljenih z antibiotiki, ne doseže odstotka bolnikov, zdravljenih z antibiotiki na IK (9–13, 27–31).

Pri spremljanju sprejemov in bolnišničnega zdravljenja bolnikov v Univerzitetnem kliničnem centru (UKC) Ljubljana sodelujejo različni centri (Plansko-analitska služba UKC Ljubljana, IVZ, Informacijski center UKC Ljubljana), zaradi različnih kriterijev pri spremljanju bolnikov pa med njihovimi podatki prihaja do razlik. Beležijo namreč različno število sprejemov in bolnišničnih bivanj. Do razlik prihaja predvsem zaradi premesitev in obravnave bolnikov v EB. V raziskavi smo upoštevali podatke o številu sprejemov in ležalni dobi, ki nam jih je posredovala Plansko-analitska služba (16). Ker smo podatke o antibiotičnem zdravljenju dobili iz popisa bolezni, smo lahko natančno spremljali potek antibiotičnega zdravljenja bolnika (uvredba terapije, prehod iz empiričnega zdravljenja na usmer-

jeno terapijo, itd.). Porabo antibiotikov pri posamezniku smo zato lahko zelo natančno izračunali. Sodelavci, ki redno spremljajo porabo antibiotikov na IK, podatke o porabi antibiotikov dobijo iz lekarn, ki izdajajo antibiotike na osnovi naročilnic s posameznih oddelkov. Lekarne beležijo porabo ne glede na to, ali se je zdravilo dejansko uporabilo ali ne. Vsi antibiotiki na oddelku se namreč ne porabijo nujno za bolnika, za katerega so bili naročeni. Poleg tega lekarna ne beleži ločeno, ali izdaja antibiotike za navadni oddelek, za EB ali urgentno ambulanto, kar je tudi možen vzrok odstopanja rezultatov. Ocenjujemo, da je bila naša metoda dobra, saj smo lahko natančno pregledali popis in dobro ocenili porabo pri posameznem bolniku, vendar je našemu načinu merjenja in preračunavanja manjkala časovna učinkovitost. Izkušnja Univerzitetne bolnišnice v Heraklionu v Grčiji je pokazala, da je temeljni kamen za dobro strategijo predpisovanja antibiotikov zbiranje podatkov o porabi na ravni oddelkov bolnišnice. Analiza zbranih podatkov s sistemom ATC/DDD, ki jo nato prilagodijo še s podatki o zasedenosti postelj (BOD), se je izkazala kot preprosto in objektivno merilo porabe antibiotikov. Mesečno zbiranje podatkov v dovolj dolgem nadzornem obdobju in razdelitev stopenj porabe glede na obseg oskrbe bolnikov so jim omogočili jasen vpogled v gostoto porabe antibiotikov in časovne trende porabe v bolnišnici (32). Opozoriti je treba tudi na primerjanje in interpretacijo rezultatov o porabi antibiotikov med posameznimi državami. Številne države pri izračunu porabe uporabljajo podatke o celotni prodaji antibiotikov, ki jih bolnišnicam posredujejo lekarnice. Na tak način je mogoče podatke preprosto in hitro dobiti, obenem pa so koristni, ker predstavljajo podatek o združenih uporabi zdravil v celotni populaciji. Po drugi strani pa preko teh števil ne dobimo vpogleda v porabo antibiotikov na ravni posameznika (33). Grška avtorja sta sicer poudarila prednosti zbiranja podatkov na ravni bolnikov, a sta ocenila, da ni realno pričakovati, da bi se to kdaj zgodilo, saj mnoge bolnišnice (vključno z IK) še nimajo dobro izdelanih računalniških programov, v katere bi lahko vnašali podatke, potrebne za takšno spremljanje porabe antibiotikov. Večjo prednost tako pripisujeta populacijski ravni zbira-

nja podatkov (32). Kuster in sodelavci z Univerzitetne bolnišnice v Zürichu opozarjajo na razlike med različnima imenovalcema, s katerima izražamo porabo – številom BOD in številom sprejemov –, ter poudarjajo pomembnost natančne definicije obeh. Priporočajo izražanje porabe v DDD/100BOD in v DDD/100 sprejemov, kadar imamo na voljo le zbirne podatke. Tudi v Zürichu opažajo pomanjkljivosti pri spremljanju porabe antibiotikov zaradi preslabo zasnovanih računalniških programov, ki bi omogočali elektronsko predpisovanje in beležili podatke o porabi na ravni posameznika (16). Berrington iz Mestne bolnišnice Sunderland v Veliki Britaniji pa opozarja tudi na pomanjkljivosti poročanja o porabi v DDD/100 BOD. Ta enota namreč ne razloči med dejstvom, da lahko malo bolnikov dobi veliko enot antibiotika oz. da veliko bolnikov dobi malo antibiotika ali med majhnim številom bolnikov, ki dolgo ležijo, in velikim številom bolnikov, ki so v bolnišnici kratek čas (34).

ZAKLJUČKI

S pomočjo zbiranja podatkov o predpisanih antibiotikih in hospitalizaciji pri posameznih infekcijskih boleznih bolnikov smo uspeli določiti celokupno porabo in strukturo porabe anti-

biotikov v bolnišnici. Do odstopanj med našo raziskavo in rezultati rednega spremljanja porabe antibiotikov na IK je prišlo zaradi uporabe različnih metod zbiranja podatkov ter različnih podatkov o številu BOD in številu sprejemov. Naša metodologija zbiranja podatkov o porabi antibiotikov je natančnejša, je pa precej zamudna in ni primerna za raziskave na nacionalni ravni. Za učinkovitejše zbiranje podatkov bi bilo treba poenotiti podatke o hospitalizacijah in elektronsko beležiti porabo antibiotikov pri posameznem bolniku. Ugotovili smo znatna odstopanja RDD, definiranih v slovenskih priporočilih, od DDD, ki jih priporoča SZO, in manjša odstopanja PDD, ki jih predpisujejo zdravniki, od RDD. Vendar se s tem problemom srečujejo tudi drugi avtorji raziskav po svetu. Zato predvidoma, da so naša priporočila ustrezna in ne definirajo prevelikih RDD. Problem so neustrezne vrednosti DDD. Ugotovili smo, da so se zdravniki kar v 83,75 % držali slovenskih priporočil in bolnikom predpisali ustrezno izkustveno antibiotsko terapijo. Kljub temu smo ugotovili, da bi bilo mogoče antibiotike predpisovati še bolj optimalno, če bi zdravniki prej prešli na peroralno zdravljenje oz. če bi upoštevali mikrobiološke rezultate in pogosteje uporabili ustrezne antibiotike ožjega spektra.

LITERATURA

1. Čižman M, Čad-Pečar S, Vrečar V, et al. Ambulantna poraba protimikrobnih zdravil po regijah v Sloveniji. In: Beović B, Strle F, Čižman M, eds. Infektološki simpozij 2008. Ljubljana: Sekcija za kemoterapijo SZD; 2008. p. 9–18.
2. Vlahović-Palčevski V, Dumpis U, Mitt P, et al. Benchmarking antimicrobial drug use at university hospitals in five European countries. *Clin Microbiol Infect.* 2007; 13: 277–83.
3. McDonald CL, Yu HT, Yin HC, et al. Correlates of antibiotic use in Taiwan hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2001; 22 (9): 565–71.
4. Willemsen I, Groenhuijzen A, Bogaers D, et al. Appropriateness of antimicrobial therapy measured by repeated prevalence surveys. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007; 51 (3): 864–67.
5. Čižman M, Beović B. Kako predpisujemo protimikrobna zdravila v bolnišnicah. Ljubljana: Sekcija za kemoterapijo SZD; 2007.
6. Hsueh PR, Chen WH, Luh KT. Relationships between antimicrobial use and antimicrobial resistance in Gram negative bacteria causing nosocomial infections from 1991–2003 at a University hospital in Taiwan. *Int J Antimicrob Agents.* 2005; 26: 463–72.
7. Čižman M, Bajec T, Čad-Pečar S, et al. Poraba antibiotikov v slovenskih bolnišnicah v obdobju 2004–2008 od nacionalne ravni do ravni oddelkov. *Zdrav Vestn.* 2009; 78: 717–25.
8. Marolt-Gomišček M, Radšel-Medvešček A. Infekcijske bolezni I. Ljubljana: Tangram; 2002.
9. ESAC Management team. ESAC YEARBOOK 2008. Antwerp: ESAC; 2008.

10. DANMAP 2008. Use of Antimicrobial Agents and Occurance of Antimicrobial Resistance in Bacteria from Food Animals, Foods and Humans in Denmark [internet]. Copenhagen: Technical University of Denmark; 2008 [citirano 2010 Aug 7]. Dosegljivo na: http://www.danmap.org/pdfFiles/Danmap_2008.pdf
11. SWAB. NethMap 2010. Consumption of Antimicrobial Agents and Antimicrobial Resistance among Medically Important Bacteria in the Netherlands [internet]. Nijmegen: National Institute for Public Health and the Environment; 2010 [citirano 2010 Aug 7]. Dosegljivo na: [http://www.swab.nl/swab/cms3.nsf/uploads/6F9140D61805A468C12577530037D22B/\\$FILE/Nethmap_2010_def.pdf](http://www.swab.nl/swab/cms3.nsf/uploads/6F9140D61805A468C12577530037D22B/$FILE/Nethmap_2010_def.pdf)
12. SWEDRES 2009. A Report on Swedish Antimicrobial Utilisation and Resistance in Human Medicine [internet]. Stockholm: Swedish Institute for Communicable Disease Control; 2009 [citirano 2010 Aug 7]. Dosegljivo na: <http://www.strama.se/uploads/docs/Swedres%202009%20final%20version.pdf>
13. GERMAP 2008. Antibiotika Resistenz und Verbrauch. Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human und Veterinärmedizin in Deutschland [internet]. Rheinbach: Antiinfectives intelligence gesellschaft fur klinisc-mikrobiologische forschung und kommunikation mbH; 2008 [citirano 2010 Aug 7]. Dosegljivo na: http://www.bvl.bund.de/DE/08_PresseInfothek/00_doks_downloads/Germap_2008,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/Germap_2008.pdf
14. Zdravstveni statistični letopis [internet]. Ljubljana: Inštitut za varovanje zdravja RS; 2008 [citirano 2010 Jul 16]. Dosegljivo na: <http://ivz.arhiv.over.net/index.php?akcija=novica&n=2041>
15. Pokrajac T, Truden-Dobrin P, Beović B, et al. Brema pogostih nalezljivih bolezní v Sloveniji. In: Beović B, Strle F, Čižman M, eds. Infektološki simpozij 2008. Ljubljana: Sekcija za kemoterapijo SZD; 2008. p. 19–31.
16. Podatki o hospitaliziranih bolnikih v UKC Ljubljana v letu 2009. Ljubljana: Plansko-analitska služba Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana; 2010.
17. Podatki o hospitaliziranih bolnikih na Kliniki za infekcijske bolezni in vročinska stanja v Ljubljani v letu 2009. Ljubljana: Informacijski center Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana; 2010.
18. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology [internet]. Oslo: Norwegian Institute of Public Health; 2010 [citirano 2010 Jun 28]. Dosegljivo na: <http://www.whocc.no/>
19. Kuster SP, Ruef C, Ledergerber B, et al. Quantitative antibiotic use in hospitals: comparison of measurement, literature review, and recommendation for a starting of reporting. *Infection*. 2008; 36: 549–59.
20. World Health Organisation. Guidelines for ATC Classification and DDD Assignment 2010. Oslo: WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Norwegian Institute of Public Health; 2010.
21. Čižman M. Podatki o porabi antibiotikov na Kliniki za infekcijske bolezni in vročinska stanja v Ljubljani v letu 2009 v okviru rednega spremljanja porabe antibiotikov na IK. V tisku 2010.
22. Christensen KYL, Holman RC, Steiner CA, et al. Infection disease hospitalizations in the United States. *Clin Infect Dis*. 2009; 49: 1025–35.
23. Ansari F, Erntell M, Goossens H, et al. The European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC) Point-Prevalence Survey of Antimicrobial Use in 20 European Hospitals in 2006. *Clin Infect Dis*. 2009; 49: 1496–504.
24. Curns AT, Holman RC, Sejvar JJ, et al. Infectious disease hospitalizations among older adults in the United States from 1990 through 2002. *Arch Intern Med*. 2005; 165: 2514–20.
25. Kern WV, De With K, Bestehorn H, et al. Comparison of defined versus recommended versus prescribed daily doses for measuring hospital antibiotic consumption. *Infection*. 2009; 37: 349–52.
26. Muller A, Monnet DL, Talon D, et al. Discrepancies between prescribed daily doses and WHO defined daily doses of antibacterials at a university hospital. *Br J Clin Pharmacol*. 2006; 61: 585–91.
27. Dumartin C, L'Heriteau F, Pefau M, et al. Antibiotic use in 530 French hospitals: results from a surveillance network at hospital and ward levels in 2007. *J Antimicrob Chemother*. 2010; 65: 2028–36.
28. ESAC Management team. Hospital Care Subproject Group. Report on Point Prevalence Survey of Antimicrobial Prescription in European Hospitals 2008. Antwerp: ESAC; 2008.
29. Kuster SP, Ruef C, Bollinger AK, et al. Correlation between case mix index and antibiotic use in hospital. *J Antimicrob Chemother*. 2008; 62: 837–42.
30. Shalit I, Low M, Levy E, et al. Antibiotic use in 26 departments in Israel: variability and contributing factors. *J Antimicrob Chemother*. 2008; 62: 196–204.
31. Vaccheri A, Silvani MC, Bersaglia L, et al. A 3 year survey on the use of antibacterial agents in five Italian hospitals. *J Antimicrob Chemother*. 2008; 61: 953–58.
32. Kritsotakis EI, Gikas A. Surveillance of antibiotic use in hospitals: methods, trends and targets. *Clin Microbiol Infect Dis*. 2006; 12: 701–4.
33. Ronning M, Salvesen Blix H, Strom H, et al. Problems in collecting comparable national drug use data in Europe: the example of antibacterials. *Eur J Clin Pharmacol*. 2003; 58: 843–9.
34. Berrington A. Antimicrobial prescribing in hospitals: be careful what you measure. *J Antimicrob Chemother*. 2010; 65: 163–8.