Narodowy Program Ochrony Antybiotyków

AKTUALNOŚCI NARODOWEGO PROGRAMU OCHRONY ANTYBIOTYKÓW

Numer 3/2013

Monitorowanie zużycia antybiotyków za pomocą metodologii ATC/DDD, jako jedno z narzędzi walki z antybiotykoopornością

Opracowanie:

Anna Olczak-Pieńkowska, Zakład Epidemiologii i Mikrobiologii Klinicznej, Narodowy Instytut Leków, Warszawa

WSTĘP

Antybiotykooporność jest jednym z najistotniejszych zagrożeń zdrowia publicznego, przed którym już w 1945 roku przestrzegał nas Aleksander Fleming – odkrywca pierwszego antybiotyku: penicyliny. Wbrew jego ostrzeżeniu, publicznie ogłoszonemu w trakcie wykładu podczas odbioru nagrody Nobla, nierozważne stosowanie antybiotyków doprowadziło do sytuacji gdy skuteczne wcześniej leki, przestają działać w walce z zakażeniami bakteryjnymi. Według szacunków Europejskiego Centrum Profilaktyki i Kontroli zakażeń (ECDC – ang. *European Centre for Disease Prevention and Control*) i Europejskiej Agencji Leków (EMA – ang. *European Medicines Agency*) oporne na antybiotyki bakterie mogą powodować w Europie nawet 25 000 śmiertelnych przypadków zakażeń rocznie. (1) Co więcej z wyczerpywaniem opcji terapeutycznych zmaga się już nie tylko lecznictwo zamknięte, ale coraz częściej podstawowa opieka zdrowotna. Tak jak ostrzegał Aleksander Fleming, antybiotykooporność jest efektem nierozważnego stosowania antybiotyków, tzn. np. wyboru nieodpowiedniego antybiotyku, niedopasowanego do czynnika wywołującego zakażenie, działającego na inne drobnoustroje, w nieodpowiednich dawkach, przerywania kuracji po ustąpieniu objawów, czy też niepotrzebnego stosowania, np. w leczeniu objawów zakażeń wirusowych. Wymienione sytuacje daremnie eksponują bakterie na antybiotyki, otwierając drogę do wytwarzania i przekazywania mechanizmów oporności. Wpływ konsumpcji antybiotyków na antybiotykooporność jest bezsporny, tak jak konieczność kontroli narastania mechanizmów oporności drobnoustrojów. Walka z zahamowaniem rozprzestrzeniania się tego zjawiska, jest możliwa tylko wtedy, gdy terapia antybiotykami stanie się procesem świadomym i odpowiedzialnym. Aby tak było konieczna jest znajomość poziomu i struktury konsumpcji antybiotyków, czemu służy monitorowanie ich zużycia. Dane nt. stosowania poszczególnych grup leków, w tym zwłaszcza antybiotyków mają również duże znaczenie epidemiologiczne i mogą stanowić ważne tło dla zjawiska lekooporności oraz dla planowanych interwencji zmierzających do ograniczenia lub zwiększenia racjonalności stosowania leków (2, 3, 4, 5).

MONITOROWANIE ZUŻYCIA LEKÓW

Monitorowanie zużycia leków polega na zbieraniu danych nt. ilości stosowanych leków i analizie struktury i dynamiki

ich stosowania z podziałem na grupy lub konkretne substancje, oraz z uwzględnieniem zmiennych czynników demograficznych w badanych okresach (liczby mieszkańców, czy liczby pacjentów).

Pierwsze próby analiz nt. zużycia leków podejmowano w połowie lat 60. w krajach Europy Północnej i w Wielkiej Brytanii. Celem tych działań była ocena poziomu zużycia leków w różnych regionach i próba charakterystyki grup lekarzy przepisujących leki, grup pacjentów otrzymujących określone leki, zgodności przyjmowania leków przez pacjentów z zaleceniami lekarza (podporządkowania się zaleceniom lekarskim tzw. z ang. *compliance*), czy ocena korzyści i ryzyka związanych z przyjmowaniem określonych leków. Prekursorskie badania w tym zakresie (6) wykazały istotne różnice w sprzedaży leków w sześciu krajach europejskich w latach 1966-1967. Wyniki wspomnianych badań skłoniły Światową Organizację Zdrowia (WHO, ang. *World Health Organization*) do zorganizowania pierwszego spotkania poświęconego konsumpcji leków w 1969 r. w Oslo (7), w trakcie którego powołano Europejską Grupę Roboczą ds. Konsumpcji Leków (DURG, ang. *European Drug Utilization Research Group*).

Na podstawie pierwszych prób porównania danych nt. poziomu zużycia leków stwierdzono, że szczegółowe porównania pomiędzy krajami są niemożliwe, ponieważ źródła danych są niejednorodne, a wyniki prezentowane wg różnych wskaźników. W związku z tym, właściwa interpretacja danych wymagała wnikliwych badań na poziomie pacjenta bez możliwości zbiorczych zestawień ośrodków, czy regionów.

KLASYFIKACJA ATC

W efekcie pierwszych badań nad zużyciem leków okazało się m.in., że nie ma jednolitego systemu nazewnictwa leków umożliwiającego porównywanie poziomu zużycia pomiędzy krajami, regionami, czy ośrodkami. Dlatego wprowadzono zunifikowaną klasyfikację leków wg kryteriów anatomicznych, terapeutycznych i chemicznych, czyli tzw. klasyfikację ATC (ang. *Anatomical Therapeutic Chemical*). W klasyfikacji ATC każdy lek otrzymuje indywidualny kod literowo-liczbowy, w którym kolejne litery i liczby oznaczają przynależność do konkretnych grup: anatomicznych, terapeutycznych, farmakologicznych i chemicznych. Tabela 1 przedstawia kod przykładowego leku. Kody ATC ustala i aktualizuje Ośrodek Referencyjny ds. Metodologii Statystyki Leków Światowej Organizacji Zdrowia (ang. WHO *Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology*) w Norweskim Instytucie Zdrowia Publicznego (http://www.whocc.no).

OZNACZENIA KOLEJNYCH POZIOMÓW KODU ATC	PRZYNALEŻNOŚĆ DO GRUPY ATC	OPIS KOLEJNYCH POZIOMÓW KODU ATC
A	układ pokarmowy i metaboliczny	I poziom – podstawowa grupa anatomiczna
A**10**	leki stosowane w leczeniu cukrzycy	II poziom – podgrupa terapeutyczna
A10**B**	doustne leki redukujące poziom glukozy	III poziom – podgrupa farmakologiczna
A10B**A**	pochodne biguanidyny	IV poziom – podgrupa chemiczna
A10BA**02**	metformina	V poziom – podgrupa chemiczna

Tabela 1. Kod ATC przykładowego leku – opis przynależności do grupy anatomicznej, terapeutycznej, farmakologicznej i chemicznej w zależności od poziomu kodu. *Opracowanie własne.*

W tabeli 2 przedstawiono podstawowe grupy anatomiczne klasyfikacji ATC, wg których nadaje się lekom pierwszą literę kodu ATC.

OZNACZENIE PIERWSZEGO POZIOMU KODU ATC	PRZYNALEŻNOŚĆ DO GRUPY ANATOMICZNEJ KLASYFIKACJI ATC
A	przewód pokarmowy i metabolizm (ang. ***a**limentary tract & metabolizm*)
B	krew i układ krwiotwórczy (ang. ***b**lood & blood forming organs*)
C	układ sercowo-naczyniowy (ang. ***c**ardiovascular system*)
D	dermatologia (ang. ***d**ermatologicals*)
G	układ moczowo-płciowy i hormony płciowe (ang. ***g**enito-urinary system and sex hormones*)
H	leki hormonalne do stosowania wewnętrznego (bez hormonów płciowych i insuliny) (ang. *systematic **h**ormonal preparations exc. sex hormones & insulins*)
J	leki przeciwdrobnoustrojowe do stosowania wewnętrznego (ang. *antiinfectives for systematic use*)
L	leki przeciwnowotworowe i immunomodulatory (ang. *antineoplastic & immunomodulating agents*)
M	układ mięśniowo-szkieletowy (ang. ***m**usculo-skeletal system*)
N	układ nerwowy (ang. ***n**ervous system*)
P	leki przeciwpasożytnicze, owadobójcze i repelenty (ang. *anti**p**arasitic products, insecticides & repellents*)
R	układ oddechowy (ang. ***r**espiratory system*)
S	narządy sensoryczne (ang. ***s**ensory organs*)
V	różne (ang. ***v**arious*)

Tabela 2. Podstawowe grupy anatomiczne klasyfikacji ATC. *Opracowanie własne.*

METODOLOGIA DDD

Kolejną barierę uniemożliwiającą porównanie zużycia leków stanowił brak wspólnego wskaźnika, czy miernika zużycia leków. Dlatego badacze z Irlandii, Norwegii i Szwecji ustalili wspólną jednostkę miary zwaną początkowo Dawką Dobową Umowną (ADD, ang. *Agreed Daily Dose*) (6), a następnie wprowadzono nazwę Dawki Dobowej Definiowanej (DDD, ang. *Daily Defined Dose*) (7).

Pierwsze badanie, które wykorzystało DDD dotyczyło leków przeciwcukrzycowych, a jego wyniki wykazały, że całkowita suma DDD insuliny i innych doustnych leków przeciwcukrzycowych (około 20 DDD na 1000 mieszkańców na dzień) w sposób istotny koreluje z chorobowością związaną z cukrzycą (grupę porównawczą stanowili pacjenci stosujący jedynie ograniczenia dietetyczne). (8)

Pierwszym krajem, który wykorzystał metodologię DDD do celów analizy zużycia leków była Czechosłowacja, a pierwszy wyczerpujący wykaz wartości DDD opublikowano po raz pierwszy w 1975 r. w Norwegii.

Definicja i sposób ustalania DDD

Pojęcie Dawki Dobowej Definiowanej (DDD, ang. *Daily Defined Dose*) definiowane jest jako przypuszczalna średnia dobowa podtrzymująca dawka leku podawana osobie dorosłej (70 kg) w terapii podstawowego wskazania tego leku (i przy określonej drodze podania).

DDD jest dawką umowną, ustalaną na podstawie dostępnych danych nt. dawek danego leku stosowanych w różnych krajach i stanowi uśrednioną dawkę leku liczoną na podstawie wielkości dawek najczęściej stosowanych.

Jednocześnie DDD wcale nie jest równorzędna z rekomendowaną czy rzeczywiście przepisywaną dawką leku. Dawki podawane indywidualnym pacjentom czy grupom pacjentów w praktyce, ustalane indywidualnie na podstawie masy ciała, wieku, właściwości farmakokinetycznych leku, konkretnego zakażenia, jego ciężkości, czy cech patogenu, bardzo często różnią się od przyjętych DDD.

Zgodnie z definicją, przy ustalaniu DDD uwzględnia się m.in.:

1. podstawowe wskazanie do stosowania danego leku,
2. dawkę podtrzymującą (dobowe dawki podawane w kolejnych dniach terapii),
3. dawkę terapeutyczną (całkowitą dawkę leku podawaną w czasie terapii danym lekiem),
4. drogę podania leku,
5. średnią wielkość dawki podawanej osobie dorosłej.

Ośrodkiem, który zajmuje się ustalaniem oraz aktualizacją DDD dla poszczególnych leków jest Ośrodek Referencyjny Metodologii Statystyki Leków Światowej Organizacji Zdrowia w Oslo (ten sam, który ustala kody ATC).

DDD a podstawowe wskazanie leku

DDD ustala się dla podstawowego wskazania do stosowania danego leku. Jeżeli lek posiada równolegle więcej równorzędnych wskazań do stosowania w różnych dawkach, wtedy możliwe jest ustalenie dwóch różnych DDD dla danego leku (to samo dotyczy nadawania kodów lekom w klasyfikacji ATC – ten sam lek przy różnych równorzędnych wskazaniach może posiadać więcej niż jeden kod ATC). Przykładem takiej sytuacji mogą być różne dobowe dawki definiowane ustalane dla różnych dróg podania antybiotyków, np. DDD = 0,5g dla cefuroksymu przy podaniu doustnym i DDD = 3g dla cefuroksymu przy podaniu pozajelitowym.

DDD a ciężkość choroby

Przy ustalaniu DDD dla środków przeciwbakteryjnych (podobnie jak dla leków przeciwdepresyjnych) pod uwagę bierze się dawkę stosowaną w przebiegu choroby o średnim poziomie ciężkości objawów. Dlatego np. DDD w porównaniu z dawkami podawanymi w niektórych ciężkich przypadkach na oddziale intensywnej opieki medycznej, zwłaszcza w przypadku terapii zakażeń wywoływanych opornymi drobnoustrojami może być różne.

DDD a dawki podtrzymujące

Tryb podawania dawek leku w czasie trwania kuracji może obejmować różne dawki początkowe i inne następujące dawki podtrzymujące. Kuracje lekami mogą również obejmować dawkowanie przerywane/interwałowe (ang. *intermittent dosing*), lub mogą składać się z pojedynczych dawek. Schemat ustalania DDD w takich przypadkach zależy od całkowitego czasu trwania kuracji. Jeżeli czas trwania terapii jest dłuższy niż tydzień, wtedy pod uwagę bierze się tylko dawki podtrzymujące i dzieli się je przez liczbę dni ich podawania (ich suma nie musi być równoznaczna z całkowitą liczbą dni trwania kuracji). Jeżeli czas trwania kuracji jest krótszy niż lub równy okresowi tygodnia, wtedy DDD liczone

jest na podstawie całkowitej przyjętej dawki leku podzielonej przez liczbę dni trwania terapii (np. azitromycyna).

Istnieją grupy leków, dla których z różnych powodów trudno ustalić jest przeciętną dawkę dobową i w związku z tym nie ustala się dla nich DDD. Do tych grup należą np.: środki o działaniu miejscowym (grupa D wg klasyfikacji ATC), surowice odpornościowe i immunoglobuliny (grupa J06), czy szczepionki (grupa J07).

Zastosowanie DDD

DDD jest parametrem umożliwiającym analizę trendów czasowych zużycia różnych grup leków i w różnych regionach. Prezentacja zużycia leków jako DDD w przeliczeniu na konkretną grupę osób pokazuje częstotliwość przyjmowania tych leków w analizowanej populacji. Zastosowanie tej miary znosi błąd porównania zużycia leków w jednostkach wagowych wynikający z różnych wielkości stosowanych dawek w przypadku różnych substancji. Przykładem może być zużycie amoksycyliny i ampicyliny (leki z podgrupy penicylin o szerokim spektrum działania). Ich identyczne zużycie w jednostkach wagowych np. 50 g jednej i drugiej substancji, nie oznacza identycznego zużycia przy uwzględnieniu DDD, które wynosi 1 g dla amoksycyliny i 2 g dla ampicyliny (w doustnej i parenteralnej drodze podania ampicyliny). Przeliczając zużycie na DDD, okaże się, że zużycie tych dwóch substancji różni się dwukrotnie (mimo identycznego zużycia wagowego) i wynosi 50 DDD dla amoksycyliny i 25 DDD dla ampicyliny. Stąd intensywność podawania leku lepiej wyraża zużycie przedstawione za pomocą miary DDD, mimo nawet, że jest to miara uśredniona.

Należy również zwrócić uwagę, że DDD tej samej substancji przy różnych drogach jej podania może być różne. Przykładem jest amoksycylina z kwasem klawulanowym. W tym przypadku DDD przy podaniu doustnym wynosi 1 g, a parenteralnym – 3g. Podobnie więc identyczne zużycie amoksycyliny z kwasem klawulanowym podawanej doustnie i parenteralnie np. 300 g dla każdej z dróg podania, nie oznacza identycznego zużycia dawek dobowych, które wyniesie 300 przy podaniu doustnym i 100 przy podaniu parenteralnym – różnica jest więc trzykrotna.

Metodologia DDD umożliwia porównanie poziomu zużycia leków pomiędzy różnymi krajami, regionami i ośrodkami. Analizy zużycia leków wymagają zaangażowania i wsparcia ze strony specjalistów wielu dziedzin: klinicystów, farmakologów klinicznych, farmaceutów, czy epidemiologów. Jednocześnie ostateczny cel tego rodzaju analiz, polegający na wypracowaniu i wdrożeniu racjonalnych zasad terapii jest jedynie możliwy przy zaangażowaniu w cały proces lekarzy wystawiających recepty, czy zlecających określone leki. Podstawowym celem analiz zużycia leków jest zapewnienie racjonalności terapii w określonych populacjach. Z punktu widzenia indywidualnego lekarza i jego pacjentów racjonalna terapia oznacza terapię lekiem o dobrze udokumentowanej i udowodnionej skuteczności, w optymalnej dawce i cenie, a także uzyskanie odpowiedniej informacji nt. terapii. Ogólna ocena racjonalności stosowanych terapii wymaga porównania danych nt. struktury zużycia leków ze wskazaniami do ich użycia. Wykrycie niewłaściwych lub niepotrzebnych terapii (np. poprzez obserwację nieuzasadnionego wzrostu zużycia określonych grup leków) umożliwia planowanie interwencji zmierzających do zwiększenia racjonalności terapii. Same badania nad zużyciem leków niosą ze sobą nie tylko treść opisową, ale dostarczają również istotnych informacji dla dalszych analiz, które mogą pomóc w ustaleniu pewnych zależności, np.:

- pozwalają oszacować liczbę pacjentów narażonych na działanie konkretnych leków w określonym czasie,
- umożliwiają ocenę ilości i struktury leków przyjmowanych w danym okresie i na danym terenie (np. w kraju, regionie, województwie, szpitalu czy konkretnej populacji pacjentów),
- umożliwiają obserwację leków stosowanych alternatywnie w terapii konkretnych wskazań,
- pozwalają ocenić, jaki odsetek terapii stosowanych jest zgodnie z przyjętymi wytycznymi, czy rekomendacjami w terapii konkretnych chorób,
- mogą być punktem wyjścia dla ustalania wyznaczników/parametrów jakościowych do oceny zużycia leków: przykładem takiego parametru może być DU90% (90% zużycie leków - ang. *drug utilization* 90%), czy lista 10 najczęściej stosowanych leków. DU90% jest zestawieniem leków, które stanowią 90% preskrypcji z uwzględnieniem lokalnych czy krajowych wytycznych w tym obszarze,
- mogą stanowić punkt odniesienia dla liczby obserwowanych efektów działań niepożądanych leków i poprawy bezpieczeństwa ich stosowania.

Dane nt. zużycia leków powinny być również przekazywane w formie informacji zwrotnej do lekarzy, którzy je przepisują. Informacje takie powinny umożliwiać lekarzom ocenę własnych praktyk w odniesieniu do przyjętego „złotego standardu" lub w odniesieniu do innych lekarzy z regionu/kraju. Oczywiście określone fluktuacje w tym zakresie bardzo często mają uzasadnienie epidemiologiczne, demograficzne, czy ekonomiczne, ale mogą również być sygnałem o nieracjonalnych decyzjach terapeutycznych i w związku z tym wymagają dodatkowych wyjaśnień. Obserwacja praktyk stosowania leków, odbiegających od przyjętych rekomendacji powinna stać się punktem wyjścia do planowania interwencji edukacyjnych oraz weryfikacji obowiązujących wytycznych. Dotyczy to zarówno nadmiernego, jak i niewystarczającego stosowania konkretnych leków lub grup leków. Bardzo ważna jest również ocena skuteczności podejmowanych interwencji i przewidzenie pewnych niekorzystnych efektów wprowadzanych zmian. Przykładowo, wycofanie konkretnego leku z listy rekomendowanych może spowodować zwiększenie zużycia leku alternatywnego, stąd weryfikacja powinna objąć całą grupę leków i wskazać propozycje alternatywy terapii. Podobnie wycofanie z przyczyn ekonomicznych określonych leków z listy leków refundowanych, może w efekcie spowodować wzrost zamiast ograniczenia kosztów terapii z powodu stosowania terapii droższej. Dlatego wszystkie interwencje muszą być planowane bardzo ostrożnie i bardzo ważna jest szeroka ocena ich skuteczności i konsekwencji epidemiologicznych.

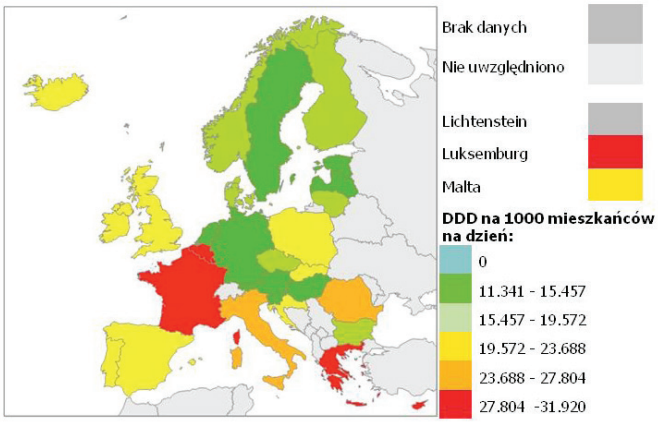
SPOSOBY MONITOROWANIA ZUŻYCIA LEKÓW

W zależności od dostępności danych na temat zużycia leków istnieją różne możliwości ich analizy. Poniżej omówione zostały różne sposoby oceny zużycia leków, oraz parametry, które mogą stanowić narzędzie monitorowania zużycia antybiotyków w zakładach opieki zdrowotnej lub na bardziej ogólnym poziomie (województwa, kraju, kontynentu, czy świata). Wśród najwłaściwszych mierników w analizie zużycia leków najczęściej rekomenduje się analizę liczby DDD na 1000 mieszkańców na dzień, lub, jeśli analiza dotyczy lecznictwa zamkniętego, liczby DDD na 100 osobodni hospitalizacji.

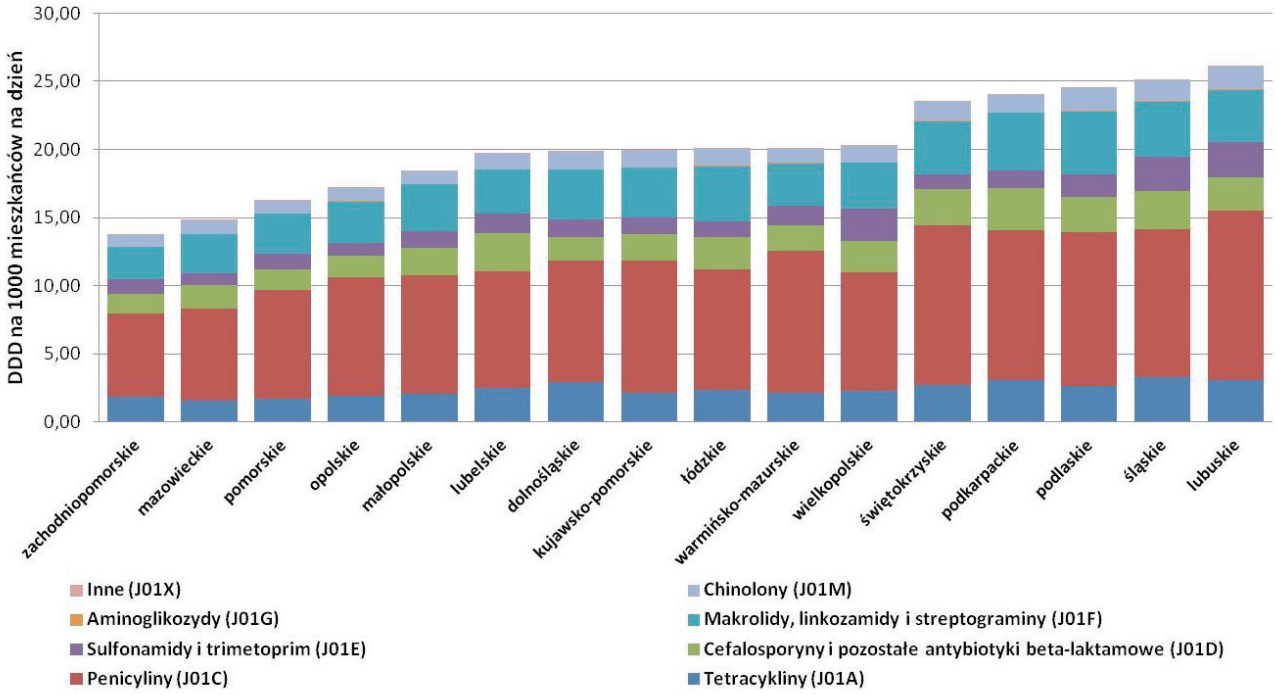
DDD na 1000 mieszkańców na dzień

Sprzedaż albo zlecenia leków wyrażane jako liczba dobowych dawek definiowanych na 1000 mieszkańców na dzień szacuje w przybliżeniu odsetek populacji leczonej w ciągu doby danym lekiem, czy grupą leków. Przykładowo liczba 100 DDD danego leku na 1000 mieszkańców na dzień oznacza, że przeciętnie 1% badanej populacji otrzymuje w ciągu doby wspomniany lek. Wskaźnik ten jest dobrym parametrem opisującym zużycie leków stosowanych przewlekle, kiedy istnieje wysoki poziom korelacji pomiędzy rzeczywistą przeciętną dawką leku a DDD. W takich analizach istotna jest wielkość populacji uwzględniana jako denominator (przelicznik). Najczęściej ogólne zużycie leków szacowane jest w odniesieniu do populacji z uwzględnieniem wszystkich grup wiekowych, jednak w przypadku niektórych leków, które są typowe dla określonych tylko grup wiekowych liczebność uwzględnianej populacji ograniczona jest tylko do tych właśnie grup. Jednocześnie, ponieważ ogólne porównania zużycia leków pomiędzy różnymi państwami mogą być obarczone błędem wynikającym z różnej struktury wieku w poszczególnych krajach, dlatego optymalnie w analizach takich powinno uwzględnia się liczbę mieszkańców z poszczególnych grup wiekowych.

Przykładowe zestawienie wyników analizy zużycia środków przeciwbakteryjnych w przeliczeniu na DDD na 1000 mieszkańców na dzień przedstawia wykres 1 i 2.



Wykres 1. Zużycie środków przeciwbakteryjnych do użytku wewnętrznego w 2012 roku w Europie w podstawowej opiece zdrowotnej (DDD na 1000 mieszkańców na dzień) *Opracowanie własne na podstawie:* https://tessy.ecdc.europa.eu/.



Wykres 2. Zużycie leków przeciwbakteryjnych (J01) z uwzględnieniem grup antybiotyków w poszczególnych województwach w Polsce w 2012**.** *Opracowanie własne na podstawie danych IMS Health.*

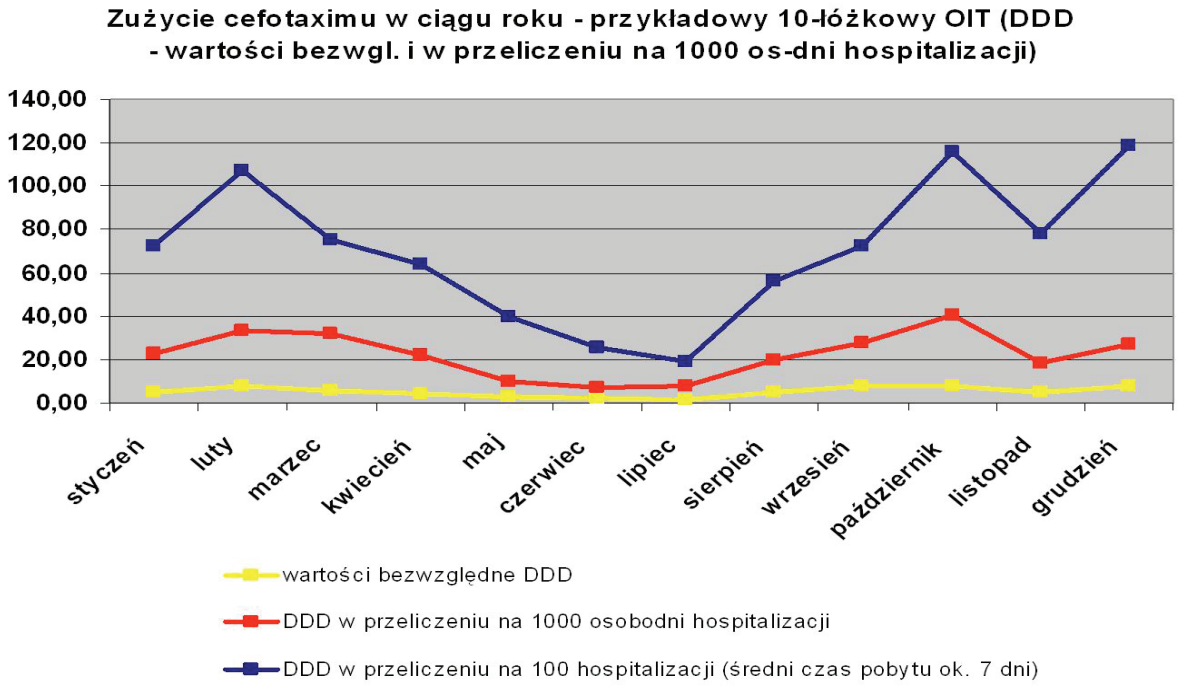
DDD na 100(0) osobodni hospitalizacji

Analiza zużycia leków wg dobowych dawek definiowanych w przeliczeniu na 100 lub 1000 osobodni hospitalizacji znajduje zastosowanie w lecznictwie zamkniętym. Należy zwrócić uwagę, że definicja osobodni hospitalizacji może być różna dla różnych szpitali, ośrodków, czy w różnych krajach, i że powinna ona uwzględniać wskaźnik wykorzystania łóżek w analizowanym okresie. Jednocześnie, w analizach porównawczych bardzo ważne jest, aby stosować jednakową definicję osobodni hospitalizacji dla porównywanych jednostek organizacyjnych/szpitali/ośrodków/krajów. Interpretacja tego wskaźnika pozwala opisać nasilenie, czy „gęstość" terapii danym lekiem w analizowanej populacji pacjentów. Przykładowo wynik 70 dobowych dawek definiowanych cefalosporyn w przeliczeniu na 100 osobodni hospitalizacji w danym okresie oznacza, że około 70% populacji pacjentów otrzymywało cefalosporyny każdego dnia w analizowanym czasie. Wskaźnik ten jest dobrym parametrem do porównywania ze sobą różnych oddziałów, czy szpitali pod względem zużycia leków („znosi" błąd wynikający z różnic w liczbie hospitalizacji czasu pobytu pacjentów w różnych oddziałach/szpitalach). Podobnym parametrem jest DDD w przeliczeniu na 100 hospitalizacji (czyli na 100 pacjentów) – jest to wskaźnik, który łatwiej odnieść do liczby pacjentów, jednak jest mniej doskonały ponieważ nie uwzględnia czasu pobytu pacjentów w szpitalu.

Przykładowe zestawienie zużycia jednego z leków w przeliczeniu na DDD na 1000 osobodni i na 100 hospitalizacji przedstawia wykres 3.

DDD na jednego mieszkańca na rok

Definiowane dawki dobowe danego leku w przeliczeniu na jednego mieszkańca na rok pozwalają ocenić przeciętną liczbę dni terapii danym lekiem, jaką otrzymuje każdy z mieszkańców w ciągu roku. Przykładowo wynik zużycia 5 DDD amoksycyliny na mieszkańca na rok oznacza, że przeciętnie każdy z mieszkańców danego regionu otrzymuje 5-dniową kurację amoksycyliną w ciągu roku. Jeśli znany jest standardowy czas trwania terapii danym lekiem, całkowitą liczbę dobowych dawek definiowanych danego leku można przeliczyć na liczbę kuracji, i dalej na tej podstawie, znając liczebność badanej populacji, można oszacować liczbę kuracji danym lekiem w całej populacji. Wracając, więc do przykładu, jeśli założymy, że przeciętny czas terapii amoksycyliną trwa 5dni, to przeciętnie każdy z mieszkańców otrzymał jedną kurację amoksycyliną w ciągu roku, a jeśli liczebność po-



Wykres 3. Zużycie cefotaksimu w ciągu roku 2009 – przykładowy 10-łóżkowy OIT (DDD wartości bezwzględne, DDD w przeliczeniu na 1000 osobodni hospitalizacji i DDD w przeliczeniu na 100 hospitalizacji) *Opracowanie własne.*

pulacji wynosiła 10 000, to w danej populacji w ciągu roku podano 10 000 kuracji tym lekiem.

Przykładowe zastawienie zużycia leków wyrażone jako DDD na jednego mieszkańca na rok przedstawia wykres 4.

Podsumowanie zalet i wad stosowania DDD jako parametru w pomiarze i analizie zużycia leków przedstawia tabela 3.

Zalety DDD	Wady DDD
1. Nie zależy od ceny leku i wielkości opakowania. 2. Bez względu na rodzaj leku „rozmiar" terapii, jest taki sam, można więc porównywać zużycie różnych leków za pomocą wspólnej jednostki. 3. Kraj/szpitale/oddziały o różnej dystrybucji antybiotyków są oceniane w jednolity sposób. 4. Jednostka pozwala na przejrzyste porównania krajów.	1. Nie zawsze pokrywa się z rzeczywiście **stosowaną** przez lekarzy dawką leku, (intensywna opieka, uszkodzenia nerek, profilaktyka, pediatria) – wtedy zastosowanie może znaleźć PDD. 2. Nie zawsze pokrywa się z rzeczywiście **otrzymywaną** przez pacjenta dawką leku, która zależy m.in. od farmakokinetyki leku, czy zgodności postępowania pacjenta z zaleceniami lekarza (ang. *compliance*).

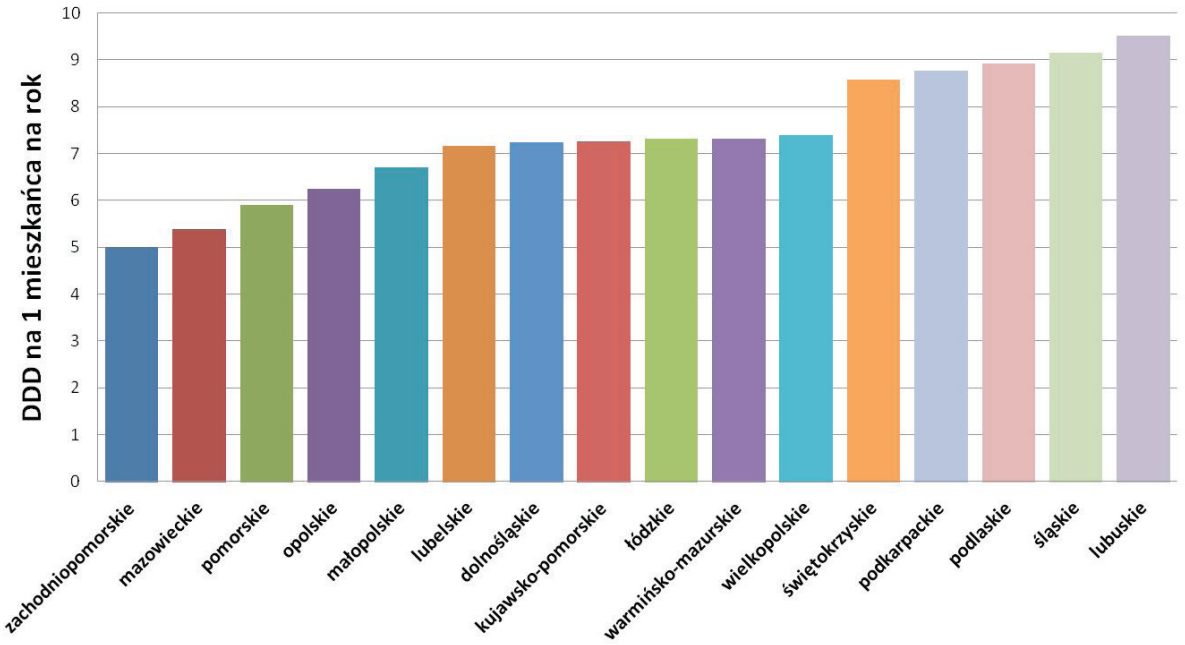
Tabela 3. Zalety i wady stosowania DDD jako parametru w pomiarze i analizie zużycia leków. *Opracowanie własne.*

DOBOWA DAWKA PRZEPISYWANA (PDD)

Ponieważ DDD ustalane są na podstawie danych nt. dawek przepisywanych w lecznictwie otwartym, osobom dorosłym o przeciętnej wadze 70 kg, dlatego ich wielkość niejednokrotnie odbiega od stosowanych w rzeczywistości dawek w lecznictwie zamkniętym, a zwłaszcza w specyficznych populacjach wiekowych np. na oddziałach pediatrycznych. Aby zweryfikować te różnice wprowadzono pojęcie dobowej dawki przepisywanej (PDD, ang. *Prescribed Daily Dose*).

PDD definiowana jest jako średnia dawka leku przepisywana pacjentom i ustalana na podstawie reprezentatywnej próby zleceń danego leku. PDD ustala się na podstawie dostępnych danych szpitalnych lub aptecznych zwierających informacje o rzeczywiście przepisywanych dawkach.

Ponieważ w rzeczywistości w przypadku różnych jednostek chorobowych ten sam lek może być podawany w różnych dawkach, to przy ustalaniu PDD bardzo istotne jest uwzględnienie diagnozy, na podstawie, której przepisywany jest lek, czyli ustalenie związku wielkość dawki – rozpoznanie (wtedy można też przyjąć różne PDD dla tego samego leku, ale różnych rozpoznań). Ma to szczególne znaczenie przy prowadzeniu analiz zużycia leków, które odwołują się do danych nt. zachorowalności. Poza tym interpretacja zestawień zużycia leków, które wykorzystują PDD musi uwzględniać inne dane farmakologiczne i epidemiologicz-

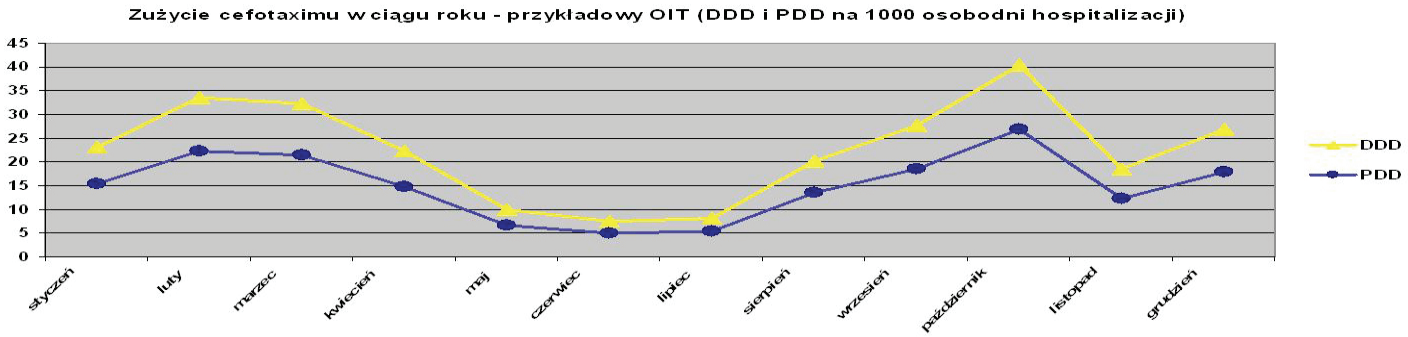


Wykres 4. Zużycie leków przeciwbakteryjnych (J01) w 2012 roku w województwach w Polsce wyrażone jako DDD na 1 mieszkańca na rok. *Opracowanie własne na podstawie danych IMS Health.*

ne, które wpływają na wielkość PDD np. rodzaj terapii (monoterapia/terapia kombinowana), czy cechy analizowanej populacji (wiek, płeć).

Wielkość PDD konkretnych leków zależy nie tylko od rodzaju terapii i leczonej choroby, ale również od różnych zwyczajów/nawyków w przepisywaniu konkretnych leków między regionami czy krajami. Przykładowo, PDD (czyli przeciętna dawka przepisywana w rzeczywistości) leków przeciwdrobnoustrojowych może się różnić w zależności od ciężkości choroby, ale również może się różnić znacząco pomiędzy różnymi krajami. Przykładem takiej sytuacji opisywanym przez Ośrodek Referencyjny Metodologii Statystyki Leków Światowej Organizacji Zdrowia w Oslo są znacznie niższe PDD w krajach azjatyckich w porównaniu do krajów zamieszkiwanych w większości przez ludzi rasy białej. W związku z tym analizy oparte o PDD mogą mieć większe zastosowanie w lokalnych zestawieniach i analizach zużycia leków, niż w przypadku porównań międzynarodowych.

Jednocześnie, PDD (podobnie jak DDD) nie musi być faktycznym odzwierciedleniem dawki leku, którą otrzymuje w rzeczywistości pacjent (przepisanie leku nie oznacza jego przyjęcia przez pacjenta). Oszacowanie dobowych dawek leków, które rzeczywiście przyjmowane są przez pacjenta (ang. *consumed daily dose*) możliwe jest jedynie w ramach specjalnych projektów/badań wykorzystujących np. wywiad z pacjentem.



Wykres 5. Zużycie cefotaksimu w ciągu roku 2009 na przykładowym oddziale intensywnej terapii (DDD i PDD na 1000 osobodni hospitalizacji) *Opracowanie własne.*

Warto zwrócić uwagę, że uwzględnienie PDD w analizie zużycia leków wpływa na bezwzględną wartość zużycia, nie wpływa natomiast na przebieg trendów zużycia w czasie.

PODSUMOWANIE

Ze względu na obserwowane niepokojące trendy w zakresie narastania zjawiska antybiotykooporności i ograniczenia terapii zakażeń konieczne jest rozpowszechnienie i kontrola zasad racjonalnej antybiotykoterapii. Monitorowanie i kontrola stosowania antybiotyków (oraz innych grup leków) jest możliwe przy zastosowaniu metodologii DDD. Narzędzie to pozwala obserwować poziom zużycia leków w czasie (analizy roczne, miesięczne, sezonowe), pomiędzy różnymi krajami, regionami, szpitalami, oddziałami, czy ośrodkami), a także umożliwia szacować pozostałości leków po kuracjach. Analizy zużycia leków wymagają zastosowania odpowiednich „denominatorów", takich jak np. liczba osobodni hospitalizacji, które pozwolą na porównania różnych okresów czy różnych populacji pacjentów. Zapewnienie właściwego użycia antybiotyków wymaga modyfikowania schematów terapeutycznych, chociażby w oparciu o dane nt. pojawiających się lub zmieniających trendów lekooporności drobnoustrojów, czy nowych doniesień odnośnie skuteczności działania określonych leków. Monitorowanie zużycia antybiotyków jest jednym z podstawowych narzędzi takich strategii.

PIŚMIENNICTWO

1. European Centre for Disease Prevention and Control ECDC/ European Medicines Agency: EMEA Joint Technical Report: The bacterial challenge: time to react. Stockholm Sweden: ECDC; 2009. http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/ Publications/0909_TER_The_Bacterial_Challenge_Time_to_React.pdf
2. Bronzwaer S. L. A. M., Cars O., Udo B. i wsp.: A European Study on the Relationship between Antimicrobial Use and Antimicrobial Resistance. Emerging Infectious Diseases 2002, Vol. 3, No. 3, 278-282.
3. Goossens H., Ferech M., Vander Stichele R. i wp.: Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. Lancet 2005, 365 (9459), 579-87.
4. Harbarth S., Samore M. H.: Antimicrobial resistance Determinants and Future Control. Emerging Infectious Diseases 2005, 11 (6), 794-801.
5. Johnson A.: Outpatient consumption of antibiotics is linked to antibiotic resistance in Europe: results from the European surveillance of antimicrobial consumption. Surveillance report. Eurosurveillance Weekly 2005, vol. 10 (8).
6. Engel A., Siderius P.: *The consumption of drugs. Report on a study 1966-1967*. Copenhagen, WHO Regional Office for Europe, 1968 (EURO 3101).
7. Consumption of drugs. Report on a symposium in Oslo 1969. Copenhagen, WHO Regional Office for Europe, 1970 (EURO 3102).
9. Bergman U., et al.: The measurement of drug consumption. Drugs for diabetes in Northern Ireland, Norway and Sweden. European Journal of Clinical Pharmacology, 1975, 8: 83-89.

Biuletyn sfinansowany ze środków będących
w dyspozycji Ministra Zdrowia w ramach programu zdrowotnego pn.:
Narodowy Program Ochrony Antybiotyków na lata 2011-2015

Ministerstwo Zdrowia

Narodowy Program Ochrony Antybiotyków