

Identifikasi Pola Penggunaan Antibiotik sebagai Upaya Pengendalian Resistensi Antibiotik

Ivan S. Pradipta¹, Ellin Febrina¹, Muhammad H. Ridwan¹, Rani Ratnawati²

¹Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Sumedang, Indonesia

²Instalasi Farmasi Rumah Sakit Al-Islam, Bandung, Indonesia

Abstrak

Penelitian ini bertujuan untuk menetapkan jumlah dan pola penggunaan antibiotik pada pasien rawat inap di salah satu rumah sakit swasta di Bandung. Data penggunaan antibiotik diperoleh dari instalasi farmasi pada Februari–September 2011. Data diolah dengan metode ATC/DDD dan DU90%. Terdapat 390,98 DDD/100 hari rawat dan 381,34 DDD/100 hari rawat pada total penggunaan antibiotik tahun 2009 dan 2010. Sebanyak 39 jenis antibiotik dikonsumsi pada tahun 2009 dan terdapat 11 jenis antibiotik yang masuk segmen 90% penggunaan (seftriakson, amoksisilin, sefotaksim, siprofloksasin, levofloksasin, metronidazol, sefiksime, doksisisiklin, tiamfenikol, sefadoksime, sefaleksine). Tahun 2010 terdapat 44 jenis antibiotik yang dikonsumsi, 18 jenis antibiotik yang masuk segmen 90% penggunaan (seftriakson, siprofloksasin, amoksisilin, sefiksime, levofloksasin, sefadoksime, sefotaksim, metronidazol, tiamfenikol, doksisisiklin, klindamisin, kloramfenikol, amikasin, sulbaktam, gentamisin, streptomisin, sefoperazon, kanamisin). Terdapat penurunan penggunaan antibiotik yang diikuti penurunan jumlah hari rawat pada tahun 2009–2010, tetapi jenis dan jumlah antibiotik yang masuk ke dalam segmen 90% penggunaan meningkat.

Kata kunci: Penggunaan antibiotik, ATC/DDD, DU90%, resistensi antibiotik

Identification of Antibiotic Use Pattern as an Effort to Control Antibiotic Resistance

Abstract

The objective of this study is to determine quantity and pattern of antibiotic use in hospitalized patients at one of Bandung's private hospital that can give benefit in control of antibiotic resistance and procurement planning of antibiotic. Data of antibiotic consumption were obtained from hospital pharmacy department on February–September 2011. Data were processed using the ATC/DDD and DU90% method. There were 390,98 DDD/100 bed days and 381,34 DDD/100 bed days total of antibiotic use in 2009 and 2010. Thirty nine antibiotic were consumed in 2009 within 11 kind of antibiotics in DU90% segment (ceftriaxone, amoxicillin, cefotaxime, ciprofloxacin, levofloxacin, metronidazole, cefixime, doxycycline, thiamphenicol, cefodoxime, cefalexin) and 44 antibiotic were consumed in 2010 within 18 kind of antibiotics in DU90% segment (ceftriaxone, ciprofloxacin, amoxicillin, cefixime, levofloxacin, cefadroxil, cefotaxime, metronidazole, thiamphenicol, doxycycline, clindamycin, chloramphenicol, amikacin, sulbactam, gentamycin, streptomycin, cefoperazone, canamycin). There were decline of antibiotic use that followed decline number of bed days/year in 2009–2010, but in both antibiotic kind and quantity of DU90% antibiotic group were increased.

Key words: Antibiotic utilization, ATC/DDD, DU90%, antibiotic resistance

Korespondensi: Ivan S. Pradipta, M.Sc., Apt., Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Sumedang, Indonesia, *email:* ivanpradipta@unpad.ac.id

Pendahuluan

Penyakit infeksi merupakan penyakit yang menempati urutan penyakit papan atas di Indonesia.¹ Tingginya angka kejadian infeksi menyebabkan tidak terhindarkannya penggunaan antibiotik sebagai salah satu obat anti infeksi. Hal tersebut meningkatkan peluang terjadinya insiden penggunaan antibiotik yang tidak rasional yang dapat menyebabkan kejadian resistensi antibiotik. Resistensi antibiotik telah menjadi perhatian masyarakat di seluruh belahan dunia, hal tersebut memerlukan kesadaran bersama akan adanya hubungan antara tingkat resistensi antibiotik dengan pola penggunaan antibiotik.^{2,3} Informasi mengenai pola penggunaan antibiotik dapat digunakan sebagai alat deteksi dini adanya ketidakrasionalan dan sebagai sumber informasi dalam pengendalian resistensi antibiotik.²

Sistem ATC/DDD (*ATC/Anatomical Therapeutic Chemical, DDD/Defined Daily Dose*) merupakan sistem klasifikasi dan pengukuran penggunaan obat yang saat ini telah menjadi salah satu pusat perhatian dalam pengembangan penelitian penggunaan obat.⁴ Pada tahun 1996 WHO menyatakan sistem ATC/DDD sebagai standar pengukuran internasional untuk studi penggunaan obat, sekaligus menetapkan WHO *Collaborating Centre for Drug Statistic Methodology* untuk memelihara dan mengembangkan sistem ATC/DDD.⁵ Evaluasi penggunaan obat dapat dengan mudah dibandingkan dengan menggunakan metode ATC/DDD. Perbandingan penggunaan obat di tempat yang berbeda sangat bermanfaat untuk mendeteksi adanya perbedaan substansial yang menuntut dilakukannya evaluasi, yang pada akhirnya akan mengarahkan pada identifikasi masalah dan perbaikan sistem penggunaan obat.^{6,7}

Metode DU90% (*Drug Utilization 90%*) merupakan metode yang menunjukkan pengelompokan obat yang masuk ke dalam segmen 90% penggunaan, yang sering digunakan bersamaan dengan metode ATC/DDD. Penilaian

terhadap obat yang masuk ke dalam segmen 90% diperlukan untuk menekankan segmen obat tersebut dalam hal evaluasi, pengendalian penggunaan dan perencanaan pengadaan obat.⁸⁻¹⁰ Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui kuantitas dan pola konsumsi antibiotik pada pasien rawat inap salah satu rumah sakit swasta di Bandung, dengan menggunakan metode berstandar internasional yang dapat bermanfaat dalam upaya pengendalian resistensi antibiotik dan dalam perencanaan pengadaan antibiotik di rumah sakit.

Metode

Penelitian berlangsung pada bulan Februari–September 2011. Data agregat penggunaan antibiotik pasien rawat inap pada tahun 2009–2010 diperoleh dari instalasi farmasi sebuah rumah sakit swasta di Kota Bandung dengan tidak mengikutsertakan data penggunaan obat anti-TBC. Data yang diperoleh diolah dengan menggunakan metode ATC/DDD dengan unit pengukuran DDD/100 hari rawat/tahun. Kode ATC dan DDD masing-masing antibiotik yang digunakan pada periode penelitian dapat diakses melalui http://www.whocc.no/atc_ddd_index/.

Data masing-masing jenis antibiotik yang diperoleh, dikelompokkan berdasarkan pengelompokan ATC dengan kode J01 yang menunjukkan kode antiinfeksi untuk penggunaan sistemik. Data tersebut kemudian dihitung penggunaannya selama tahun 2009–2010 menggunakan satuan DDD/100 hari rawat, yang diperoleh dengan cara membagi total penggunaan obat pada periode penelitian (dalam satuan DDD) dengan total hari rawat per 100. Total hari rawat inap diperoleh dari jumlah akumulasi hari rawat inap seluruh pasien pada periode penelitian. Segmen penggunaan antibiotik terbanyak ditetapkan berdasarkan metode DU90%, dengan mengurutkan persentase penggunaan pada periode penelitian dari yang terbesar hingga yang

terkecil yang kemudian diambil segmen 90% penggunaan terbanyak.

Hasil

Terdapat sebanyak delapan golongan antibiotik yang digunakan selama tahun 2009, yaitu kuinolon, penisilin, sefalosporin, makrolida, tetrasiklin, kloramfenikol, aminoglikosida dan kelompok golongan antibiotik lain-lain. Total penggunaan antibiotik pada tahun 2009 sebanyak 390,98 DDD/100 hari rawat.

Pada tahun 2010 penggunaan antibiotik sebanyak 381,34 DDD/100 hari rawat, den-

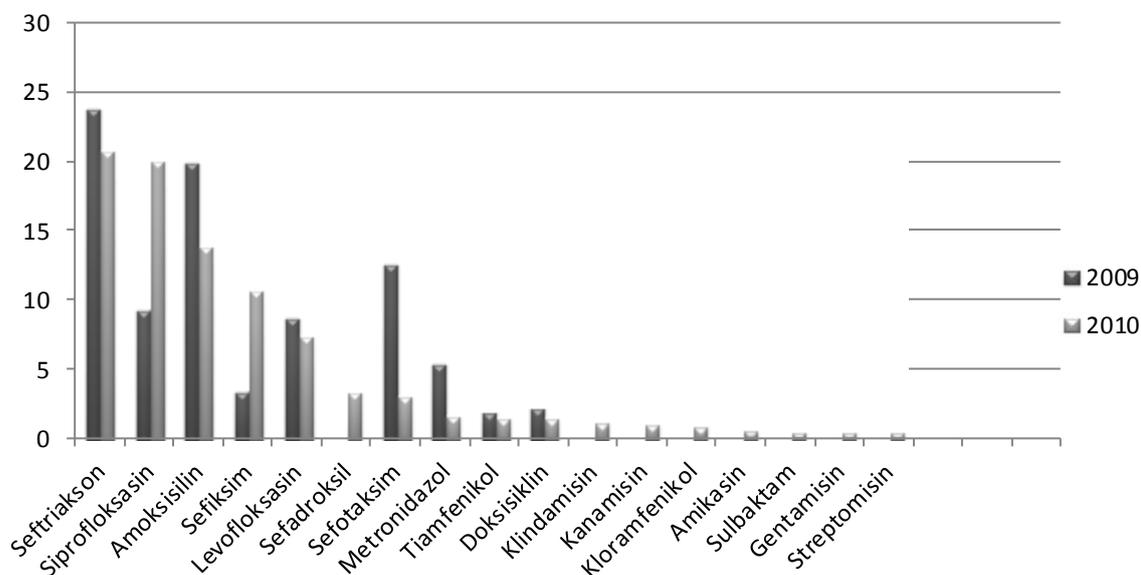
gan jumlah delapan golongan antibiotik, yaitu kuinolon, penisilin, sefalosporin, makrolida, tetrasiklin, kloramfenikol, aminoglikosida dan kelompok golongan antibiotik lain-lain. Berdasarkan formularium rumah sakit setempat yang termasuk ke dalam kelompok antibiotik lain-lain yaitu klindamisin, fosfomisin, linkomisin, linezolid, metronidazol, polimiksin, teikoplanin, vankomisin, tigasilin. Pola Konsumsi Antibiotik pada periode penelitian, selama tahun 2009 dapat dilihat pada Tabel 1, sedangkan profil penggunaan jenis antibiotik selama tahun 2009 di rumah sakit setempat dapat dilihat pada Gambar 1.

Tabel 1 Pola konsumsi antibiotik pasien rawat inap sebuah rumah sakit swasta di Bandung berdasarkan golongan antibiotik periode tahun 2009-2010

Informasi	2009	2010
Penggunaan antibiotik (DDD/100 hari rawat) :		
Sefalosporin	169,92	168,86
Kuinolon	90,5	112,7
Penisilin	79,63	60,3
Antibiotik lain-lain	25,23	13,6
Makrolida	3,87	5,97
Tetrasiklin	9,53	5,01
Kloramfenikol	6,7	7,4
Aminoglikosida	5,6	7,5
Jumlah hari rawat (hari rawat/tahun)	20.299	20.206
Total penggunaan (DDD/100 hari rawat)	390,98	381,34

Berdasarkan Tabel 1, pola konsumsi antibiotik golongan penisilin mengalami tren penurunan, sedangkan golongan kuinolon menunjukkan tren kenaikan. Hal tersebut kemungkinan terjadi karena pergeseran tren penggunaan antibiotik penisilin yang umumnya digunakan sebagai terapi infeksi saluran pernapasan beralih ke golongan lain, seperti kuinolon, sefalosporin atau golongan lainnya. Tingginya kejadian infeksi saluran pernapasan di rumah sakit tempat penelitian berlangsung membutuhkan evaluasi penggunaan antibiotik

infeksi saluran pernapasan, khususnya antibiotik penisilin yang umum digunakan di rumah sakit maupun komunitas. Evaluasi tersebut bermanfaat untuk meminimalisir efek buruk penggunaan antibiotik meliputi resistensi antibiotik, *adverse drug reaction*, dan peningkatan beban biaya obat pasien. Berdasarkan pola konsumsi golongan antibiotik (Tabel 1), maka dapat diketahui golongan antibiotik yang masuk ke dalam segmen 90% penggunaan. Segmen DU90% penggunaan dapat dilihat pada Gambar 1 dan Gambar 2.



Gambar 1 Pola konsumsi antibiotik yang masuk kedalam segmen DU90% pada pasien rawat inap sebuah rumah sakit swasta di Bandung pada tahun 2009–2010

Pembahasan

Terjadi penurunan yang tidak signifikan pada total hari rawat dari tahun 2009–2010. Pada tahun 2009 jumlah hari rawat mencapai 20.299 hari, sedangkan pada tahun 2010 menurun menjadi 20.206 hari. Total penggunaan antibiotik pada tahun 2009 sebanyak 390,98 DDD/100 hari rawat. Hal tersebut menunjukkan pada tahun 2009 dalam 1 hari rawat inap terdapat 3,9 DDD antibiotik yang digunakan pada pasien rawat inap.

Penggunaan antibiotik tahun 2010 sebanyak 381,34 DDD/100 hari rawat dengan jumlah golongan antibiotik sebanyak 8 golongan, yaitu kuinolon, penisilin, sefalosporin, makrolida, tetrasiklin, kloramfenikol, aminoglikosida dan kelompok golongan antibiotik lain-lain. Hal tersebut menunjukkan tren penurunan penggunaan antibiotik yang sejalan dengan penurunan hari rawat.

Berdasarkan Tabel 1, pola konsumsi golongan penisilin mengalami tren penurunan, sedangkan golongan kuinolon menunjukkan tren kenaikan. Hal tersebut dimungkinkan

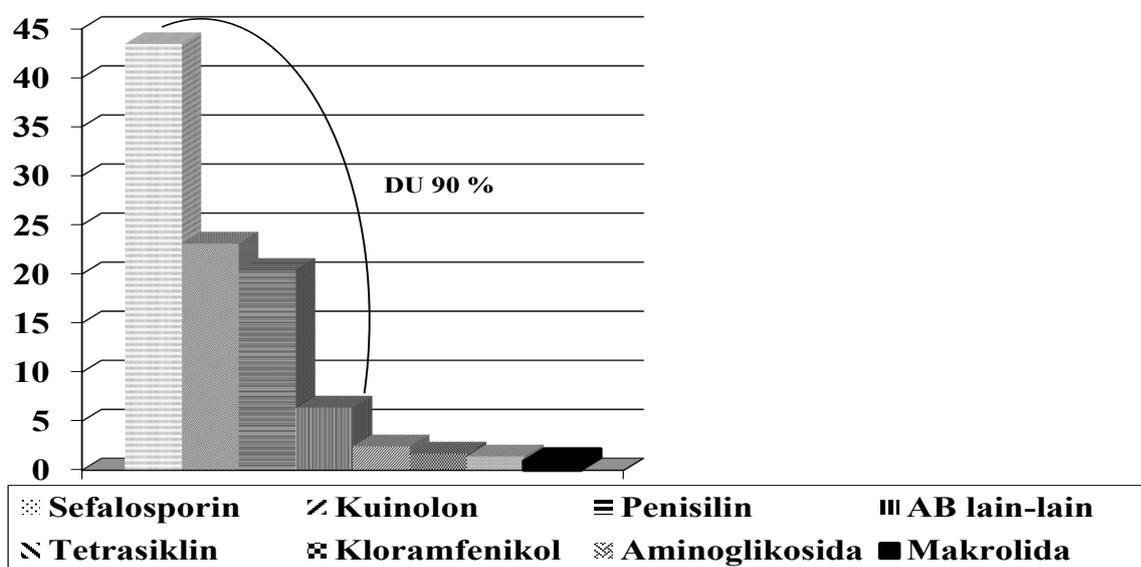
telah terjadi pergeseran tren penggunaan antibiotik penisilin yang umumnya digunakan sebagai terapi infeksi saluran pernapasan yang mungkin beralih ke golongan lain, seperti kuinolon, sefalosporin atau golongan lainnya.

Tingginya kejadian infeksi saluran pernapasan di rumah sakit tempat penelitian berlangsung membutuhkan evaluasi penggunaan antibiotik-antibiotik infeksi saluran pernapasan, khususnya antibiotik penisilin yang umum digunakan di rumah sakit maupun komunitas. Evaluasi penggunaan tersebut bermanfaat untuk meminimalkan efek buruk penggunaan antibiotik meliputi resistensi antibiotik, *adverse drug reaction*, dan peningkatan beban biaya obat pasien.

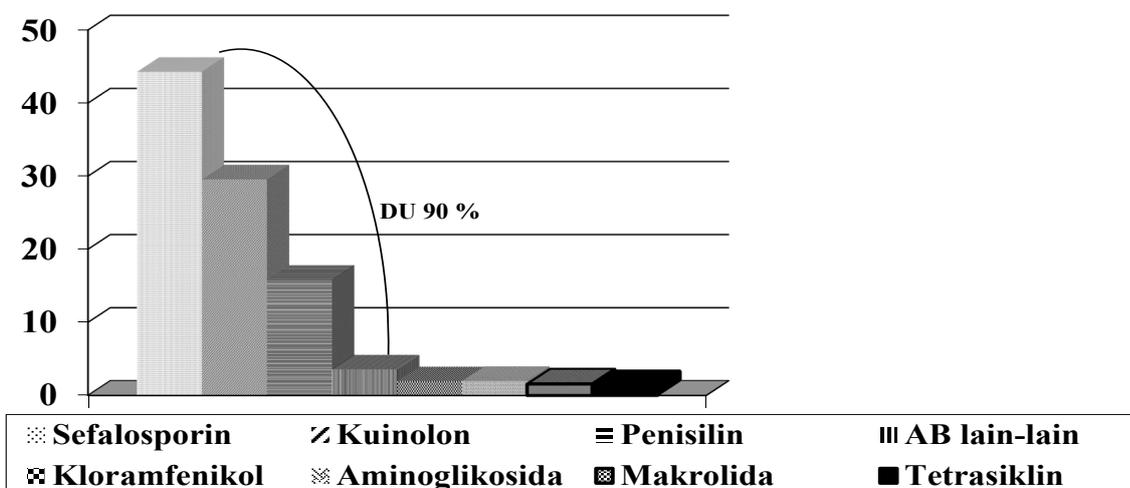
Berdasarkan pola konsumsi golongan antibiotik yang ditampilkan pada Tabel 1, maka dapat diketahui golongan antibiotik yang masuk kedalam segmen 90% penggunaan. Segmen DU90% penggunaan dapat dilihat pada Gambar 1 dan Gambar 2. Penggunaan golongan antibiotik yang masuk dalam segmen 90% penggunaan tahun 2009–2010 menunjukkan tidak ada perubahan tren penggunaan.

Golongan antibiotik yang masuk ke dalam segmen DU90% dengan urutan yang terbesar hingga terkecil berturut-turut yaitu sefalosporin, kuinolon, penisilin dan golongan antibiotik lain-lain. Golongan sefalosporin pada tahun 2009–2010 menjadi antibiotik yang paling banyak digunakan. Hal tersebut dikarenakan golongan sefalosporin merupakan golongan antibiotik yang memiliki spektrum luas

(*broad spectrum*) sehingga dapat digunakan sebagai terapi empiris untuk berbagai jenis infeksi. Golongan sefalosporin dapat digunakan sebagai antibiotik alternatif terapi untuk infeksi saluran pernapasan selain golongan penisilin dan kuinolon. Peningkatan penggunaan golongan antibiotik tersebut perlu diikuti dengan evaluasi sensitivitas dan ketepatan penggunaan.



Gambar 1 Segmen DU90% golongan antibiotik yang dikonsumsi oleh pasien rawat inap sebuah rumah sakit swasta di Bandung tahun 2009



Gambar 2 Segmen DU90% golongan antibiotik yang di konsumsi oleh pasien rawat inap sebuah rumah sakit swasta di Bandung tahun 2010

Tabel 2 Pola konsumsi jenis antibiotik pasien rawat inap sebuah rumah sakit swasta di Bandung tahun 2009

No.	Antibiotik	DDD	%	Segmen
1.	Ceftriaxone	93,16	23,83	
2.	Amoxicillin	78,04	19,96	
3.	Cefotaxime	49,32	12,61	
4.	Ciprofloxacin	36,25	9,27	
5.	Levofloxacin	34,13	8,73	
6.	Metronidazole	21,15	5,41	90%
7.	Cefixime	13,51	3,46	
8.	Doxycycline	8,97	2,29	
9.	Thiamphenicol	7,52	1,92	
10.	Cefodoksim	7,01	1,79	
11.	Cefalexin	6,35	1,62	
12.	Netilmicin	0,35	0,09	
13.	Kanamycin	0,92	0,24	
14.	Streptomycin	0,95	0,24	
15.	Trimetroprim	0,74	0,19	
16.	Cefotiam	2,78	0,71	
17.	Cefaclor	1,02	0,26	
18.	Cefrozil	0,95	0,24	
19.	Cefadroxil	1,54	0,39	
20.	Cefditoren pivoxil	0,51	0,13	
21.	Cefdinir	0,67	0,17	
22.	Chloramphenicol	1,62	0,41	
23.	Cefoperazone	2,03	0,52	
24.	Clarithromycin	0,61	0,16	
25.	Azithromycin	0,21	0,05	10%
26.	Spiramycine	1,87	0,48	
27.	Roxithromycine	0,21	0,05	
28.	Sulbenicillin	1,15	0,29	
29.	Phenoxymethyl penicillin	1,98	0,51	
30.	Ampicillin	1,57	0,40	
31.	Ofloxacin	1,75	0,45	
32.	Moxifloxacin	1,49	0,38	
33.	Ciprofloxacin	1,57	0,40	
34.	Pipemidic acid	1,69	0,43	
35.	Tetrasiklin	1,75	0,45	
36.	Linkomisin	1,95	0,50	
37.	Klindamisin	1,75	0,45	
38.	Polymixin	1,15	0,29	
39.	Sulfametoksazol	0,79	0,20	
Total		390,98	100	

Tabel 3 Pola konsumsi jenis antibiotik pasien rawat inap sebuah rumah sakit swasta di Bandung tahun 2010

No.	Antibiotik	DDD	%	Segmen
1.	Ceftriaxone	79,26	20,78	
2.	Ciprofloxacin	76,53	20,07	
3.	Amoxicillin	52,72	13,83	
4.	Cefixime	40,75	10,69	
5.	Levofloxacin	28,13	7,38	
6.	Cefadroxil	13,05	3,42	
7.	Cefotaxime	11,64	3,05	
8.	Metronidazole	6,56	1,72	
9.	Thiamphenicol	5,84	1,53	
10.	Doxycycline	5,75	1,51	90%
11.	Klindamisin	4,54	1,19	
12.	Kanamycin	4,18	1,10	
13.	Chloramphenicol	3,53	0,93	
14.	Amikacin	2,51	0,66	
15.	Sulbactam	2,17	0,57	
16.	Gentamisin	2,11	0,55	
17.	Streptomycin	2,09	0,55	
18.	Sefoperazone	2,05	0,54	
19.	Seftazidime	2,03	0,53	
20.	Cefazoline	2,01	0,53	
21.	Dibekacin	2	0,52	
22.	Netilmicin	1,95	0,51	
23.	Cefradine	1,94	0,51	
24.	Cefotiam	1,84	0,48	
25.	Meropenem	1,75	0,46	
26.	Cefditoren pivoxil	1,75	0,46	
27.	Sulbactam	1,7	0,45	
28.	Klaritromisin	1,69	0,44	
29.	Azitromisin	1,67	0,44	
30.	Erythromycin	1,65	0,43	
31.	Spiramycine	1,6	0,42	10%
32.	Sulbenicillin	1,59	0,42	
33.	Meixam	1,51	0,40	
34.	Phenoxyethyl penicillin	1,49	0,39	
35.	Piperacillin	1,45	0,38	
36.	Ofloxacin	1,44	0,38	
37.	Moxifloxacin	1,32	0,35	
38.	Asam Pipemidat	1,27	0,33	
39.	Tetrasiklin	1,1	0,29	
40.	Sefuroksim	0,96	0,25	
41.	Osfomycin	0,95	0,25	
42.	Sulfametoksazol	0,48	0,13	
43.	Trimetroprim	0,47	0,12	
44.	Linkomisin	0,3	0,08	
Total		381,84	100	

Terdapat 39 jenis antibiotik yang dikonsumsi pada tahun 2009 dengan 11 jenis antibiotik masuk ke dalam segmen 90% penggunaan terbanyak, sedangkan pada tahun 2010 terdapat 44 jenis antibiotik yang digunakan dengan 18 jenis antibiotik yang masuk ke dalam segmen 90% penggunaan terbanyak. Pola konsumsi jenis antibiotik pada tahun 2009 dan 2010 dapat dilihat pada Tabel 2 dan Tabel 3.

Banyaknya variasi jenis antibiotik yang digunakan menyebabkan rentannya insiden resistensi antibiotik dan meningkatkan peluang munculnya resistensi terhadap antibiotik yang digunakan. Salah satu kebijakan dalam menekan angka kejadian resistensi antibiotik adalah memberlakukan pembatasan penggunaan antibiotik. Dengan adanya pembatasan antibiotik, maka dapat dimungkinkan dilakukan suatu penggantian tren penggunaan antibiotik pada suatu periode tertentu. Kebijakan pembatasan penggunaan dapat dilakukan melalui penyusunan petunjuk penatalaksanaan terapi yang dibuat oleh pihak rumah sakit yang didasarkan pada *Evidence Based Medicine* (EBM) dan pola resistensi antibiotik rumah sakit setempat. Sosialisasi dan ketaatan akan penggunaan petunjuk penatalaksanaan rumah sakit menjadi hal yang penting dalam menyukseskan kebijakan pembatasan penggunaan antibiotik.

Terdapat perubahan tren penggunaan antibiotik kelompok DU90%, sefopodoksim dan sefaleksim merupakan antibiotik yang masuk ke dalam segmen DU90% pada tahun 2009, namun tidak masuk ke dalam segmen DU90% pada tahun 2010. Hal yang sebaliknya ditunjukkan pada tren penggunaan 9 jenis antibiotik, yaitu sefadroksil, klindamisin, kanamisin, kloramfenikol, amikasin, sulbaktam, gentamisin, streptomisin, sefoperazon, dimana antibiotik tersebut pada tahun 2009 tidak masuk ke dalam segmen DU90%, namun masuk ke dalam segmen DU90% pada tahun 2010. Peningkatan penggunaan yang signifikan ter-

jadi pada penggunaan antibiotik jenis siprofloksasin dan sefiksime, sedangkan penurunan penggunaan yang signifikan terlihat pada jenis antibiotik amoksisilin sefotaksim dan metronidazol. Pola konsumsi antibiotik pada tahun 2009–2010 dapat dilihat pada Gambar 1.

Adanya suatu perubahan tren penggunaan jenis antibiotik tersebut dapat bermanfaat sebagai informasi dalam hal pengadaan obat untuk tahun berikutnya. Kelompok antibiotik yang mengalami tren peningkatan penggunaan hendaknya direncanakan penyediaan obat tersebut untuk ditingkatkan, begitupun sebaliknya. Namun analisis pengadaan berdasarkan pola konsumsi tersebut akan lebih baik jika di analisis polanya dalam kurun waktu 3–5 tahun untuk menguatkan analisis fluktuasi tren penggunaan obat.

Simpulan

Terjadi penurunan konsumsi antibiotik pada tahun 2009–2010 yang diikuti oleh penurunan total hari rawat. Akan tetapi terdapat peningkatan penggunaan antibiotik, yaitu 39 jenis antibiotik pada tahun 2009, dengan 11 jenis antibiotik masuk segmen DU90% dan 44 jenis antibiotik pada tahun 2008, dengan 18 jenis antibiotik yang masuk ke dalam segmen DU90%. Perlu dilakukan studi kualitatif mengenai rasionalitas penggunaan antibiotik, khususnya antibiotik yang masuk ke dalam segmen DU90% sebagai upaya pengendalian resistensi antibiotik.

Ucapan Terima Kasih

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Universitas Padjadjaran, Bandung atas bantuan dana penelitian yang diberikan melalui skema DIPA BLU UNPAD tahun 2011.

Daftar Pustaka

1. Nelwan RHH. Pemakaian antimikroba se-

- cara rasional di klinik. Dalam: Buku ajar ilmu penyakit dalam jilid III. Ed: Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata K, Setiati S. Edisi IV. Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK UI: Jakarta. 2007.
2. Metz-Gercek S, Maieron A, Strauss R, Wieninger P, Apfalter P, Mittermayer H. Ten years of antibiotic consumption in ambulatory care: trends in prescribing practice and antibiotic resistance in Austria. *BMC Infectious Diseases*, 2009, 9: 61.
 3. Castro-Orozco R, Barreto-Maya AC, Guzmán-Álvarez H, Ortega-Quiroz RJ, Benítez-Peña L. Antimicrobial resistance pattern for gram-negative uropathogens isolated from hospitalised patients and outpatients in Cartagena, 2005–2008. *Revista de Salud Pública*, 2010, 12(6): 1010–1019.
 4. World Health Organization. Drug utilization and their applications. Introduction to Drug Utilization Research. World Health Organization: Oslo. 2003.
 5. Birkett DJ The future of ATC/DDD and drug utilization research. *WHO Drug Information*, 2002, 3: 238–239.
 6. Bergman U, Risinggård H, Vlahović-Palcevski V, Ericsson O. Use of antibiotics at hospitals in Stockholm: a benchmarking project using internet. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 2002, 13(7): 465–471.
 7. Gordana P, Jović Z, Vasić K. Application of the ATC/DDD methodology to compare antibiotic utilization in two university hospital surgical departments. *Metabolism*, 2005, 12(3): 174–178.
 8. Goossens H, Ferech M, Vander SR, Elseviers M. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *The Lancet*, 2005, 365(9459): 579–587.
 9. Sketris IS, Metge CJ, Ross JL, MacCarME, Comeau DG, Kephart GC, Blackburn JL. The use of the world health organization anatomical therapeutic chemical/defined daily dose methodology in Canada. *Drug Information Journal*, 2004, 38(1): 15–27.
 10. de With K, Bestehorn H, Steib-Bauert M, Kern WV. Comparison of defined versus recommended versus prescribed daily doses for measuring hospital antibiotic consumption. *Infection*, 2009, 37(4): 349–352.