

Szpitalna Polityka Antybiotykowa

Propozycje dla polskich szpitali

Prof. dr hab. med. Waleria Hryniewicz
Dr n. med. Tomasz Ozorowski




Ministerstwo Zdrowia

Wydawnictwo sfinansowane ze środków będących w dyspozycji Ministra Zdrowia w ramach programu zdrowotnego pn.: „Narodowy Program Ochrony Antybiotyków” Moduł I „Monitorowanie zakażeń szpitalnych oraz inwazyjnych zakażeń bakteryjnych dla celów epidemiologicznych, terapeutycznych i profilaktycznych na lata 2009-2013”

Szpitalna Polityka Antybiotykowa

Propozycja kierowana do szpitali


PODSEKRETARZ STANU
w Ministerstwie Zdrowia
Andrzej Włodarczyk

2011 -11- 09

Copyright © 2011 by:

**Waleria Hryniewicz
Tomasz Ozorowski**

Warszawa 2011

All rights reserved
Wszystkie prawa zastrzeżone

Uwaga!

Autorzy zastrzegają sobie prawo do modyfikacji dokumentu bez uprzedniego powiadomienia.
Najbardziej aktualna wersja publikacji znajduje się na stronie www.antybiotyki.edu.pl

Wydanie pierwsze

Wydawca:

Narodowy Instytut Leków, Warszawa

Wydawnictwo sfinansowane ze środków będących w dyspozycji Ministra Zdrowia w ramach programu zdrowotnego pn.: „Narodowy Program Ochrony Antybiotyków” Moduł I „Monitorowanie zakażeń szpitalnych oraz inwazyjnych zakażeń bakteryjnych dla celów epidemiologicznych, terapeutycznych i profilaktycznych na lata 2009 - 2013”

Projekt okładki:
Magdalena Borek

ISBN 978-83-932196-4-3

Szpitalna Polityka Antybiotykowa

Propozycja kierowana do szpitali

Autorzy:

Waleria Hryniewicz

prof.dr hab.med. Waleria Hryniewicz

Zakład Epidemiologii i Mikrobiologii Klinicznej

Narodowy Instytut Leków

Centralny Ośrodek Badań Jakości w Diagnostyce

Mikrobiologicznej

Tomasz Ozorowski

dr n.med. Tomasz Ozorowski

Zespół ds. kontroli zakażeń szpitalnych:

Szpital Kliniczny Przemienienia Pańskiego UM w Poznaniu

Szpital Kliniczny im. Karola Jonschera UM w Poznaniu

Szpital Wojewódzki w Poznaniu

Cele wdrożenia programu szpitalnej polityki antybiotykowej (SPA)

Celem programu jest prowadzenie właściwej antybiotykoterapii rozumianej jako zlecenie antybiotyków wtedy i tylko wtedy, kiedy jest to korzystne dla pacjenta, dokonywanie wyboru antybiotyku, dawki i czasu leczenia, tak aby uzyskać optymalną skuteczność leczenia, przy minimalnym ryzyku działań niepożądanych, minimalnym wpływie na lekooporność oraz jak najmniejszych kosztach.

Kluczowe dane dla programu szpitalnej polityki antybiotykowej

- W szpitalu o ogólnym profilu (powiatowym, wojewódzkim) zakażenia stwierdza się u 15–20% hospitalizowanych pacjentów: w tym 10–15% to zakażenia pozaszpitalne i 5% to zakażenia szpitalne [1,2,3]
- Wydatki na antybiotyki stanowią 20–30% budżetu przeznaczanego na leki szpitala o ogólnym profilu [4,5,6,7]
- Prawie wszyscy lekarze zlecają antybiotyki w szpitalu
- Około 50% zleceń antybiotyków jest niewłaściwa, a 8–10% hospitalizowanych pacjentów otrzymuje antybiotyki z nieuzasadnionych powodów [3,8,9]
- Zużycie antybiotyków w szpitalach wzrasta, głównie tych o szerokim spektrum działania i w szczególności w ośrodkach akademickich [10]
- Antybiotyki stanowią wyjątkową grupę leków przede wszystkim dlatego, że ich skuteczność zmniejsza się z upływem czasu, co jest związane z narastającym problemem oporności bakterii, w szczególności w środowisku szpitalnym; coraz więcej zakażeń w szpitalu powodują drobnoustroje, dla których nie ma skutecznych opcji terapeutycznych, m.in. *Enterobacteriaceae* wytwarzające karbapenemy, wielooporne szczepy *Pseudomonas aeruginosa* i *Acinetobacter baumannii* oraz niewrażliwe na glikopeptydy gronkowce i enterokoki [11,12,13,14]

Ocena skuteczności programu szpitalnej polityki antybiotykowej

Skuteczność programu SPA ocenia się w następujących punktach docelowych [15]:

- Zwiększenie skuteczności leczenia zakażeń rozumianej jako spadek śmiertelności, skrócenie hospitalizacji i zmniejszenie częstości ponownych hospitalizacji
- Ograniczenie oporności szczepów szpitalnych na antybiotyki
- Zmniejszenie częstości występowania powikłań infekcyjnych hospitalizacji (zakażeń powodowanych przez *Clostridium difficile*)
- Zmniejszenie częstości stosowania antybiotyków
- Zmniejszenie wydatków na leki

1. Wpływ polityki antybiotykowej na skuteczność leczenia pacjentów

Skuteczność kliniczna wdrażania SPA jest oceniana poprzez wpływ na śmiertelność, częstość niepowodzeń terapeutycznych, czas hospitalizacji, działania niepożądane [16].

Większość badań oceniała wpływ wprowadzenia programu polityki antybiotykowej na zmniejszenie zużycia antybiotyków, bez oceny zmian jakości leczenia pacjentów.

W opublikowanych badaniach, w których zmniejszeniu zużycia antybiotyków towarzyszyła analiza wpływu na śmiertelność lub częstość występowania niepowodzeń terapeutycznych, nie stwierdzono niekorzystnych korelacji [17,18,19].

Badania kliniczne, w których oceniano wpływ polityki antybiotykowej na jakość leczenia pacjentów, dotyczyły trzech grup zagadnień:

- Wsparcie lekarzy przez zespół ds. antybiotykoterapii lub konsultacje specjalistów, przeszkolonych w zakresie diagnostyki i terapii zakażeń:
 - Wykazano skrócenie czasu hospitalizacji (5,7 vs 9,0 dnia) oraz spadek śmiertelności w grupie pacjentów z zakażeniami, którzy byli konsultowani przez zespół specjalistów ds. antybiotykoterapii (farmaceuta, mikrobiolog, lekarz chorób zakaźnych), w porównaniu z grupą pacjentów, których leczono bez konsultacji [20]
 - Wykazano zmniejszenie odsetka niepowodzeń terapeutycznych u pacjentów z zakażeniami (28% vs 15%) oraz wzrost odsetka optymalnych kuracji (47% vs 87%), w przypadku gdy lekarzy wspierał zespół ds. antybiotykoterapii składający się z farmaceuty i dwóch lekarzy – lekarza przeszkolonego w zakresie antybiotykoterapii i lekarza chorób zakaźnych; zespół konsultował pacjentów, u których stosowano antybiotyki zastrzeżone (o szerokim spektrum działania)[21]

- W grupie pacjentów z zakażeniami krwi o różnej etiologii [22] lub etiologii *Staphylococcus aureus* [23] wykazano częstszy optymalny wybór terapii, zwiększenie skuteczności terapeutycznej, mniej nawrotów zakażeń, gdy leczenie było wspierane konsultacją specjalisty.
- Wpływ zaleceń
 - Wpływ wdrożenia zaleceń na jakość leczenia pacjentów z zakażeniami w szpitalu był oceniany co najmniej w dwóch badaniach, w których wykazano, że zalecenia dotyczące leczenia pozaszpitalnych zapaleń płuc w warunkach szpitalnych powodują zmniejszenie śmiertelności, skrócenie czasu hospitalizacji, zmniejszenie kosztów [24,25]; nie ma danych dotyczących innych rodzajów zakażeń
- Wpływ wieloczynnikowego programu polityki antybiotykowej
 - Wykazano spadek śmiertelności z 8,3% do 6,6% oraz skrócenie czasu hospitalizacji o 2,4 dnia pacjentów hospitalizowanych z zakażeniami po wprowadzeniu programu opierającego się na działaniu zespołu ds. antybiotykoterapii, prowadzenia konsultacji pacjentów, zastrzeżeniu antybiotyków, których zlecenie wymaga specjalistycznej konsultacji oraz na edukacji personelu [26]

2. Wpływ polityki antybiotykowej na lekooporność

W wielu badaniach wykazano niewątpliwy związek między stosowaniem antybiotyków a lekoopornością drobnoustrojów w szpitalu oraz niewątpliwy niekorzystny wpływ lekooporności na zmniejszenie skuteczności leczenia zakażeń oraz wzrost kosztów hospitalizacji [27,28,29,30,31].

W badaniach ukierunkowanych na ocenę relacji między stosowaniem antybiotyków a występowaniem szczególnych problemów epidemiologicznych wykazano wpływ stosowania antybiotyków na rozprzestrzenianie się lekooporności drobnoustrojów w warunkach szpitalnych, przede wszystkim enterokoków opornych na wankomycynę i *Enterobacteriaceae* produkujących ESBL [32,33,34,35]. Wpływ SPA na rozwój lekooporności został poddany 5-ciu metaanalizom [15,36,37,38,39]. Wykazano, że SPA zmniejsza częstość występowania zakażeń o etiologii *Clostridium difficile*, ma umiarkowany wpływ na rozprzestrzenianie VRE, wyraźniejszy wpływ na ograniczenie rozprzestrzeniania ESBL i nie wpływa na występowanie MRSA. Wszystkie metaanalizy wskazują, że SPA najprawdopodobniej ogranicza problem lekooporności, ale nie pozwalają na wyciągnięcie jednoznacznych wniosków, ponieważ poszczególne badania przeprowadzono na małych grupach pacjentów i zwykle jednocześnie wprowadzano inne istotne interwencje, na przykład zmiany w procedurach zapobiegania zakażeniom.

3. Wpływ polityki antybiotykowej na zmniejszenie wydatków

W trzech metaanalizach, wykazano że wprowadzenie SPA zmniejsza wydatki szpitala na antybiotyki [15,38,39]. Oszczędności wynikają ze zmniejszenia wydatków na leki, skrócenia czasu hospitalizacji i zwiększenia skuteczności klinicznej terapii. Wydatki na antybiotyki, po wdrożeniu programu, zmniejszyły się o 15–50%, a do najskuteczniejszych działań należały: utworzenie listy antybiotyków zastrzeżonych, których zlecenie wymaga konsultacji specjalistycznej oraz terapia sekwencyjna, tj. przechodzenia z leczenia dożylnego na doustne [40,41,42,43,44,45,46]. W większości badań uwzględniano jedynie wpływ programu na zmniejszenie wydatków na antybiotyki, natomiast nie poddawano analizie innych kosztów związanych z leczeniem pacjenta z zakażeniem. Wydatki na antybiotyki stanowią jedynie 1–7% kosztów leczenia pacjenta z zakażeniem i są relatywnie największe w leczeniu szpitalnego zapalenia płuc i stopy cukrzycowej [47]. Z tego powodu obniżanie wydatków na antybiotyki nie powinno wiązać się ze stosowaniem tanich i nieskutecznych leków, gdyż w takiej sytuacji koszty całkowite leczenia mogą wzrastać (np. w związku z wydłużeniem hospitalizacji czy częstszym leczeniem powikłań).

Akty prawne regulujące stosowanie antybiotyków w szpitalu

Ustawa o zapobieganiu oraz zwalczaniu zakażeń i chorób zakaźnych u ludzi z dnia 5 grudnia 2008 roku wymaga od kierowników zakładów opieki zdrowotnej wdrażania następujących działań dotyczących stosowania antybiotyków:

- Artykuł 14 ustęp 1.3.: ograniczenie narastania lekooporności biologicznych czynników chorobotwórczych w wyniku niewłaściwego stosowania profilaktyki i terapii antybiotykowej
- Artykuł 15 ustęp 4: opracowywanie i aktualizacja standardów farmakoprofilaktyki i farmakoterapii zakażeń i chorób zakaźnych w szpitalu.

Rozporządzenie Ministerstwa Zdrowia z dnia 27 maja 2010 roku w sprawie zakresu, sposobu i częstotliwości prowadzenia kontroli wewnętrznej w obszarze realizacji działań zapobiegających szerzeniu się zakażeń i chorób zakaźnych, zobowiązuje kierownika zakładu opieki zdrowotnej do prowadzenia kontroli jednostek, m.in. w zakresie oceny prawidłowości i skuteczności profilaktyki i terapii antybiotykowej.

Do kogo jest skierowany dokument „Szpitalna polityka antybiotykowa”

- Zespół ds. antybiotykoterapii
- Zastępca dyrektora ds. medycznych
- Przewodniczący i członkowie komitetu terapeutycznego
- Przewodniczący i członkowie komitetu ds. kontroli zakażeń szpitalnych
- Przewodniczący i członkowie zespołu ds. kontroli zakażeń szpitalnych
- Farmaceuta szpitalny
- Mikrobiolog szpitalny

Najważniejsze działania dla skutecznego wprowadzenia SPA

Dotychczas został opublikowany jeden dokument, opracowany zgodnie z zasadami EBM (ang. Evidence Based Medicine), określający skuteczność poszczególnych działań w kategoriach zaleceń – wytyczne IDSA (Infectious Diseases Society of America; Amerykańskie Towarzystwo Chorób Zakaźnych) z 2007 roku [48]. W tabeli 1 przedstawiono działania, które według IDSA najskuteczniej wpływają na racjonalizację stosowania antybiotyków w szpitalu.

Tabela 1. Najskuteczniejsze działania racjonalizujące stosowanie antybiotyków w szpitalu według IDSA [48]

Zalecenie	Kategoria	Komentarz
Prowadzenie bieżącego audytu stosowania antybiotyków z podejmowaniem interwencji oraz przesyłaniem informacji zwrotnej	AI	Audyt prowadzony przez członków zespołu ds. antybiotykoterapii wpływa na zmniejszenie częstości stosowania niewłaściwego leczenia
Opracowanie zaleceń uwzględniających krytyczne decyzje	AI	Wytyczne powinny być opracowane zgodnie z zasadami EBM, z uwzględnieniem lokalnych danych mikrobiologicznych
Wdrożenie procedur przechodzenia z terapii dożylnych na doustną	AI	Zmniejsza koszty i czas hospitalizacji Dotyczy leków o dobrej biodostępności, stosowanych po uzyskaniu stabilizacji stanu klinicznego pacjenta
Powołanie zespołu ds. antybiotyków	All	Zespół składa się z kluczowych osób dla polityki antybiotykowej, przygotowanych merytorycznie
Opracowanie szpitalnej listy antybiotyków z wydzieleniem antybiotyków, których zlecenie wymaga autoryzacji	All	Szybko prowadzi do zmniejszenia stosowania antybiotyków i obniżenia wydatków, nie ma dowodów na wpływ na skuteczność leczenia zakażeń i lekooporność
Zawężanie spektrum działania	All	Zawężanie spektrum działania antybiotyku lub przechodzenie z terapii skojarzonej na monoterapię po uzyskaniu wyniku badania mikrobiologicznego wpływa na obniżenie kosztów i niepotrzebną ekspozycję pacjenta na antybiotyki o szerokim spektrum działania
Optymalizacja dawkowania	All	Wdrożenie działań, których celem jest weryfikacja właściwego dawkowania antybiotyku w zależności od rodzaju zakażenia czy jego etiologii
Szkolenie	Alll	Szkolenie personelu lekarskiego wspiera inne działania SPA, uzasadnia wdrożenie programu, wpływa na schematy terapeutyczne

AI: dobre dane – określone postępowanie jest korzystne, dane z ≥ 1 badania z randomizacją

All: dobre dane – określone postępowanie jest korzystne, dane z ≥ 1 prawidłowo przeprowadzonego badania bez randomizacji

Alll: dobre dane – określone postępowanie jest korzystne, dane z badań opisowych, opinii ekspertów, wynikające z doświadczeń klinicznych, raportów grup ekspertów

Zespół ds. antybiotykoterapii

Wdrażanie programu SPA powinno być koordynowane raczej przez zespół niż przez jedną osobę, z następujących powodów:

- Program dotyczy wszystkich jednostek szpitala
- Do jego działania potrzebne jest systematyczne zbieranie informacji z oddziałów szpitalnych, apteki, laboratorium mikrobiologicznego
- W polskich szpitalach brakuje personelu odpowiednio przeszkolonego w zakresie stosowania antybiotyków i metod racjonalizacji ich stosowania.

Powołanie zespołów ds. antybiotykoterapii w szpitalach Unii Europejskiej jest zalecane od 1998 roku, od czasu ustalenia rekomendacji UE dotyczących rozwiązywania problemów z lekoopornością; główne zalecenia [49]:

- Zespół powinien mieć autorytet, wsparty decyzjami administracji szpitala, umożliwiający wpływ na stosowanie antybiotyków przez lekarzy, weryfikację przestrzegania zaleceń, z uwzględnieniem bieżących potrzeb pacjenta.
- Lekarze powinni mieć zawsze możliwość oceny zaleceń zespołu, w tym ich odrzucenia
- Członkowie zespołu powinni być przeszkoleni w zakresie stosowania antybiotyków, tworzenia wytycznych oraz sposobów wdrażania programu

Ponieważ w polskiej służbie zdrowia brakuje kadry medycznej przygotowanej do rozwiązywania problemów antybiotykoterapii oraz nie ma stosownych wzorców, każdy szpital powinien wykorzystać własny, często specyficzny potencjał do utworzenia zespołu. W skład zespołu powinni wchodzić: farmaceuta, mikrobiolog, przewodniczący zespołu ds. kontroli zakażeń szpitalnych oraz lekarze, przedstawiciele oddziałów o największym zużyciu antybiotyków, takich jak Oddział Intensywnej Terapii lub opcjonalnie lekarze przedstawiciele kluczowych dla danego szpitala oddziałów: chirurg, pediatra, internista.

Zadania zespołu ds. antybiotykoterapii [50,51,52]:

- Edukacja własna w zakresie antybiotykoterapii
- Opracowanie szpitalnej listy antybiotyków oraz wskazań do stosowania poszczególnych antybiotyków – propozycja dla komitetu terapeutycznego
- Opracowanie propozycji wytycznych dotyczących diagnostyki i leczenia strategicznych zakażeń w szpitalu: propozycje dla komitetu terapeutycznego lub komitetu ds. kontroli zakażeń szpitalnych
- Opracowanie zasad antybiotykowej profilaktyki okołoperacyjnej
- Bieżąca ocena szpitalnej listy antybiotyków: analiza i opiniowanie wniosków o wprowadzenie nowych antybiotyków do receptariusza
- Konsultacje pacjentów w zakresie właściwego stosowania antybiotyków
- Organizacja i/lub prowadzenie szkoleń dla lekarzy w zakresie racjonalnej antybiotykoterapii
- Monitorowanie stosowania antybiotyków przede wszystkim w zakresie zgodności z opracowanymi zaleceniami i przedstawianie informacji zwrotnej lekarzom

Niektóre zadania zespół powinien wykonywać 1–2 razy w roku lub rzadziej, na przykład opracowanie szpitalnej listy antybiotyków czy sformułowanie zaleceń dotyczących diagnostyki i terapii zakażeń w szpitalu. Inne działania powinny być prowadzone na bieżąco, w tym w szczególności monitorowanie zlecania antybiotyków i identyfikacji sytuacji, w których zlecenia są niewłaściwe oraz prowadzenie konsultacji pacjentów. Aby skutecznie wykonywać te zadania, konieczne jest wdrożenie czterech działań:

- Szybka identyfikacja niewłaściwego zlecenia antybiotyku
- Okresowe prowadzenia monitorowania zleceń antybiotyków na oddziałach
- Ustalenie zakresu i sposobu prowadzenia konsultacji pacjentów leczonych antybiotykami
- Ustalenie zasad przesyłania informacji zwrotnej personelowi lekarskiemu

Kluczowe elementy skutecznego działania zespołu ds. antybiotykoterapii [53,54]:

- Jasne określenie celów działania, zaakceptowane przez administrację szpitala i środowisko lekarskie
 - Samokształcenie członków zespołu w zakresie racjonalnej antybiotykoterapii
 - Podział zadań między członkami zespołu i określenie możliwości czasowych ich realizacji
-

Rola poszczególnych członków zespołu

1. Farmaceuta

Rola farmaceuty w kreowaniu polityki antybiotykowej jest tak ważna, że w niektórych krajach powstała grupa farmaceutów specjalnie kształcona w zakresie stosowania antybiotyków [55,56]. W polskich warunkach rola farmaceuty może dotyczyć następujących zagadnień:

- Konsultacje: w zakresie właściwego dawkowania leków, oceny skutków ubocznych, konieczności monitorowania stężeń antybiotyków; zapotrzebowanie na monitorowanie stężeń wynika z częstości stosowania aminoglikozydów oraz wankomycyny
- Monitorowanie stosowania antybiotyków: może przebiegać dwutorowo: 1) prowadzone retrospektywnie, z okresową oceną rozchodów antybiotyków, 2) prowadzone prospektywnie, gdy antybiotyki są wydawane z apteki dla pacjenta na podstawie formularzy, w tych sytuacjach farmaceuta może weryfikować zgodność zleceń z wdrożonymi rekomendacjami terapeutycznymi oraz monitorowanie prospektywne w czasie wizyt na oddziałach
- Udział w tworzeniu szpitalnej listy antybiotyków i jej weryfikacji
- Udział w tworzeniu administracyjnych regulacji stosowania antybiotyków; zadaniem pracowników apteki jest zapewnienie stałego dostępu do antybiotyków poza godzinami pracy apteki

2. Mikrobiolog

- Ustalenie listy wskazań do wykonywania badań mikrobiologicznych
- Ustalenie listy wiarygodnych materiałów pobieranych w kierunku diagnostyki mikrobiologicznej
- Nadzór nad pobieraniem i przesyłaniem do laboratorium; etap przedlaboratoryjny jest bardzo istotny dla otrzymania wiarygodnego wyniku badania
- Prowadzenie diagnostyki zakażeń z wykorzystaniem informacji na każdym możliwym etapie procedury diagnostycznej i przekazywanie jej lekarzowi prowadzącemu pacjenta
- Wdrożenie procedur różnicujących między kontaminacją i zakażeniem
- Konstrukcja antybiogramu, która ułatwi lekarzowi wybór właściwego antybiotyku
- Ocena trendów lekooporności (monitorowanie): powinna być prowadzona oddzielnie dla każdego oddziału i jedynie w oddziałach, które zlecają wystarczającą liczbę badań do prowadzenia analiz retrospektywnych
- Prowadzenie konsultacji pacjentów w zakresie wyboru optymalnej antybiotykoterapii dla zidentyfikowanego drobnoustroju

3. Rola lekarza/lekarzy w zespole ds. antybiotykoterapii

W krajach, w których systemy racjonalizacji stosowania antybiotyków mają utrwalone tradycje, kluczowa rola spoczywa na lekarzu przeszkolonym w zakresie diagnostyki i terapii zakażeń oraz aspektów organizacyjnych SPA – jest to najczęściej lekarz chorób zakaźnych lub lekarz mikrobiolog. Ponieważ w większości polskich szpitali brakuje lekarzy, których wykształcenie daje podstawy skutecznego wdrażania programu, można wprowadzić współpracę kilku lekarzy: przewodniczącego zespołu ds. kontroli zakażeń szpitalnych oraz lekarzy reprezentujących oddziały o największym zużyciu antybiotyków.

Zadania lekarza/lekarzy pracujących w zespole są następujące:

- Zapoznanie się z wiarygodnymi wytycznymi towarzystw naukowych oraz publikacjami, które mogą stanowić podstawę opracowania zaleceń szpitalnych
- Opracowanie szpitalnych rekomendacji terapeutycznych
- Analiza, czy wdrażany program, w szczególności administracyjne obostrzenia, nie wpływa na pogorszenie opieki nad pacjentem
- Konsultacje pacjentów: dotyczą najczęściej dwóch różnych sytuacji: 1) gdy lekarz prowadzący pacjenta potrzebuje specjalistycznego wsparcia w rozwiązaniu problemów, który jest lub może być związany z zakażeniem, 2) zlecenia antybiotyku zastrzeżonego, gdy konieczna jest weryfikacja i wydanie zgody
- Monitorowanie stosowania antybiotyków

Rekomendacje

Stworzenie rekomendacji dotyczących diagnostyki i terapii zakażeń jest kluczowym elementem SPA. Jest również wymagane Ustawą o zapobieganiu oraz zwalczaniu zakażeń i chorób zakaźnych u ludzi z dnia 5 grudnia 2008. Celem wdrożenia rekomendacji jest [57]:

- Wybieranie najwłaściwszej diagnostyki i terapii i tym samym poprawę jakości opieki nad pacjentem
- Zmniejszenie różnorodności postępowania, co ma znaczenie dla sprawnej organizacji opieki nad pacjentem w szpitalu
- Zmniejszenie wydatków
- Zmniejszenie narastania oporności na antybiotyki
- Edukacja personelu lekarskiego

Ustalenie kluczowych rekomendacji

Rekomendacje opracowane przez szpital dotyczą najczęściej występujących zakażeń, zarówno szpitalnych, jak i pozaszpitalnych, i są zależne od profilu szpitala. W szpitalach ogólnych, powiatowych i wojewódzkich do tych zagadnień należą:

- Zakażenia pozaszpitalne:
 - Zapalenia płuc i zaostrzenie przewlekłej choroby obturacyjnej płuc
 - Zakażenia układu moczowego
 - Zapalenia otrzewnej
 - Zakażenia tkanek miękkich i skóry
- Zakażenia szpitalne:
 - Zapalenia płuc, w tym związane z leczeniem respiratorem
 - Zakażenia układu moczowego związane z cewnikiem
 - Zakażenia związane z linią naczyniową centralną
 - Zakażenia miejsca operowanego
 - Zakażenia *Clostridium difficile*
 - Zakażenia wczesne i późne u noworodków
- Profilaktyka antybiotykowa:
 - Profilaktyka okołooperacyjna
 - Profilaktyka zakażenia *Streptococcus agalactiae* u noworodków
 - Profilaktyczne stosowanie antybiotyków w przedwczesnym odejściu wód płodowych

Przygotowanie i sposób opracowania rekomendacji

Lekarze zwykle stosują schematy terapeutyczne zakażeń, które od lat zostały ugruntowane przez starszych kolegów w danym ośrodku, szpitalu, czy na oddziale. W warunkach polskich wpływ zwyczajów jest bardziej widoczny z powodu niewielkiej liczby publikacji dotyczących antybiotyków oraz braku wytycznych towarzystw naukowych. Z danych Narodowego Programu Ochrony Antybiotyków wynika, że większość zakażeń, niezależnie od ich rodzaju czy etiologii, w warunkach szpitalnych jest leczona amoksycyliną z klawulanianem i/lub cefuroksymem [3].

Przygotowanie zaleceń szpitalnych może się odbywać według następującego schematu:

1. Utworzenie listy najważniejszych zakażeń, dla których należy opracować zalecenia

2. Przegląd dostępnych wytycznych opracowanych zgodnie z zasadami EBM:

- EBM (ang. Evidence Based Medicine) jest to postępowanie kliniczne i sposób nauczania, które łączą podstawy patofizjologiczne chorób, preferencje pacjenta i doświadczenie osoby udzielającej świadczenia z danymi naukowymi pochodzącymi z aktualnych badań klinicznych [58]
- Standard w ujęciu medycznym oznacza sposób postępowania czy proces diagnostyczno-terapeutyczny, który lekarz powinien zastosować w przypadku opieki nad danym pacjentem w określonych okolicznościach, a jego niezastosowanie może być traktowane jako zaniedbanie, natomiast rekomendacje są systematycznie opracowywanymi propozycjami postępowania, które wspierają lekarza w wyborze optymalnego postępowania w procesie opieki nad pacjentem [59]; towarzystwa naukowe i szpitale powinny opracowywać rekomendacje dotyczące terapii, a nie standardy
- Dostępne rekomendacje cechuje różna jakość, i należy się spodziewać korzyści jedynie z rekomendacji prawidłowo opracowanych pod względem metodologicznym
- Metodologia opracowywania wytycznych została opisana przez międzynarodowy zespół ekspertów jako tzw. system GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) i jest coraz częściej stosowana przez towarzystwa naukowe i organizacje [60,61,62]

- W Polsce dostępne są nieliczne rekomendacje towarzystw naukowych lub organizacji, niewłaściwie opisywane jako standardy i najczęściej opracowane według metodologii nazwanej GOBST (Good Old Boys Sat Around a Table) [63]
- Kryteria rozpoznawania rekomendacji opracowanych według EBM, tzn. według właściwej metodologii, są następujące [64]:
 - jasno określony zakres zagadnień i cel: populacja pacjentów, dla której są przeznaczone rekomendacje, jasno sformułowane pytania, na które rekomendacje odpowiadają
 - określona grupa ekspertów pracujących nad rekomendacjami, reprezentujących wszystkie specjalności właściwe dla przedmiotu rekomendacji oraz określona grupa odbiorców rekomendacji
 - przeprowadzenie przeglądów badań klinicznych dotyczących poszczególnych pytań/rekomendacji oraz określenie wiarygodności dostępnych danych naukowych
 - kategoryzacja sformułowanych zaleceń
 - zewnętrzne konsultacje ekspertów
 - określenie korzyści, skutków ubocznych, potencjalnych zagrożeń
 - przejrzystość zaleceń: są jednoznaczne, a ich znaczenie nie budzi wątpliwości, są łatwe do odszukania
 - zastosowanie rekomendacji: opisane są przeszkody dla wdrożenia rekomendacji i sposoby ich pokonywania oraz sposoby monitorowania ich przestrzegania; przedstawione zostały analizy ekonomiczne wdrożenia rekomendacji
 - zawarta zostaje informacja o konflikcie interesów autorów rekomendacji

3. Adaptacja rekomendacji do lokalnego stosowania [65,66,67]

- Celem jest dostosowanie rekomendacji międzynarodowych lub krajowych do stosowania w szpitalu z uwzględnieniem lokalnych możliwości, identyfikacji przeszkód do ich wdrożenia oraz przez zaangażowanie do współpracy wszystkich użytkowników rekomendacji
- Proces adaptacji obejmuje następujące zagadnienia:
 - ustalenie zakresu zagadnień, które rekomendacje powinny poruszać w dwóch zakresach: 1) zakres minimalny: wybór antybiotyku w danym zakażeniu z uwzględnieniem dawkowania i czasu leczenia, 2) zakres optymalny: rekomendacje dotyczą najważniejszych decyzji, które podejmuje lekarz w procesie diagnostyczno-terapeutycznym pacjenta, tzw. krytycznych ścieżek (ang. *critical pathway*) [68]; w odniesieniu do zapalenia płuc krytyczne decyzje obejmują: wskazania do hospitalizacji, wybór metod diagnostycznych, wybór antybiotyku, przejście z terapii dożylną na doustną, badania kontrolne i kryteria wypisania ze szpitala [69]
 - ocena przeszkód oraz konieczność zmian organizacyjnych potrzebnych do wprowadzenia rekomendacji
 - uwzględnienie specyfiki rekomendacji dotyczących terapii zakażeń szpitalnych, głównie analiza szpitalnej flory bakteryjnej w wybranych jednostkach szpitala: analiza flory bakteryjnej powinna być prowadzona dla zakażeń szpitalnych, oddzielenie dla każdej jednostki szpitalnej i oddzielenie według rodzaju zakażenia
 - opracowanie propozycji rekomendacji
 - weryfikacja propozycji przez kluczowych użytkowników, tj. ordynatorów oddziałów, komitet terapeutyczny, komitet ds. kontroli zakażeń szpitalnych
 - wdrażanie rekomendacji
 -

4. Działania zwiększające efektywne wdrożenie rekomendacji

- Wdrożenie rekomendacji w szpitalu poprzez ich zwykłe rozesłanie do lekarzy nie prowadzi do pożądanego efektu i zmiany przyzwyczajeń
- Rekomendacje powinny być przekazane w formie uwzględniającej preferencje użytkownika (pisemnej lub elektronicznej)
- Skuteczne wdrażanie rekomendacji jest działaniem wieloczynnikowym [70,71,72]:
 - forma rekomendacji: powinny być zwięzłe i zrozumiałe dla odbiorcy
 - zaangażowanie odbiorcy: odbiorca powinien brać udział w końcowym przygotowaniu rekomendacji, tj. co najmniej mieć możliwość konsultacji propozycji rekomendacji
 - edukacja: szkolenie lekarzy powinno wspierać wdrażanie rekomendacji; szkolenie przez rozsyłanie materiałów edukacyjnych jest mało skuteczne; do bardziej efektywnych metod należy interaktywne spotkanie w małej grupie adresatów rekomendacji (np. spotkanie z zespołem lekarskim danego oddziału) po uprzednim uzgodnieniu stanowisk z ordynatorem oddziału i uzyskaniu jego akceptacji dla rekomendacji
 - prowadzenie audytu i informacja zwrotna: przestrzeganie rekomendacji podlega monitorowaniu – szczegółowo opisane poniżej

5. Główne przyczyny nieskutecznego wdrażania rekomendacji

- Przestrzeganie szpitalnych rekomendacji dotyczących leczenia zakażeń wynosi 40–60% [73,74], a do stosowania profilaktyki okołoperacyjnej ok. 35%. [75,76]
- Do najważniejszych przyczyn nieprzestrzegania rekomendacji należą [77,78,79]:
 - brak świadomości istnienia rekomendacji
 - nieznanostwo rekomendacji
 - brak akceptacji: lekarze mogą się nie zgadzać z treścią rekomendacji lub ich nie akceptować w ogólności jako metody wspierania właściwego leczenia
 - brak doświadczenia w stosowaniu metod diagnostyczno-terapeutycznych zaproponowanych w rekomendacjach
 - inercja związana z dotychczasową praktyką: brak motywacji do zmiany w związku z przekonaniem, że dotychczasowe postępowanie prowadziło do dobrych efektów
 - brak przekonania, że rekomendacje przyniosą korzystne efekty dla zdrowia pacjenta
 - obiektywne uwarunkowania: problemy organizacyjne w stosowaniu rekomendacji
 - preferencje pacjenta utrudniające zastosowanie zaleceń
 -

6. Słabe strony rekomendacji [57,59]

- Rekomendacje, które nie są oparte na zasadach EBM, co dotyczy większości polskich rekomendacji, mogą nie prowadzić do poprawy jakości opieki nad pacjentem lub w skrajnych przypadkach prowadzić do zagrożeń dla zdrowia pacjentów
- Zbyt sztywne rekomendacje mogą nie pozostawiać wystarczającej swobody w podejmowaniu wyborów terapeutycznych i diagnostycznych w zależności od indywidualnej sytuacji pacjenta
- Rekomendacje nie mogą być stosowane we wszystkich sytuacjach klinicznych i często nie uwzględniają chorób towarzyszących i wcześniejszej terapii pacjentów
- Niektóre pozycje rekomendacji nie mają silnego wsparcia w wynikach badań

7. Strony internetowe publikujące rekomendacje zgodne z zasadami EBM:

- www.idsociety.org
- www.sign.ac.uk
- www.antybiotyki.edu.pl
- www.nice.org.uk
- www.guidelines.org

Receptariusz szpitalny, szpitalna lista antybiotyków

Szpitalna lista antybiotyków stanowi część receptariusza szpitalnego. Receptariusz szpitalny jest to zbiór zasad, który stanowi podstawę stosowania leków w szpitalu [80].

1. Receptariusz szpitalny obejmuje [81]:

- Szpitalną listę leków
- Informacje o lekach obejmującą podstawowy zakres ich stosowania oraz opcjonalnie: dawkowanie, uboczne działania niepożądane, najważniejsze interakcje z innymi lekami
- Zasady wprowadzania i wycofywania leku ze szpitalnej listy leków, oparte na danych naukowych określających skuteczność i wskazania do stosowania, bezpieczeństwo, farmakokinetykę oraz koszt
- Zasady stosowania leków nieujętych na szpitalnej liście leków
- Zasady zastrzegania stosowania niektórych leków
- Zasady monitorowania przestrzegania wskazań do stosowania leków

2. Cele utworzenia receptariusza szpitalnego [82]:

- Racjonalne stosowanie leków: polega na wyborze optymalnego leku do leczenia poszczególnych chorób na podstawie analizy dowodów naukowych potwierdzających jego skuteczności, skutki uboczne, preferencji pacjenta, kosztów

- Zmniejszenie kosztów leczenia: uzyskiwane poprzez zmniejszenie liczby leków stosowanych w szpitalu, usuwanie leków identycznych lub bardzo zbliżonych we wskazaniach i charakterystyce, umożliwienie przeprowadzenia korzystniejszych przetargów, ograniczenie nadużywania leków, usuwanie leków nieskutecznych
- Edukacja: utworzenie receptariusza szpitalnego wynika z przeglądu wyników badań klinicznych, analizy rekomendacji towarzystw naukowych opracowanych zgodnie z zasadami EBM i podnosi poziom wiedzy osób opracowujących receptariusz; lekarzom, którzy posługują się receptariuszem, ułatwia uzyskanie wiedzy o lekach najczęściej stosowanych w szpitalu.

3. Szpitalna lista antybiotyków

Opracowanie szpitalnej listy antybiotyków obejmującej wskazania do ich stosowania jest jednym z najskuteczniejszych narzędzi racjonalizacji stosowania tej grupy leków [46].

Utworzenie szpitalnej listy antybiotyków opiera się na następujących przesłankach [83,84] :

- Lista antybiotyków powinna zawierać antybiotyki potrzebne w leczeniu pacjentów w szpitalu i wynika z analizy występujących zakażeń w szpitalu oraz opracowanych rekomendacji terapeutycznych
- Ocena włączenia antybiotyku do receptariusza odbywa się na podstawie: 1) spektrum działania, 2) właściwości farmakokinetycznych i farmakodynamicznych, 3) badań klinicznych wskazujących na skuteczność w proponowanym wskazaniu, 4) działań niepożądanych, 5) wskazań do zastosowania proponowanych w wytycznych towarzystw naukowych opracowanych zgodnie z zasadami EBM, 6) ustalenia kosztów, 7) potencjale generowania oporności
- Lista antybiotyków powinna być prosta i nie zawierać antybiotyków, które powielają się we wskazaniach
- Wprowadzenie antybiotyku do receptariusza szpitalnego poprzedza dyskusja na forum komitetu terapeutycznego i przedstawienie opinii zespołu ds. antybiotykoterapii
- Formularz wprowadzenia antybiotyku do receptariusza powinien zawierać następujące informacje, które umożliwią innym członkom komitetu terapeutycznego merytoryczną ocenę wniosku:
 - wnioskodawca
 - nazwa międzynarodowa antybiotyku i producent
 - proponowane wskazania
 - wskazania rekomendacji towarzystw naukowych proponujących stosowanie antybiotyku – opracowanych zgodnie z zasadami EBM
 - zestawienie publikacji zgodnych z zasadami EBM (badania z randomizacją, z podwójnie ślełą próbą), których wyniki uzasadniają wprowadzenie leku w danym wskazaniu
 - proponowane dawkowanie
 - szacowana liczba zastosowań w ciągu roku
 - dotychczas stosowane antybiotyki w danym wskazaniu i ocena porównawcza z nowym lekiem
 - główne działania niepożądane
 - konflikt interesów wnioskodawcy
- na szpitalnej liście antybiotyków oprócz nazwy antybiotyku znajduje się informacja o wskazaniach do jego zastosowania i dawkowaniu

Administracyjne metody kontroli stosowania antybiotyków

1. Zastrzeżenie i autoryzacja stosowania antybiotyków

Utworzenie listy antybiotyków zastrzeżonych, których zlecenie wymaga akceptacji wyznaczonych osób w szpitalu jest jednym z najskuteczniejszych narzędzi wpływających na zmniejszenie zużycia antybiotyków [85,86,87].

Wszystkie antybiotyki można podzielić na trzy kategorie [88]:

- Antybiotyki niezastrzeżone, które mogą być zlecane przez każdego lekarza
- Antybiotyki zastrzeżone, które mogą być zlecone tylko po spełnieniu pewnych warunków, najczęściej po autoryzacji przez konsultanta
- Antybiotyki kontrolowane, które mogą być stosowane tylko w wyznaczonych sytuacjach klinicznych lub na wyznaczonych oddziałach szpitalnych

2. Sposoby zastrzegania antybiotyków [89]

- Antybiotyki zastrzeżone do stosowania w określonych sytuacjach: oznacza to wydzielenie antybiotyków, które są dostępne tyl-

ko na wyznaczonych oddziałach, np. niektóre o szerszym spektrum działania dostępne są bez restrykcji na oddziale intensywnej terapii bądź do leczenia wybranych zakażeń, np. doksycyklina głównie lub wyłącznie w stanach zapalnych medycyny mniejszej

- Antybiotyki zastrzeżone do telefonicznej konsultacji przez wyznaczone osoby, np. przez członków zespołu ds. antybiotykoterapii, wymagana jest zgoda ustna, możliwy jest okres przejściowy ok. 24 godz., w czasie którego antybiotyk może być wydany do czasu uzyskania akceptacji
- Antybiotyki zastrzeżone: możliwość podania gdy brak dostępu do konsultanta ale nie dłużej niż przez 24 godz., do czasu przeprowadzenia konsultacji przy chorym

Antybiotyki, których zastosowanie jest zastrzegane, to najczęściej antybiotyki o bardzo szerokim spektrum działania i bardzo drogie (np. karbapenemy), leki bardzo drogie (np. leki przeciwgrzybicze), antybiotyki o znacznej toksyczności (np. aminoglikozydy) oraz leki, których skuteczność w leczeniu wielu zakażeń jest zbyt mała, np. doksycykliny w leczeniu zakażeń na oddziale wewnętrznym czy chirurgii ogólnej.

Mimo wykazania znacznej skuteczności w zmniejszeniu zużycia antybiotyków, zastrzeganie niektórych leków może prowadzić do niekorzystnych zmian:

- Utworzenie grupy antybiotyków niezastrzeżonych może prowadzić do ich znacznego nadużywania, również w zakażeniach, w których nie powinny być stosowane, i związanych z tym niekorzystnych zjawisk, takich jak zmniejszenie skuteczności leczenia czy pojawienie się lekooporności
- Może prowadzić do wytworzenia klimatu ograniczenia swobody w wyborze właściwej terapii przez lekarzy i być źródłem konfliktów między osobami weryfikującymi zlecenia a personelem lekarskim; z tego powodu restrykcje powinny być wsparte programem edukacyjnym uzasadniającym wprowadzenie tych działań [90,91]
- Ze względu na brak specjalistów w zakresie antybiotykoterapii, autoryzacja antybiotyków może mieć jedynie charakter przeszkód administracyjnych a nie merytorycznej weryfikacji zleceń
- Zastrzeganie zlecenia antybiotyków do uzyskania jedynie telefonicznej autoryzacji jest obciążone nieprecyzyjnym przekazem informacji i podejmowaniem niewłaściwych decyzji aż w 40% sytuacji [92,93]
- Konieczne jest wsparcie restrykcji ważnymi decyzjami organizacyjnymi, które określają dostęp do antybiotyków w czasie, gdy osoba prowadząca weryfikację jest niedostępna, a antybiotyki zastrzeżone dostępne są przez cały czas, dotyczy to w szczególności godzin nocnych i dni wolnych od pracy
- W niektórych badaniach wykazano, że zastrzeżenie antybiotyków prowadzi do opóźnienia ich podania, również w ciężkich zakażeniach, w związku z tym konieczna jest weryfikacja, czy wprowadzenie systemu zastrzeżeń nie prowadzi do opóźnienia zastosowania antybiotyków wymagających autoryzacji [85,94]

3. Formularze zlecenia antybiotyków

Formularze zlecenia antybiotyków mogą wykorzystywać dwa mechanizmy służące do racjonalizacji stosowania tej grupy leków [95]:

- Automatyczne zakończenie zlecenia
- Uzasadnienie zlecenia antybiotyku, które musi sformułować lekarz prowadzący pacjenta

Formularzy używa się w krajach o dużym doświadczeniu w prowadzeniu SPA, w tym w 40% szpitali w USA, 36% w Belgii oraz 97% w Holandii. [96,97,98]. Skuteczność formularzy IDSA (Amerykańskie Towarzystwo Chorób Zakaźnych) określa kategorią BII, tzn. umiarkowane wskazanie do wdrożenia wynikające z badań bez randomizacji [46]. Lekarz powinien na formularzu podać powód zlecenia antybiotyku w 3 grupach przyczyn: profilaktyka, leczenie empiryczne, leczenie celowane [99]

Formularz może być stosowany w następującym celu:

- Automatycznego zakończenia zlecenia: celem tego działania jest ograniczenie zbyt długiego stosowania profilaktyki okołoperacyjnej i nieskutecznej antybiotykoterapii; w przypadku zlecenia antybiotyku do profilaktyki okołoperacyjnej antybiotyk jest wydawany na okres nie dłuższy niż 24 godz., natomiast do terapii empirycznej na okres do 72 godz.
- Przypomnienia lekarzowi o konieczności dokonania oceny skuteczności leczenia, przeglądu wyników badań mikrobiologicznych oraz oceny możliwości przejścia na leczenie doustne
- Jako skuteczne narzędzie, wpływające na przestrzeganie zaleceń profilaktyki okołoperacyjnej [99,100]
- Weryfikacji właściwego dawkowania antybiotyków [101]
- Poprawy przestrzegania wskazań do stosowania antybiotyków: na przykładzie analizy zlecenia wankomycyny uzyskano zmienny wpływ formularzy na jakość zlecenia tego antybiotyku [102,103]
- Przypominania lekarzowi o istnieniu rekomendacji

Dostępność formularza zlecenia antybiotyków nie jest kluczowa dla programu SPA, jednakże może stanowić administracyjne narzędzie stosowane w celu monitorowania działania programu. Wprowadzenie formularzy wymaga zaangażowania pracy apteki szpitalnej, bieżącej oceny i weryfikacji formularza i zgłaszania stwierdzonych nieprawidłowości.

Rola monitorowania w SPA

1. Monitorowanie retrospektywne zużycia antybiotyków

Zalecana przez WHO analiza zużycia antybiotyków w szpitalu polega na obliczeniu DDD (ang. Defined Daily Doses – zdefiniowane dawki dobowe) na 100 osobodni [104]. DDD definiuje się jako średnią podtrzymującą terapeutyczną dawkę dobową stosowaną w jego głównym wskazaniu u osób dorosłych. Parametr DDD na 100 osobodni jest najczęściej używany do porównań zużycia antybiotyków w szpitalach, na oddziałach o zbliżonym profilu pacjentów oraz do oceny zmian zużycia w czasie w danym ośrodku. W szpitalach europejskich zużycie antybiotyków wynosi średnio 49 DDD/100 osobodni [105], natomiast w badaniu Narodowego Programu Ochrony Antybiotyków przeprowadzonym na próbie 14 polskich szpitali II stopnia referencyjności wyniosło 46 DDD/100 osobodni (35–56 DDD), a na oddziałach intensywnej terapii 136 DDD/100 osobodni [3].

Mierzenie zużycia antybiotyków w DDD/100 osobodni stanowi najprostszy pomiar, ale wymagający ostrożnej interpretacji. Ponieważ najczęściej dawki określające DDD są niższe niż dawki stosowane w rzeczywistości (PDD – ang. Prescribed Daily Dose), to parametr ten zawyża zużycie antybiotyków w stosunku do PDD czy rzeczywistej liczby dni stosowania antybiotyków nawet o 30%–50% [106,107,108,109]. Również z ostrożnością należy stosować DDD/100 osobodni do oceny trendów zmian zużycia antybiotyków w tym samym ośrodku, gdyż jest ona zależna od czasu hospitalizacji. Przy sprawniejszej organizacji opieki nad pacjentem i skróceniu czasu hospitalizacji wartość DDD/100 osobodni wzrasta, w związku z czym należy dodatkowo dokonać porównań w liczbie DDD przy zastosowaniu liczby hospitalizacji jako denominatora [108]. Słabą stroną podawania zużycia w DDD jest brak punktu odniesienia, tj. określonej wartości optymalnej dla danego szpitala czy oddziału oraz brak dowodów korelacji między tak wyrażanym zużyciem antybiotyków a tempem narastania lekooporności bakterii [110,111].

2. Monitorowanie bieżące stosowania antybiotyków, informacja zwrotna i interwencja

Prowadzenie prospektywnego monitorowania stosowania antybiotyków z bezpośrednią reakcją i informacją zwrotną dla zleciodawcy antybiotyku stanowi jeden z najważniejszych elementów SPA, bardzo skuteczny w zmniejszaniu kosztów, ograniczeniu nadużywania antybiotyków i wyborze właściwego leczenia [46].

Ważną stroną bieżącego monitorowania i przesyłania informacji zwrotnej jest nierestrykcyjny charakter i oparcie się w dużej mierze na negocjacjach i edukacji.

Monitorowanie nie dotyczy tylko antybiotyków zastrzeżonych, ale może obejmować wszystkie lub wybrane kuracje antybiotykowe.

Badania, które wskazują na skuteczność monitorowania prospektywnego dla racjonalizacji stosowania antybiotyków:

- W 600-lóżkowym szpitalu akademickim na podstawie danych z apteki identyfikowano pacjentów, którzy otrzymywali jeden z 10 wybranych antybiotyków o szerokim spektrum działania; zespół składający się z lekarza i farmaceuty przeglądał dokumentację chorego; sugestie dotyczące modyfikacji leczenia dokonano u 62 ze 141 leczonych pacjentów, sugestie polegały na pisemnej adnotacji i najczęściej dotyczyły: zmiany na leczenie doustne (31%), zmiany antybiotyku lub sposobu dawkowania (42%), zakończenia podawania antybiotyku (10%), monitorowania stężeń antybiotyku lub czynności nerek i wątroby (18%); konsultacje zostały zaakceptowane w 85% przypadków, każda konsultacja była wspierana merytorycznym uzasadnieniem [19].
- W szpitalu miejskim, w wyniku wzrostu zakażeń *Clostridium difficile* i *Enterobacteriaceae* produkujących ESBL, poddano bieżącemu monitorowaniu zlecenia wszystkich cefalosporyn III generacji, aztreonamu, imipenemu i dożylnych fluorochinolonów; częstość podejmowanych interwencji wyniosła 6,5/1000 osobodni; interwencje polegały na pisemnej konsultacji i rozmowie z lekarzem zlecającym; najczęściej propozycje zmian dotyczyły: 1) zakończenia podawania antybiotyku, jeżeli po 2–3 dobach badania diagnostyczne nie wskazywały na obecność zakażenia (z wyjątkiem pacjentów z głębokim niedoborem odporności), 2) zawężenia spektrum działania antybiotyku, 3) przejścia na leczenie doustne; poziom akceptacji zaleceń wyniósł 85% [112]
- W 700-lóżkowym szpitalu akademickim poddano ocenie stosowanie dwóch antybiotyków ceftazydymu oraz lewofloksacyny; ustalono wskazania do ich stosowania, zastosowano prospektywną identyfikację zlecenia tych antybiotyków poza

wskazaniami, przeprowadzono spotkania edukacyjne dla lekarzy, którzy tych zleceń dokonywali, na spotkaniach dokonywano analizy przypadków, przedstawiano wyniki badań oraz analizę lokalnej lekooporności, które uzasadniały właściwe stosowanie obu antybiotyków [113]

- Metaanaliza Cochrane wykazała, że prowadzenie audytu z przekazywaniem zwrotnej informacji może być skuteczne w poprawie antybiotykoterapii, zwłaszcza jeżeli wyjściowy poziom przestrzegania wytycznych był niewysoki oraz gdy audyt był prowadzony bardziej intensywnie [114].

Skuteczne prowadzenie audytu z przesyłaniem informacji zwrotnej opiera się na następujących zasadach:

- Prowadzenie audytu z informacją zwrotną powinno weryfikować zgodność stosowanej praktyki klinicznej z przyjętymi wcześniej i zaakceptowanymi wytycznymi
- Określenie problemów podlegających audytowi, co wynika z analizy zużycia antybiotyków i skupia się na najważniejszych zidentyfikowanych rozbieżnościach między stosowanymi praktykami a przyjętymi w szpitalu rekomendacjami
- Może dotyczyć tylko jednego antybiotyku, np. w szpitalu, w którym stosowanie amoksyliny z klawulanianem jest bardzo powszechne, audyt polega na wyszukaniu zleceń tego antybiotyku i porównaniu z zaakceptowanymi wskazaniami do jego stosowania
- Może dotyczyć tylko jednego zakażenia, np. postępowania w pozaszpitalnych zapaleniach płuc
- Może dotyczyć tylko wybranego oddziału
- Zespół ds. antybiotykoterapii wprowadza narzędzia do skutecznej, bieżącej identyfikacji zjawiska podlegającego monitorowaniu, np. karty zamawiania antybiotyku
- Zostaje określony sposób przekazywania informacji zwrotnej lekarzom stosującym praktyki odbiegające od wprowadzonych rekomendacji; informacje zwrotne powinny mieć charakter edukacyjny a nie restrykcyjny

Monitorowanie lekooporności i wpływ na SPA

Celem monitorowania lekooporności przez laboratorium mikrobiologiczne jest [115]:

- Identyfikacja niebezpiecznych mechanizmów oporności
- Ocena trendów lekooporności w celu skuteczniejszego zapobiegania lekooporności
- Wspomaganie w doborze empirycznej antybiotykoterapii, głównie zakażeń szpitalnych

Wspomaganie w doborze empirycznej antybiotykoterapii za pomocą analiz retrospektywnych etiologii zakażeń może przynosić korzystne efekty, jeżeli analizy prowadzone są według zasad tzw. tworzenia kumulatywnych antybiogramów [116,117]:

- Powinny być opracowywane raz do roku
- Wyniki powinny być przekazywane zespołowi ds. kontroli zakażeń szpitalnych i zespołowi ds. antybiotykoterapii
- Analiza obejmuje każdy oddział z osobna
- Wykluczane są izolaty duplikujące się; do analizy włączany jest tylko pierwszy izolat danego gatunku od pacjenta – niezależnie od miejsca, z którego został pobrany
- Do analizy nie włącza się szczepów z badań mikrobiologicznych pobieranych w celach monitorowania a nie diagnostyki zakażenia

Analiza prowadzona jest osobno dla każdego miejsca anatomicznego (tj. krew, mocz, rany itd.). Nie należy łączyć izolatów od dzieci i od dorosłych.

Jeżeli liczba szczepów poddana analizie będzie zbyt mała, to przedział ufności może być bardzo duży a wnioski trudne do wyciągnięcia, np. gdy w jednej grupie jest 50 drobnoustrojów, to zmiany w lekooporności o 20% mogą nie być istotne.

Raport dotyczy tylko odsetka szczepów wrażliwych bez uwzględnienia średnio wrażliwych.

Zbiorcze antybiogramy określające lekowrażliwość drobnoustrojów w całym szpitalu mogą być prowadzone jedynie dla izolatów pochodzących z zakażeń pozaszpitalnych, gdyż dla zakażeń szpitalnych zbyt istotne są różnice między oddziałami [118,119,120].

Z reguły prowadzenie analizy dla każdego oddziału z osobna prowadzi do tego, że ocena lekowrażliwości odbywa się na zbyt małej liczbie izolatów i nie pozwala na wyciągnięcie statystycznie istotnych wniosków; w tych sytuacjach taka analiza nie powinna być prowadzona, a raportowane są jedynie bardzo wyraźne, nagłe i niespodziewane zmiany w lekooporności. Można dokonywać analizy w dłuższym okresie niż jeden rok. Można także dokonać analizy zbiorczej dla szpitali podobnego profilu leżących w niedalekiej od siebie odległości.

Dodatkowo przy wspieraniu decyzji o zastosowaniu empirycznej antybiotyku wynikami analiz retrospektywnych należy wziąć pod uwagę fakt, że inne istotne zmienne mogą powodować nietrafność takiej decyzji, a do nich należą głównie czas hospitalizacji i wcześniejsza antybiotykoterapia [121].

Rola edukacji we wdrażaniu SPA

Szkolenia personelu medycznego są niezbędnym elementem wprowadzania SPA i powinny być prowadzone w kilku ujęciach:

- Szkolenie personelu lekarskiego w momencie wdrażania programu szpitalnej polityki antybiotykowej poświęcone uzasadnieniu programu oraz przedstawieniu jego kluczowych elementów; szkolenia mają najczęściej charakter pasywny, mniej interaktywny i są przez to mniej skuteczne, jednakże powinny zostać przeprowadzone przynajmniej dla osób o dużym autorytecie w szpitalu i opiniotwórczych, tj. komitetu terapeutycznego, komitetu ds. kontroli zakażeń szpitalnych, ordynatorów oddziałów
- Do bardziej skutecznych metod należy interaktywne spotkanie w małej grupie adresatów rekomendacji, np. spotkanie z zespołem lekarskim danego oddziału, po uprzednim uzgodnieniu stanowisk z ordynatorem oddziału i uzyskaniem jego akceptacji dla rekomendacji
- Szkolenia wynikające ze stwierdzenia konieczności wprowadzenia zmian na podstawie wyników monitorowania stosowania antybiotyków; są prowadzone bardziej wybiórczo i opierają się na następujących założeniach [122,123,124]:
 - identyfikacja obszaru lub decyzji lekarskich wymagających zmiany postępowania
 - ustaleniu celu szkolenia, tj. zmiana postępowania na zaproponowane w rekomendacjach
 - określenie wiarygodności zaproponowanych zmian: wiarygodne badania, rekomendacje towarzystw naukowych, zaproszenie uznanych autorytetów
 - identyfikacja kluczowych (do czego?) lekarzy do prowadzenia szkoleń
 - akceptacja lub wsparcie lokalnych liderów
 - dwustronna (obustronna?) komunikacja: wymiana poglądów i wysłuchanie stanowiska i argumentów drugiej strony
 - przypominanie i wzmacnianie efektu

Do najskuteczniejszych metod edukacyjnych należą bezpośrednie spotkania osoby szkolącej z lekarzem, poświęcone wąskiej grupie zagadnień, które były niedawno lub są aktualnie uznane za błędy [122]. Gdy lekarz zleca antybiotyk, który nie stanowi optymalnego wyboru, odbywa się spotkanie, przedstawiane są rozwiązania alternatywne oraz uzasadnienie konieczności zmian, jednakże ostateczna decyzja należy do lekarza zlecającego.

Szkolenia prowadzone przy udziale firm farmaceutycznych: prezentacje firm farmaceutycznych powinny być wspierane opinią zespołu ds. antybiotykoterapii dotyczącą miejsca w terapii szpitalnej przedstawianego leku.

Konsultacje

1. Powody prowadzenia konsultacji

W zorganizowanym systemie SPA konsultacje mogą dotyczyć trzech sytuacji:

- konsultacja wymuszona zleceniem antybiotyku zastrzeżonego
- konsultacja na prośbę lekarza prowadzącego
- pojawienia się pacjenta z alarmującym obrazem klinicznym lub wynikiem badania mikrobiologicznego

Bardzo nieliczne publikacje opisują przyczyny najczęstszych konsultacji prowadzonych przez specjalistę ds. diagnostyki i terapii zakażeń w szpitalu (lekarz mikrobiolog lub lekarz chorób zakaźnych); w najobszerniejszych publikacjach na 14000 konsultacji 58% dotyczyło terapii, 13% diagnostyki, 24% obu powodów, 4% profilaktyki [125].

2. Sposób prowadzenia konsultacji

Konsultacje mogą być prowadzone przy łóżku chorego, w formie bezpośredniej rozmowy z lekarzem prowadzącym lub rozmowy telefonicznej, mogą być prowadzone jako formalna lub nieformalna konsultacja [125]. Warto zaznaczyć, że konsultacje telefoniczne mogą prowadzić do podejmowania decyzji na podstawie niewłaściwych przesłanek i powinny być ograniczone do sytuacji bardzo klarownych [92,93].

Najważniejsze aspekty skutecznej konsultacji [126]:

- Identyfikacja problemu czy pytania stawianego przez osobę proszącą o konsultację
- Zebranie danych z wywiadu, badania przedmiotowego, badań dodatkowych
- Analiza danych
- Ustalenie diagnoz różnicujących: ustalenie najbardziej prawdopodobnej diagnozy
- Opracowanie zaleceń: zalecenia powinny być formułowane pisemnie i wyjaśnione ustnie

- Przedstawienie planu awaryjnego: co należy robić, gdy pacjent nie zareaguje pozytywnie na przedstawione zalecenia
- Stała komunikacja i śledzenie losów pacjenta oraz wspólne podsumowanie z lekarzem prowadzącym

Podatność na konsultacje specjalisty ds. antybiotyków wynosi 80–95% dla zaleceń terapeutycznych i 60–70% dla zaleceń diagnostycznych [127,128,129].

Terapia sekwencyjna

Terapia sekwencyjna oznacza zamianę leku dożylnego na doustny po uzyskaniu stabilizacji stanu klinicznego pacjenta. Korzyści, które mogą płynąć z zastosowania doustnego antybiotyku, to zmniejszenie wydatków na leki, skrócenie czasu hospitalizacji, zmniejszenie ryzyka powikłania terapii dożylną, zmniejszenie nakładu pracy [130,131]. Zamianę na formę doustną antybiotyku można rozważyć po 48 godz. podawania antybiotyku parenteralnego, jeśli się uwzględni:

- Uzyskanie poprawy klinicznej i stabilizacji stanu ogólnego pacjenta
- Brak chorób wpływających na upośledzenie wchłaniania: wymioty, silna biegunka, niektóre zabiegi w obrębie przewodu pokarmowego, niedrożność
- Wykluczenie zakażenia, które wymaga przedłużonego leczenia dożylnego
- Dostępność doustnej formy antybiotyku o zbliżonym spektrum działania, którego skuteczność w leczeniu danego zakażenia i wystarczająca biodostępność została udowodniona w prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badaniach klinicznych

Zakażenia, w których przechodzenie na formę doustną antybiotyku przynosi najlepsze efekty:

1. Pozaszpitalne zapalenie płuc

Skuteczność terapii sekwencyjnej w pozaszpitalnym zapaleniu płuc, kiedy wymagana jest hospitalizacja, wykazana została zarówno u dorosłych, jak i u dzieci. U dorosłych wymagających hospitalizacji z powodu zapalenia płuc zamiana na formę doustną antybiotyku następowała najczęściej w 3 dniu leczenia, po uzyskaniu poprawy klinicznej [132,133,134,135]. U dzieci wymagających hospitalizacji z powodu zapalenia płuc wykazano skuteczność leczenia doustną postacią amoksycyliny od początku terapii, z badań wykluczono dzieci z bardzo ciężką postacią zakażenia [136,137,138].

2. Zakażenia układu moczowego

W metaanalizie Cochrane oceniającej skuteczność doustnych i dożylnych antybiotyków w ciężkich zakażeniach układu moczowego stwierdzono, że nie ma badań wskazujących na przewagę formy dożylną, dlatego w terapii można stosować postacie doustne antybiotyków, głównie ciprofloksacyny, cefalosporyn III generacji (najlepiej cefixim, ale w Polsce brak rejestracji), natomiast skuteczność doustnej norfloksacyny była wyraźnie mniejsza [139].

3. Zakażenia kości i protez stawowych

W niektórych przypadkach tych zakażeń pacjent może być leczony doustnie po przedłużonej terapii dożylną; dotyczy sytuacji, gdy zakażenie jest powodowane przez *Enterobacteriaceae* wrażliwe na ciprofloksacynę, metacylinooporne gronkowce koagulazoujemne wrażliwe na ciprofloksacynę i rifampicynę oraz gronkowce złociste metacylinowrażliwe leczone przy wysokimi dawkami cefaleksyny [140,141,142,143,144,145,146,147,148]. Należy zaznaczyć, że badania były prowadzone na małych grupach pacjentów, w których wykazano lepsze wyniki, gdy terapię dożylną prowadzono co najmniej przez 2 tygodnie.

4. Pozaszpitalne zapalenia otrzewnej

W kilku badaniach wykazano porównywalną skuteczność antybiotyku w postaci dożylną i w terapii sekwencyjnej, jeśli chory może przyjmować antybiotyk doustnie. W powikłanych zakażeniach jamy brzusznej wykazano porównywalną skuteczność imipenemu oraz ceftriaksonu z metronidazolem z terapią sekwencyjną przy zastosowaniu metronidazolu i ciprofloksacyny z zamianą na formę doustną od momentu, gdy pacjent mógł przyjmować pokarmy; ciprofloksacyna była stosowana w dawce 2 x 500 mg [149,150]. Ponieważ leczenie zapalenia otrzewnej trwa krótko, tj. 5–7 dni, to zamiana na leczenie doustne ma mniejsze znaczenie.

5. Gorączka neutropeniczna

Wykazano skuteczność formy doustnej antybiotyków w leczeniu zakażeń u pacjentów z gorączką neutropeniczną niskiego ryzyka, tj. hemodynamicznie stabilnych, bez niewydolności narządowej, bez zapalenia płuc, bez zakażeń odcewnikowych, bez ciężkich zakażeń w obrębie tkanek miękkich, z wykluczeniem ostrej białaczki [151]. Antybiotyki stosowane doustnie to ciprofloksacyna w dawce 30 mg/kg/d w 3 dawkach podzielonych (maks. 750 mg 3 x dz.) w skojarzeniu z amoksycyliną z klawulanianem w dawce 625 mg 3 x dz. [152,153,154].

6. Leczenie zakażeń grzybiczych

Flukonazol w postaci doustnej, ze względu na bardzo dobrą biodostępność oraz wyniki badań klinicznych, może być stosowany w leczeniu ciężkich zakażeń grzybiczych, powodowanych przez szczepy *Candida* sp. wrażliwe na ten lek, dotyczy również: kandydemii, *endophtalmitis*, zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych [155]. Biodostępność flukonazolu jest również bardzo duża u pacjentów leczonych w Oddziale Intensywnej Terapii, gdy flukonazol podawany jest przez sondę [156].

Worikonazol może być stosowany jako kontynuacja leczenia dożylnego w inwazyjnej aspergilozie płucnej, jednakże nie jest jasne, czy w tej sytuacji powinno się badać stężenia leku w surowicy [157].

7. Zakażenia, w których należy stosować przedłużoną antybiotykoterapię dożylną lub leczenie odbywa się tylko z zastosowaniem formy dożylnej:

- ropnie wątroby
- bakteriemia, w szczególności spowodowana przez *S. aureus*, *Enterococcus faecalis*
- ciężkie zakażenie tkanek miękkich przebiegające z martwicą
- gorączka neutropeniczna wysokiego ryzyka
- zapalenie mózgu i zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych: jedynym lekiem doustnym o udowodnionej skuteczności w tych zakażeniach jest flukonazol
- zapalenie wsierdzia
- zapalenie śródpiersia
- zakażenie protez i innych ciał obcych
- zakażenie szczepami *Pseudomonas aeruginosa* opornymi na ciprofloksacynę

Leki stosowane w terapii sekwencyjnej, dla których można uwzględnić terapię sekwencyjną: klindamycyna, metronidazol, kotrimoksazol, flukonazol, worikonazol, linezolid, ciprofloksacyna, lewofloksacyna, doksycyklina [158].

Biodostępność antybiotyków przedstawia tabela 2 [159].

Tabela 2. Biodostępność antybiotyków [159]

Biodostępność	Antybiotyki
>90% W dawkowaniu doustnym osiągane są podobne stężenia we krwi i tkankach jak przy dawkowaniu dożylnym.	Amoksycylina, cefaleksyna, cefprozil, cefadroksyl, klindamycyna, chinolony, kotrimoksazol, trimetoprim, doksycklina, metronidazol, linezolid, flukonazol, worikonazol, rifampicyna
60–90% W dawkowaniu doustnym stężenia we krwi i tkankach są mniejsze niż przy dawkowaniu dożylnym, ale nadal efektywne	Większość antybiotyków beta-laktamowych, w tym cefuroksym, cefaklor, cef-tibuten, cefixim, makrolidy, posakonazol, itrakonazol (roztwór), walacyklowir, famcyklowir, walgancyklowir

Według niektórych badań u ok. 40% pacjentów otrzymujących antybiotykoterapię dożylną można zastosować leczenie doustne, a do najczęstszych powodów, dla których nie dochodziło do jego zastosowania, należały: utrzymywanie się gorączki, brak odpowiednika doustnego, brak możliwości uzyskania wysokich stężeń w miejscu zakażenia, upośledzenie wchłaniania [160,161].

Internet jako wsparcie we wdrażaniu SPA

Tabela 3. Strony internetowe użyteczne we wdrażaniu szpitalnej polityki antybiotykowej [162]

Adres	Opis strony
www.cdc.gov	Strona Centers for Diseases Control – zawiera zasady zapobiegania lekooporności (12 Steps to Prevent Antimicrobial Resistance among Hospitalized Adults) oraz rekomendacje dotyczące profilaktyki zakażeń szpitalnych
www.asid.net.au	Strona z Australii i Nowej Zelandii – zawiera wiele praktycznych informacji dotyczących stosowania antybiotyków oraz użytecznych linków
www.abs-international.eu	Strona projektu UE – włączająca kilka krajów wspólnoty, zawiera materiały dotyczące wdrażania SPA
www.swab.nl	Strona holenderska – zawiera rekomendacje dotyczące postępowania w zakażeniach
www.idsociety.org	Strona IDSA – zawiera bardzo ważne rekomendacje dotyczące postępowania w zakażeniach
www.hopkinsmedicine.org/AMP	Strona Uniwersytetu John Hopkins – zawiera rekomendacje dotyczące postępowania w zakażeniach oraz omówienie wskazań do stosowania i dawkowanie antybiotyków
www.scotland.gov.uk	Zawiera rekomendacje dotyczące diagnostyki i terapii zakażeń

Piśmiennictwo

1. Dixon R.: Effect of infections on hospital Care, *Ann Inter Med* 1978; 89; Pt 2 suppl: 749-53.
2. Emmerson A., Enstone J., Kelsey M.: The second national prevalence survey of infection in hospitals: methodology, *J Hosp Infect* 1995;30:7-29.
3. Raport Narodowego Programu Ochrony Antybiotyków, Warszawa 2011; www.antybiotyki.edu.pl
4. John J., Fishman N.: Programmatic role of the infectious diseases physician in controlling antimicrobial costs in the hospital, *Clin Infect Dis* 1997; 24:471–85.
5. Hoffman J., Shah N., Vermeluen L., i wsp.: Projecting future drug expenditures, *Am J Health Syst Pharm* 2008 ; 65: 234-53.
6. Ozorowski T. Golusinski P.: Analiza ekonomiczna szpitalnej polityki antybiotykowej – rola administracyjnych form kontroli na przykładzie Szpitala Wojewódzkiego w Poznaniu. *Przewodnik Menedżera w Służbie Zdrowia*. 2001; 3;35-40.
7. Ozorowski T., Jankowiak-Gracz H.: Szpitalna polityka antybiotykowa – opis systemu na przykładzie Szpitala Klinicznego AM w Poznaniu, *Farmacja Polska* 2002; 58: 1035-40.
8. House of Lords Select Committee on Science, Technology. *Resistance to antibiotics and other antimicrobial agents. Session 1997-98. 7th Re- port*. London: The Stationary Office, 1998
9. Rosdahl V.: The Copenhagen Recommendations. Report from the Invitational EU Conference on The Microbial Threat. Ministry of Health, Ministry of Food, Agriculture and Fisheries, Denmark. 2002:1-52 <http://www.sum.dk/>.
10. Pakyz M., MacDougall C., Oinonen M., i wsp.: Trends in antibacterial use in US academic health centers 2002 to 2006, *Arch Intern Med* 2008;168 :2254-60.
11. McDonald L.: Trends in antimicrobial resistance in health care associated pathogens and effect on treatment, *Clin Infect Dis* 2006;42 suppl: S65-71.
12. Schwaber M., Carmeli Y.: Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: a potential threat, *JAMA* 2008;300:2911-3.
13. Boucher H. Talbot G., Bradley J., i wsp.: Bad Bugs, No Drugs: No ESKAPE! An Update from the Infectious Diseases Society of America, *Clin Infect Dis* 2009;48:1-12.
14. Lautenbach E., Polk R.: Resistant gram negative bacilli: a neglected healthcare crisis, *Am J Health Syst Pharm* 2007;64: suppl: S3-21.
15. Davey P, Brown E., Fenelon L., i wsp.: Cochrane Database of Systemic Review : Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. 2005, Issue 4. Art.No.: CD003543 pub 2.
16. Von Gunten V., Reymond J., Beney J.: Clinical and economic outcomes of pharmaceutical services related to antibiotic use: a literature review, *Pharm World Sci* 2007; 29:146–63.
17. Lemmen S., Becker G., Frank U., i wsp.: Influence of an infectious disease consulting service on quality and costs of antibiotic prescriptions in a university hospital, *Scan J Infec Dis* 2001;33:219-21.
18. Peto Z., Benko R., Matuz M., i wsp. : Results of a local antibiotic management program on antibiotic use in a tertiary intensive care unit in Hungary, *Infection* 2008;36:560-4.
19. Fraser G., Stoqstdill P, Dickens J., i wsp.: Antibiotic optimization: an evaluation of patient safety and economic outcomes, *Arch Intern Med* 1997;157:1689-94.
20. Gums J., Yancey R., Hamilton C., i wsp.: A randomized, prospective study measuring outcomes after antibiotic therapy intervention by a multidisciplinary consult team, *Pharmacotherapy* 1999; 19:1369–77.
21. Gross R., Morgan A., Kinky D., i wsp.: Impact of a hospital-based antimicrobial management program on clinical and economic outcomes, *Clin Infect Dis* 2001;33:289-95.
22. Byl B., Clevenbergh P., Jacobs F., i wsp.: Impact of infectious diseases specialists and microbiological data on the appropriateness of antimicrobial therapy for bacteremia, *Clin Infect Dis* 1999;29:60-6.

23. Vofler V., Sanders L., Sexton D., i wsp.: Outcome of *Staphylococcus aureus* bacteremia according to compliance with recommendations of infectious diseases specialists: experience with 244 Patients, *Clin Infect Dis* 1998;27:478-86.
24. Dean N., Silver M., Bateman K., i wsp.: Decreased mortality after implementation of a treatment guideline for community-acquired pneumonia, *Am J Med* 2001;110:451-7.
25. Al-Eidan F., McElnay J., Scott M., i wsp.: Use of a treatment protocol in the management of community acquired lower respiratory tract, *J Antimicrob Chemother* 2000;45:387-94.
26. Gentry C., Greenfield R., Slater N., i wsp.: Outcomes of an antimicrobial control program in a teaching hospital, *Am J Health Syst Pharm* 2000;57:268-74.
27. Tacconelli E.: Antimicrobial use: risk driver of multidrug resistant microorganisms in healthcare settings, *Curr Op Infect Dis* 2009;22:352-8.
28. Maragakis L., Perencevich E., Cosgrove S.: Clinical and economic burden of antimicrobial resistance, *Expert Rev Anti Infect Ther* 2008; 6:751-63.
29. Cosgrove S. Carmeli Y.: The impact of antimicrobial resistance on health and economic outcomes, *Clin Infect Dis* 2003; 36: 1433-7.
30. Cosgrove S.: The relationship between antimicrobial resistance and patient outcomes: mortality, length of hospital stay, and health care costs. *Clin Infect Dis* 2006; 42 suppl 2:S82-9.
31. Roberts R., Hota B., Ahmad I., i wsp.: Hospital and societal costs of antimicrobial-resistant infections in a Chicago teaching hospital: implications for antibiotic stewardship, *Clin Infect Dis* 2009; 49:1175-84.
32. Gold H., Moellering R.: Antimicrobial-drug resistance, *N Engl J Med* 1996, 335: 1445-53.
33. Livermore D., Yuan M.: Antibiotic resistance and production of extended spectrum B-lactamases amongs *Klebsiella* spp. from intensive care units in Europe, *J Antimicrob Chemother* 1996, 38: 409-24.
34. de Bruin M., Riley L.: Does vancomycin prescribing intervention affect vancomycin resistant enterococcus infection and colonization in hospitals? A systematic review, *BMC Infect Dis* 2007;10:7-24.
35. MacAdam H., Zaoutis T., Gasink L., i wsp.: Investigation the association between antibiotic use and antibiotic resistance: impact of different methods of categorizing prior antibiotic use, *Int J Antimicrob Agents* 2006;28:325-32.
36. Davey P., Brown E., Fenelon L., i wsp.: Systemic review of antimicrobial drug prescribing in hospitals, *Emerg Infect Dis* 2006;12:211-6.
37. Patel S., Larson E., Kubin C., i wsp.: A review of antimicrobial control strategies in hospitalized and ambulatory pediatric populations, *Pediatr Infect Dis J* 2007;26: 531-7.
38. Patel D., Lawson W., Guglielmo B.: Antimicrobial stewardship programs: interventions and associated outcomes, *Expert Rev Anti Infect Ther* 2008;6:209-22.
39. Owens R, Fraser G., Stoqsdill P., i wsp.: Antimicrobial stewardship programs as a means to optimize antimicrobial use., *Pharmacotherapy* 2004;24:7-11.
40. Scheetz M., Bolonk M., Postelnick M., i wsp.: Cost-effectiveness analysis of an antimicrobial stewardship team on bloodstream infections: a probabilistic analysis, *J Antimicrob Chemother* 2009; 63:4, 816-25.
41. Lewis J.: Financial Impact of a Multidisciplinary Antimicrobial Management Service (AMS) in a University Teaching Hospital (2002) Chicago, IL: IDSA.
42. Rüttimann S., Keck B., Hartmeier C., i wsp.: Long-term antibiotic cost savings from a comprehensive intervention program in a medical department of a university-affiliated teaching hospital, *Clin Infect Dis* 2004; 38: 348-56.
43. Bantar M., Sartori B., Vesco E., i wsp.: A hospital-wide intervention program to optimize the quality of antibiotic use: impact on prescribing practice, antibiotic consumption, cost savings, and bacterial resistance, *Clin Infect Dis* 2003; 37: 180-6.
44. Martin C., Ofotokun I., Rapp R., i wsp.: Results of an antimicrobial control program at a university hospital, *Am J Health Syst Pharm* 2005;62:732-8.

45. Bassetti M., Biagio A., Rebesco B., i wsp. : The effect of formulary restriction in the use of antibiotics in an Italian hospitals, *Eur J Clin Pharmacol* 2001;57:529-34.
46. Ruttiman S., Keck B., Hartmeier C., i wsp.: Long-term antibiotic cost savings from a comprehensive intervention program in a medical department of a university-affiliated teaching Hospital, *Clin Infect Dis* 2004;38:348-56.
47. Paladino J.: Economics of antibiotic use policies, *Pharmacotherapy* 2004;24 (12Pt2): 232S-238S.
48. Dellit T., Owens R., McGowan J., i wsp.: IDSA guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship, *Clin Infect Dis* 2007;44:159-77.
49. Report from the Invitational EU Conference on The Microbial Threat, Copenhagen, Denmark 9 - 10 September 1998
50. Guold I.: *Antibiotic policies: theory and practice*. Kluwer Academic/Plenum Publisher 2010
51. Knox K., Lawson W., Dean B., i wsp.: Multidisciplinary antimicrobial management and the role of the infectious diseases pharmacist: UK perspective, *J Hosp Infect* 2003;53: 85-90.
52. Arnold F., McDonald L., Newman D., i wsp.: Improving antimicrobial use: longitudinal assessment of an antimicrobial team including a clinical pharmacist, *J Manag Care Pharm* 2004;10:152-8.
53. Burke J., Ahkee S., Ritter G., i wsp.: Development of an interdisciplinary antimicrobial team: elements of success, *Hosp Pharm* 1996;31:361-6.
54. Struelens M.: Multidisciplinary antimicrobial management teams: the way forward to control antimicrobial resistance in hospitals, *Curr Op Infect Dis* 2003;16:305-7.
55. Jamieson C.: Specialist antimicrobial pharmacists, *J Infect Prev* 2010 ; 11 :120-3.
56. Hand K. : Antibiotic pharmacists in ascendancy, *J Antimicrob Chemother* 2007; 60 suppl1:i73-i76.
57. Brown M.: Guidelines for antibiotic usage in hospitals, *J Antimicrob Chemother* 2002;49:587-92.
58. Ellrodt G., Cook D., Lee J., i wsp.: Evidence based diseases management, *JAMA* 1997; 278:1687-92.
59. Woolf S., Grol R., Hutchinson A., i wsp.: Clinical guidelines: potential benefits, limitations, and harms of clinical guidelines, *BMJ* 1999;318:527-30.
60. Atkins D., Best D., Briss P., i wsp.: GRADE Working Group. *Grading quality of evidence and strength of recommendations*, *BMJ* 2004;328:1490.
61. Atkins D., Best D., Briss P., i wsp.: Systems for grading the quality of evidence and the strength of recommendations I: critical appraisal of existing approaches. The GRADE Working Group, *BMC Health Serv Res* 2004;4:38.
62. Guyatt J., Oxman A., Vist G., i wsp.: Rating quality of evidence and strength of recommendations GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations, *BMJ* 2008;336:924-6.
63. Miller J., Petrie J.: Development of practice guidelines, *Lancet* 2000; 355, 82-3.
64. The AGREE Collaboration. Development and validation of an international appraisal instrument for assessing the quality of clinical practice guidelines: the AGREE project. *Qual*
65. Manual for guideline adaptation. www.adapte.org
66. Fervers B., Burgers J., Haugh M., i wsp.: Adaptation of clinical guidelines: literature review and proposition for a framework and procedure, *Intern J Qual Health Care* 2006;18:167-76.
67. Harrison M., Legare F., Graham I., i wsp.: Adapting clinical practice guidelines to local context and assessing barriers to their use, *CMAJ* 2010;182: E78-E84.
68. Pearson S., Goulart-Fisher D., Lee T.: Critical pathways as a strategy for improving care. Problems and potential, *Ann Intern Med* 1995;123:941-8.
69. Marrie T., Lau C, Wheeler S., i wsp. : A controlled trial of a critical pathway for treatment of community acquired pneumonia, *JAMA* 2000;283: 749-55.

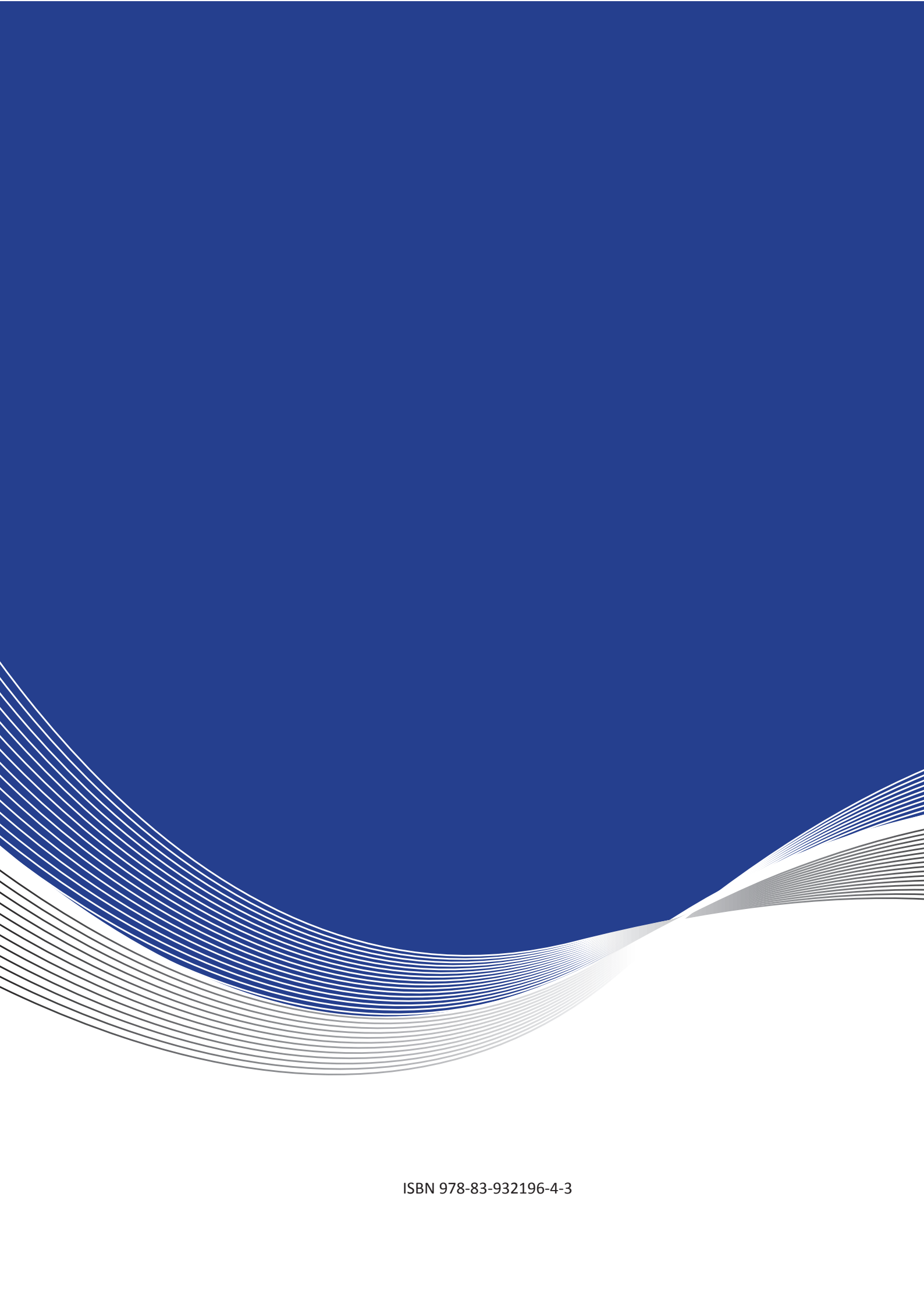
70. Smith M.: Evidence for the effectiveness of techniques to change physician behavior, *Chest* 2000;118:8-17.
71. Francke A., Smit M., de Veer A., i wsp.: Factors influencing the implementation of clinical guidelines for health care professionals: a systematic meta-review, *BMC Med Inform* 2008;8;38.
72. Grol L., Grimshaw J.: From best evidence to best practice: effective implementation of change in patients' care, *Lancet* 2003; 362:1225-30.
73. Halm E., Atlas S., Borowsky L., i wsp. : Understanding physician adherence with a pneumonia practice guideline, *Arch Intern med* 2000;160: 98-104.
74. Van de Beek D., de Gans J., Spanjaard J., i wsp.: Antibiotic guidelines and antibiotic use in adult bacterial meningitis in The Netherlands, *J Antimicrob Chemother* 2002;49:661-6.
75. Milani K., Heriteau F., Astagneau P.: Non-compliance with recommendations for the practice of antibiotic prophylaxis and risk of surgical site infection: results of a multilevel analysis from the INCISO Surveillance Network, *J Antimicrob Chemother* 2009;64:1307-15.
76. Tourmousoglou C., Yiannakopoulou E., Kalapothaki V., i wsp.: Adherence to guidelines for antibiotic prophylaxis in general surgery: a critical appraisal, *J Antimicrob Chemother* 2008;61:214-8.
77. Cabana M., Rand C., Powe N., i wsp.: Why don't physicians follow clinical practice guidelines, *JAMA* 1999;281:1458-65.
78. Baiardini I., Braido F., Bonini M., i wsp.: Why do doctors and patients not follow guidelines, *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009;9:228-33.
79. Mehta N.: The doctors challenge: how can we follow guidelines better ? *Clev Clin J Med* 2004;71:81-2
80. Sławiński J.: Receptariusz szpitalny. *Vademecum Farmakoekonomiki*, Warszawa 1998
81. Best Practices for hospital and health system pharmacy. American Society of Health System Pharmacists. Edition 2008-2009
82. Winfield A. Richards R.: *Pharmaceutical practice* Churchill Livingstone 3-th ed 2004
83. Crowe H., Quintillani R.: Antibiotic formulary selection, *Med Clin North Am* 1995;79:463-76.
84. Drug and therapeutics committees – a practical guide WHO 2003. (apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js4882e/)
85. White J., Atmar R., Wilson J., i wsp.: Effects of requiring prior authorization for selected antimicrobials: expenditures, susceptibilities, and clinical outcomes, *Clin Infect Dis* 1997; 25: 230-9.
86. Martin C., Ofotokun I., Rapp R., I wsp.: Results of an antimicrobial control program at a university hospital, *Am J Health Syst Pharm* 2005; 62: 732-8.
87. Frank M., Batteiger B., Sorensen S., i wsp.: Decrease in expenditures and selected nosocomial infections following implementation of an antimicrobial-prescribing improvement program, *Clin Perform Qual Health Care* 1997; 5: 180-8.
88. NHS: Saving Lives: antimicrobial prescribing a summary of best practice. UK, Department of Health 2007
89. Duncan R.: Controlling use of antimicrobial agents, *Infect Control Hosp Epidemiol* 1997;18:260-6.
90. LaRocco A. Jr: Concurrent antibiotic review programs: a role for infectious diseases specialists at small community hospitals, *Clin Infect Dis* 2003;37:742-3.
91. Stogsdill P.: Antimicrobial stewardship program: from research to practice [abstr]. In: Program and abstracts of the 40th annual meeting of the Infectious Diseases Society of America. Alexandria, VA: Infectious Diseases Society of America, 2002:147.
92. Linkin D., Fishman N., Landis J., i wsp.: Effect of communication errors during calls to an antimicrobial stewardship program, *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007;28:1374-81.
93. Linkin D., Paris S., Fishman N., i wsp.: Inaccurate communications in telephone calls to an antimicrobial stewardship program, *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006;27:688-94.

-
94. Winters B., Thiemann D., Brotman D.: Impact of a restrictive antimicrobial policy on the process and timing of antimicrobial administration, *J Hosp Med* 2010;5:E41-E45.
 95. Kubin CH.: Antimicrobial stewardship programs, *Dis Manage Health Outcomes* 2008;16:403-10.
 96. Schouten J., Hulscher M., Natsch S., i wsp.: Antibiotic control measures in Dutch secondary care hospitals. *Nether J Med* 2005;63:24-30
 97. Van Gasetel E., Costers M., Peetermans W., i wsp.: Nationwide implementation of antibiotic management teams in Belgian hospitals: a self-reporting survey, *J Antimicrob Chemother* 2010;65:576-80.
 98. Pope S., Dellit T., Owens C., i wsp. : Results of Survey on Implementation of Infectious Diseases Society of America and Society for Healthcare Epidemiology of America Guidelines for Developing an Institutional Program to Enhance Antimicrobial Stewardship, *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009;30:97-8.
 99. Durbin W. Lapidus B., Goldmann D.: Improved antibiotic usage following introduction of a novel prescription system, *JAMA* 1981;246:1796-1800.
 100. Lipy R., Smith G., Maloney M.: Design, implementation, and use of a new antimicrobial order form: a descriptive report, *Ann Pharmacother* 1993;27:856-61.
 101. Avorn J., Soumerai S., Taylor W., i wsp.: Reduction of incorrect antibiotic dosing through a structured educational order form, *Arch Intern Med* 1988;148:1720-4.
 102. Bolon M., Arnold A., Feldman H., i wsp. : An antibiotic order form intervention does not improve or reduce vancomycin use, *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24:1053-8.
 103. Evans M., Millheim E., Rapp R.: Vancomycin use in a university medical center: effect of a vancomycin continuation form, *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999;20:417-420.
 104. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2007 Oslo, 2006. Available at: <http://www.whocc.no/atcddd/> Accessed 9 September 2007
 105. MacKenie F., Monett D., Gould I., i wsp. : Relationship between the number of different antibiotics used and the total use of antibiotics in European hospitals, *J Antimicrob Chemother* 2006;58:657-660.
 106. de With K., Bestehorn H., Steib-Bauert M., i wsp.: Comparison of defined versus recommended versus prescribed daily doses for measuring hospital antibiotic consumption, *Infection* 2009;37: 349-52.
 107. Mandy B., Koutny E., Cornette E., i wsp.: Methodological validation of monitoring indicators of antibiotics use in hospitals, *Pharm World Sci* 2004; 26: 90-95.
 108. de With K., Maier L., Steib-Bauert P., i wsp.: Trends in antibiotic use at a university hospital: defined or prescribed daily doses? Patient days or admissions as denominator? *Infection* 2006; 34: 91-4.
 109. Muller A., Monnet D., Talon D., i wsp.: Discrepancies between prescribed daily doses and WHO defined daily doses of antibacterials at a university hospital, *Br J Clin Pharmacol* 2006; 61: 585-91.
 110. Filius P., Liem T., van der Linden P., i wsp.: An additional measure for quantifying antibiotic use in hospitals, *J Antimicrob Chemother* 2005;55: 805-8.
 111. Berrington A.: Hospital antibiotic prescribing data require careful local interpretation, *J Antimicrob Chemother* 2006:162-3.
 112. Carling P., Fung T., Killion A., i wsp.: Favorable impact of multidisciplinary antibiotic management program conducted during 7 years, *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003;24:699-706.
 113. Solomon D., van Houten L., Glynn R., i wsp.: Academic detailing to improve use of broad-spectrum antibiotics at an academic medical center, *Arch Intern Med* 2001;161:1897-1902.
 114. Jamtvedt G.: Audit and feedback: effects on professional practice and health care outcomes. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 2. Art. No.: CD000259. DOI: 10.1002/14651858.CD000259.pub2.
 115. Peterson L., Hamilton J., Baron E., i wsp.: Role of clinical microbiology laboratories in the management and control of infectious diseases and the delivery of health care, *Clin Infect Dis* 2001; 32:605-11.
-

116. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Analysis and presentation of cumulative antimicrobial susceptibility test data. 2nd ed. Approved guideline M39-A2. Wayne, PA: CLSI, 2006.
117. Hindler J., Steeling J.: Analysis and Presentation of Cumulative Antibiograms: A New Consensus Guideline from the Clinical and Laboratory Standards Institute, *Clin Infect Dis* 2007;44:867-73.
118. Lamoth M., Wnger A., Prod'hom G., i wsp.: Comparison of hospital-wide and unit-specific cumulative antibiograms in hospital- and community-acquired infection, *Infection* 2010;38:249-53.
119. Namias N., Samiian ., Nino D., i wsp. : Incidence and susceptibility of pathogenic bacteria vary between intensive care units within a single hospital: implications for empiric antibiotic strategies, *J Trauma*. 2000;49:638–45.
120. Binkley S., Fishman N., LaRosa A., i wsp.: Comparison of unit-specific and hospital-wide antibiograms: potential implications for selection of empirical antimicrobial therapy, *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2006;27:682–7.
121. Kuster F., Ruef C., Zbinden R., i wsp.: Stratification of cumulative antibiograms in hospitals for hospital unit, specimen type, isolate sequence and duration of hospital stay, *J Antimicrob Chemother* 2008; 62:1451-61.
122. Soumerai S., Avonr J.: Principles of educational outreach to improve clinical decision making, *JAMA* 1990;256:549-56.
123. Avorn J., Soumerai S.: Improving drug-therapy decisions through educational outreach. A randomized controlled trial of academically based “detailing”, *N Engl J Med* 1983;308:1457-63.
124. Schaffner W., Ray W., Federspiel C., i wsp.: Improving antibiotic prescribing in office practice, *JAMA* 1983;250: 1728-32.
125. Yinnon M.: Whither infectious diseases consultants: analysis of 14005 consultations from a 5-year period, *Clin Infect Dis* 2001;33:1661-7.
126. Petrak R.: The art and science of infectious diseases consultation, *Infect Dis Clin Pract* 2008;16:147-153.
127. Lo E., Rezai K., Evans A., i wsp.: Why don't they listen? Adherence to recommendations of infectious disease consultations, *Clin Infect Dis* 2004; 38: 1212–8.
128. Sipahi O., Tasbakan M., Pullukcu H., i wsp.: Accuracy of consultations performed by infectious diseases trainees and factors associated with adherence to them, *Int J Infect Dis* 2007; 11: 518–23.
129. Sellier E., Pavese P., Gennai S., i wsp.: Factors and outcomes associated with physicians' adherence to recommendations of infectious disease consultations for inpatients, *J Antimicrob Chemother* 2010;65:156-72.
130. Przybylski K., Rybak M., Martin P., i wsp.: A pharmacist-initiated program of intravenous to oral antibiotic conversion, *Pharmacotherapy* 1997; 17:271–6.
131. Sevinc F., Prins J., Koopmans R., i wsp.: Early switch from intravenous to oral antibiotics: guidelines and implementation in a large teaching hospital, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 1993 43:601-6
132. Oosterheert J., Bonten M., Schneider M., i wsp. : Effectiveness of early switch from intravenous to oral antibiotics in severe community acquired pneumonia: multicentre randomized trial, *BMJ* 2006; 333;7580:1193
133. Ramirez J., Vargas S., Ritter G., i wsp.: Early switch from intravenous to oral antibiotics and early hospital discharge: a prospective observational study of 200 consecutive patients with community-acquired pneumonia, *Arch Intern Med* 1999;159:2449-54.
134. Castro-Guardiola A., Viejo-Rodriguez A., Soler-Simon S., i wsp.: Efficacy and safety of oral and early-switch therapy for community-acquired pneumonia: a randomized controlled trial, *Am J Med* 2001;111:367-74.
135. Ramirez J., Bordon J.: Early switch from intravenous to oral antibiotics in hospitalized patients with bacteremic community-acquired *Streptococcus pneumoniae* pneumonia, *Arch Intern Med* 2001;161:848-50.
136. Atkinson M., Lakhanpaul M., Smyth A., i wsp.: A multicentre randomised controlled equivalence trial comparing oral amoxicillin and intravenous benzyl penicillin for community acquired pneumonia in children PIVOT Trial, *Thorax* 2007;62:1102-6.

137. Lorgelly P., Atkinson M., Lakhanpaul M., i wsp.: Oral versus i.v. antibiotics for community-acquired pneumonia in children: a cost-minimization analysis, *Eur Res J* 2010;35:858-64.
138. Rojas-Reyes M.: Oral antibiotics versus parenteral antibiotics for severe pneumonia in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 2. Art. No.: CD004979. DOI: 10.1002/14651858.CD004979.pub2.
139. Pohl A. Modes of administration of antibiotics for symptomatic severe urinary tract infections. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 4. Art. No.: CD003237. DOI: 10.1002/14651858.CD003237.pub2.
140. Conterno L.: Antibiotics for treating chronic osteomyelitis in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 3. Art. No.: CD004439. DOI: 10.1002/14651858.CD004439.pub2.
141. Bachur R., Pagon Z.: Success of short course parenteral antibiotic therapy for acute osteomyelitis of childhood, *Clin Pediatr* 2007;46:30-5.
142. Zaoutis T., Localio A., Leckerman K., i wsp.: Prolonged intravenous therapy versus early transition to oral antimicrobial therapy for acute osteomyelitis in children, *Pediatrics* 2009;123:636-42.
143. Drancourt M., Stein A., Argensen J., i wsp.: Oral treatment of Staphylococcus spp. infected orthopedic implants with fusidic acid or ofloxacin in combination with rifampicin, *J Antimicrob Chemother* 1997;39:235-40.
144. Black J., Hunt T., Godley P., i wsp.: Oral antimicrobial therapy for adults with osteomyelitis or septic arthritis, *J Infect Dis* 1987;155:968-72.
145. Mader J., Cantrell J., Calhoun J.: Oral ciprofloxacin compared with standard parenteral antibiotic therapy for chronic osteomyelitis in adults, *J Bone Joint Surg Am* 1990;72:104-10.
146. Naval G., Shelburne S., Atmar R., i wsp.: Oral step-down therapy is comparable to intravenous therapy for Staphylococcus aureus osteomyelitis, *J Infect*; 2007; 54: 539-44.
147. Perlotrh J., Kuo M., Tan J., i wsp.: Adjunctive use of rifampin for the treatment of Staphylococcus aureus infections, *Arch Intern Med* 2008;168:805-19.
148. Zimmerli W.: Prosthetic joint infection, *New Eng J Med* 2004;351:1645-54.
149. Solomkin J., Reinhart H., Dellinger E., i wsp.: Results of a randomized trial comparing sequential intravenous/oral treatment with ciprofloxacin plus metronidazole to imipenem/cilastatin for intra-abdominal infections, *Ann Surg.* 1996;223:3264-71.
150. Starakis I., Karravias D., Asimakopoulos C., i wsp.: Results of a prospective, randomized, double blind comparison of the efficacy and the safety of sequential ciprofloxacin (intravenous/oral) + metronidazole (intravenous/oral) with ceftriaxone (intravenous) + metronidazole (intravenous/oral) for the treatment of intra-abdominal infections *Int J Antimicrob Agents* 2003;21:49-57.
151. Vidal L.: Oral versus intravenous antibiotic treatment for febrile neutropenia in cancer patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 4. Art. No.: CD003992. DOI: 10.1002/14651858.CD003992.pub2.
152. Giamarellou H., Bassaris H., Petrikkos G., i wsp.: Monotherapy with intravenous followed by oral high-dose ciprofloxacin versus combination therapy with ceftazidime plus amikacin as initial empiric therapy for granulocytopenic patients with fever, *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 3264-3271.
153. Vidal L., Paul M., Ben dor I., i wsp.: Oral versus intravenous antibiotic treatment for febrile neutropenia in cancer patients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials, *J Antimicrob Chemother* 2004; 54: 29-37.
154. Freifeld A., Marchigiani D., Walsh T., i wsp.: A double-blind comparison of empirical oral and intravenous antibiotic therapy for low-risk febrile patients with neutropenia during cancer chemotherapy, *N Engl J Med* 1999; 341:305-11.
155. Pappas P., Kauffman C., Andes D., i wsp.: IDSA Guidelines for treatment of Candidiasis, *Clin Infect Dis* 2009; 48:503-35.
156. Nicolau D., Crowe H., Nightingale C., i wsp.: Bioavailability of fluconazole administered via a feeding tube in intensive care unit patients, *J Antimicrob Chemother* 1995;36:395-401.
157. Walsh T., Anaissie E., Denning D., i wsp.: IDSA Treatment of Aspergillosis, *Clin Infect Dis* 2008; 46:327-60.

158. Cunha BA.: Intravenous to oral antibiotic switch therapy, *Drugs Today (Barc)* 2001;37:311-9.
 159. Cunha B; Antibiotic essentials. 9-ed. Physicans' Press. 2010.
 160. Sevinc F., Prins J., Koopmans R., i wsp.: Early switch from intravenous to oral antibiotics: guidelines and implementation in a large teaching hospital, *J Antimicrob Chemother* 1999; 43: 601-6.
 161. Mertz D., Koller M., Haller P., i wsp.: Outcomes of early switching from intravenous to oral antibiotics on medical wards, *J Antimicrob Chemother* 2009;64:188-99.
 162. Pagani L., Gyssens I., Huttner B., i wsp.: Navigating the web in search of resources on antimicrobial stewardship in health care institutions, *Clin Infect Dis* 2009;48:626-32.
-



ISBN 978-83-932196-4-3