Sprawozdanie z realizacji Narodowego Programu Ochrony Antybiotyków

Analiza danych ze szpitali pilotażowych
- Zużycie antybiotyków
- Monitorowanie zakażeń krwi
- Monitorowanie punktowe zakażeń i stosowania antybiotyków

Moduł I:
lecznictwo zamknięte/szpitale pilotażowe

Narodowy Program Ochrony Antybiotyków

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"

Copyright © 2012 by:

Prof. dr hab. med. Waleria Hryniewicz
Mgr Małgorzata Kravanja
Dr med. Tomasz Ozorowski

Warszawa 2012

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, łamanie:
Magdalena Borek

ISBN 978-83-932196-2-9

Narodowy Instytut Leków
Ul. Chełmska 30/34, 00-725 Warszawa
Tel.022 841-33-67, fax 022 841-29-49
e-mail:sekret@cls.edu.pl
www.antybiotyki.edu.pl

Sprawozdanie z realizacji Narodowego Programu Ochrony Antybiotyków

Moduł I: lecznictwo zamknięte/szpitale pilotażowe

Analiza danych ze szpitali pilotażowych

Zużycie antybiotyków

Monitorowanie zakażeń krwi

Monitorowanie punktowe zakażeń i stosowania antybiotyków

Warszawa, lipiec 2012

Przygotowanie raportu:

Waleria Hryniewicz

Małgorzata Kravanja

Tomasz Ozorowski

Spis treści

Rozdział		Strona
I.	Wprowadzenie	3
II.	Metodyka	4
III.	Szpitale pilotażowe NPOA	9
IV.	Analiza zużycia antybiotyków	12
V.	Analiza bakteriemii	28
VI.	Monitorowanie punktowe	41
VII.	Wnioski główne	53
VIII.	Piśmiennictwo	55

I. Wprowadzenie

Narodowy Program Ochrony Antybiotyków (NPOA) został powołany w 2006 roku przez Ministra Zdrowia jako odpowiedź na zalecenia Komisji Europejskiej dotyczące racjonalnego stosowania antybiotyków w krajach członkowskich UE (Rekomendacja 2002/77/EC) [1].

Zespół NPOA realizujący moduł I, który dotyczy stosowania antybiotyków w lecznictwie zamkniętym, utworzył sieć szpitali pilotażowych w celu zebrania danych opisujących zużycie antybiotyków, lekooporności drobnoustrojów powodujących zakażenia krwi i chorobowość (ang. prevalence) na zakażenia szpitalne, oraz w celu wdrożenia programu szpitalnej polityki antybiotykowej. Sieć objęła 31 dużych szpitali ze średnią liczbą 573 łóżek .

Raport przedstawia wyniki z analizy danych zbieranych w latach 2008-2010, dotyczących trzech grup zagadnień:

1. Zużycia antybiotyków w szpitalach oraz ich oddziałach intensywnej terapii
2. Analizy bakteriemii szpitalnych i pozaszpitalnych
3. Wyników monitorowania punktowego zakażeń szpitalnych (PPS – Point Prevalence Study), zakażeń pozaszpitalnych oraz stosowania antybiotyków.

Raport został uzupełniony o porównanie uzyskanych wyników z wynikami badań z innych krajów, głównie Unii Europejskiej oraz o najważniejsze wnioski wynikające z tego porównania.

Prof. dr hab. med. Waleria Hryniewicz

II. Metodyka

I. Szpitale pilotażowe

Do współpracy zostały zaproszone szpitale posiadające powyżej 400 łóżek. Warunkiem rozpoczęcia współpracy było uzyskanie zgody dyrektora szpitala, powołanie zespołu ds. antybiotykoterapii, możliwość generowania informacji z apteki o zużyciu antybiotyków, możliwość prowadzenia analiz zakażeń krwi oraz gotowość do przeprowadzenia monitorowania punktowego zakażeń i stosowania antybiotyków. Szpitale były rekrutowane w dwóch rzutach , na początku 2008 roku i na początku 2010 roku.

Do współpracy zgłosiło akces 31 szpitali, z tego 15 szpitali wojewódzkich, 15 szpitali miejskich lub powiatowych oraz jeden szpital kliniczny.

We wszystkich szpitalach zostały powołane zespoły ds. antybiotykoterapii, których zadaniem było zbieranie danych i ich weryfikacja.

Opracowano zasady analizy zużycia antybiotyków, analizy występowania bakteriemii oraz prowadzenia monitorowania punktowego zakażeń w szpitalu.

Został przeprowadzony cykl szkoleń dla członków zespołów w zakresie prowadzenia monitorowania zakażeń , analizy zużycia antybiotyków oraz analizy zakażeń krwi.

II. Analiza zużycia antybiotyków

Dane były przesyłane z apteki szpitalnej, w pierwszej edycji za okres pierwszego półrocza 2008 roku oraz w drugiej edycji za okres 2009 roku. Do analizy wykorzystano dane statystyczne ze szpitali dotyczące liczby hospitalizacji i liczby osobodni w badanym okresie, nie wliczano danych statystycznych z oddziałów jednodniowych, stacji dializ, szpitalnego oddziału ratunkowego. Dane dotyczące zużycia antybiotyków zostały przedstawione wg zalecanej przez WHO liczby DDD (ang. Defined Daily Doses – zdefiniowane dawki dobowe) na 100 osobodni hospitalizacji , jako całkowite zużycie w szpitalu oraz osobno w oddziale intensywnej terapii [2]. Dane dotyczyły grupy leków J01 wg klasyfikacji ATC (klasyfikacja anatomiczno- terapeutyczno - chemiczna) tj. leki przeciwbakteryjne do stosowania wewnętrznego (ogólnego). Do analizy nie zostały włączone leki J02 (leki przeciw - grzybicze), J04 (leki przeciw- gruźlicze) oraz J05 (leki przeciw- wirusowe).

III. Monitorowanie bakteriemii

Zbierane dane dotyczyły zakażeń bakteryjnych i grzybiczych krwi, zarówno zakażeń szpitalnych jak i pozaszpitalnych. Okres zbierania danych obejmował I półrocze 2008 roku w szpitalach I edycji i cały rok 2009 w szpitalach II edycji. Zbierane dane dotyczyły gatunku drobnoustroju, głównych fenotypów oporności (wg załączonej ankiety), oceny miejsca nabycia zakażenia : zakażenie szpitalne vs. pozaszpitalne, w oddziale intensywnej terapii vs. poza oddziałem intensywnej terapii (OIT) . Uzyskano dane statystyczne dotyczące liczby hospitalizacji i osobodni w badanym okresie: w całym szpitalu i w OIT. Nie wliczano danych statystycznych z oddziałów jednodniowych, stacji dializ, szpitalnego oddziału ratunkowego.

Kryteria rozpoznawania zakażeń krwi

Kryteria zostały oparte o definicje zakażeń szpitalnych wg Centrum Kontroli Chorób (CDC, Atlanta) z 2008 i 2010 roku [3]:

1. Drobnoustrój patogenny wyizolowany z jednego lub więcej posiewów krwi pobranych przy przyjęciu do szpitala lub w trakcie hospitalizacji

   lub

2. Patogen stanowiący fizjologiczną florę skóry wyizolowany z co najmniej dwóch posiewów krwi pobranych oddzielnie (dotyczy: koagulazo ujemne gronkowce, Bacillus sp., Microccocus sp., Aerococcus sp., Propionobacterium sp., Streptococcus viridans); ten sam drobnoustrój jest wyizolowany w posiewach krwi pobranych w odstępach nie większych niż 5 dni

Jeżeli powtarza się izolacja tego samego gatunku drobnoustroju z wielu posiewów krwi, wliczany i analizowany jest tylko pierwszy izobat. Jeżeli izolowane są dwa lub więcej drobnoustrojów z tego samego posiewu krwi, należy liczyć osobno jako dwa lub więcej zakażeń

Kwalifikacja zakażenie szpitalne vs. zakażenie pozaszpitalne:

- Zakażenia krwi identyfikowane są jako szpitalne jeżeli krew została pobrana w okresie > 48 godz. od przyjęcia do szpitala oraz gdy objawy, które były powodem pobrania posiewu krwi wystąpiły > 48 godz. od przyjęcia
- Jeżeli zakażenie krwi wystąpiło w okresie < 48 godz. od przeniesienia z innego oddziału to jest ono przyporządkowane oddziałowi, z którego pacjent został przeniesiony

Klasyfikacja zakażeń krwi: zakażenia krwi są podzielone jako:

1) Zakażenie krwi pozaszpitalne, poza OIT
2) Zakażenie pozaszpitalne na OIT
3) Zakażenie szpitalne poza OIT
4) Zakażenie szpitalne na OIT

W raporcie końcowym pozaszpitalne zakażenia krwi na OIT zostały przedstawione łączenie z zakażeniami pozaszpitalnymi poza OIT.

IV. Zasady prowadzenia monitorowania punktowego

Monitorowanie jednodniowe obejmowało trzy składowe:

- Moduł 1: zakażenia szpitalne
- Moduł 2: zakażenia pozaszpitalne
- Moduł 3: pacjenci otrzymujący antybiotyk z innych powodów niż zakażenie szpitalne lub pozaszpitalne

Podział pacjentów oddziału na użytek monitorowania punktowego

Pacjenci z zakażeniem pozaszpitalnym	Pacjenci bez zakażenia szpitalnego i pozaszpitalnego, otrzymujący antybiotyk
Pacjenci z zakażeniem szpitalnym	Pacjenci bez zakażenia i nieotrzymujący antybiotyku

Sugerowany zespół osób prowadzących monitorowanie:

- Pielęgniarki epidemiologiczne
- Członkowie zespołu ds. kontroli zakażeń szpitalnych i zespołu ds. antybiotykoterapii
- Monitorowanie nie powinno być prowadzone przez personel oddziału

Uwagi ogólne dotyczące monitorowania:

- Monitorowanie prowadzone jest na wszystkich oddziałach szpitala
- Przeprowadzane jest w jednym z dni: wtorek, środa, czwartek
- Prowadzone jest najlepiej jednego dnia w całym szpitalu, jeżeli to nie jest możliwe, prowadzone jest w kolejne 2-3 dni tygodnia, tak aby w jednym dniu monitorować w całości wybrane oddziały we wszystkich trzech modułach
- Najlepiej żeby monitorowanie było prowadzone bez uprzedzania personelu oddziału, a jeżeli jest to konieczne to najlepiej uprzedzać oddział nie wcześniej niż w dzień poprzedzający monitorowanie
- Do monitorowania zostają włączeni wszyscy pacjenci, którzy byli na stanie oddziału do 8:00 rano w dniu monitorowania
- Rejestracji podlegają pacjenci, u których stwierdzane jest aktywne zakażenie; aktywne zakażenie oznacza obecność objawów lub prowadzenie leczenia (antybiotykoterapia)
- Zakażenie szpitalne jest rozpoznawane gdy objawy wystąpiły > 48 godz. od przyjęcia do szpitala wg definicji CDC
- Zakażenia pozaszpitalne rozpoznawane są wg kryteriów przyporządkowanych zakażeniom szpitalnym jeżeli objawy występowały przed przyjęciem do szpitala lub pojawiły się w ciągu 48 godz. od przyjęcia
- Za zakażenie szpitalne należy uznać zakażenie, które rozwinęło się w okresie do miesiąca od wypisania pacjenta ze szpitala lub 1 roku gdy wszczepiane było ciało obce (dotyczy sytuacji gdy pacjent został ponownie przyjęty do szpitala)
- Jeżeli u pacjenta stwierdzane jest zakażenie szpitalne, ale do którego doszło w innym szpitalu należy je zakwalifikować jako pozaszpitalne
- Zalecane jest ścisłe przestrzeganie kryteriów rozpoznawania zakażeń wg CDC, jeżeli pacjent nie spełnia kryteriów i otrzymuje antybiotyk jest rejestrowany w module 3

Moduł 1 : Monitorowanie zakażeń szpitalnych

1. Zakażenia szpitalne są rejestrowane na podstawie kryteriów zawartych w definicjach zakażeń ; wpisywany jest odpowiedni kod zakażenia

2. Zakażenia szpitalne : podlegają monitorowaniu wszystkie aktywne zakażenia w dniu monitorowania tzn., te które są aktualnie leczone antybiotykiem lub występują objawy zakażenia; objawy zakażenia jako kryterium należy stosować głównie do zakażenia ran chirurgicznych i zakażeń skóry, które mogą nie być leczone antybiotykiem;
3. Jeżeli u pacjenta wystąpiło więcej niż jedno zakażenie to każde z nich jest rejestrowane niezależnie
4. Jeżeli pacjent był przenoszony między oddziałami to zakażenie jest przypisywane do poprzedniego oddziału jeżeli objawy wystąpiły < 48 godz. od przeniesienia
5. Za pomocne w różnicowaniu zakażeń szpitalnych i pozaszpitalnych można przyjąć kryterium czasowe > 48 godz. tzn. czas jaki upłynął od przyjęcia pacjenta a początkiem objawów
6. Ponieważ kryteria rozpoznawania biegunki są bardzo szerokie, sugerujemy następujące postępowanie:

- Biegunka szpitalna może mieć często inne przyczyny niż zakaźne np. żywienie dojelitowe, wykonane badania diagnostyczne, zabiegi operacyjne
- biegunka szpitalna, której przyczyną może być czynnik zakaźny , może być analizowana w trzech kierunkach: 1) Rota Adenowirus (dzieci), 2) Norowirus (grypa żołądkowo-jelitowa, głównie u dorosłych), 3) Clostridium difficile; zakażenie 1 i 2 przebiega najczęściej z innymi objawami towarzyszącymi i ich rozpoznanie raczej może być łatwo różnicowane z biegunką niezakaźną na podstawie obrazu klinicznego; biegunka C. difficile powinna być rozpoznawana gdy uzyskano potwierdzenie obecności toksyny ; jednakże może być też rozpoznana gdy brak jest dostępu do testu a biegunka wystąpiła u pacjenta leczonego antybiotykami i nie zidentyfikowano innych jej przyczyn

7. Zbierane dane: dane dotyczą każdego oddziału z osobna

- Liczba pacjentów w dniu monitorowania hospitalizowanych w oddziale
- Liczba łóżek w oddziale
- Liczba pacjentów z linią naczyniową centralną
- Liczba pacjentów z cewnikiem do pęcherza moczowego
- Liczba pacjentów obłożnie chorych
- Liczba pacjentów poddanych zabiegom operacyjnym w trakcie aktualnej hospitalizacji
- Pacjenci z zakażeniem szpitalnym: dane o zakażeniu szpitalnym wg tabeli

8. Technika monitorowania

a) Wizyta na oddziale
   - Przegląd kart gorączkowych: od początku hospitalizacji
   - Przegląd otrzymywanych antybiotyków od początku hospitalizacji : przydatna lista dostępnych w szpitalu antybiotyków tak aby ich nie pominąć w trakcie analizy
   - Zwrócenie uwagi na pacjentów wysokiego ryzyka wystąpienia zakażenia:
     1) przeniesieni z oddziału intensywnej terapii
     2) z liniami naczyniowymi centralnymi, z cewnikiem do pęcherza moczowego
     3) ponownie przyjęci, w krótkim okresie od ostatniej hospitalizacji
     4) pacjenci, których stan zdrowia uległ pogorszeniu w trakcie hospitalizacji
   - Rozmowa z personelem: konieczna rozmowa z pielęgniarką opatrunkową w celu identyfikacji pacjentów z zakażonym miejscem operowanym

b) analiza badań mikrobiologicznych, u aktualnie hospitalizowanych pacjentów

c) w szczególnych sytuacjach analiza wyników badań obrazowych i innych badań dodatkowych

Moduł 2. Monitorowanie pacjentów z zakażeniem pozaszpitalnym

1. Zakażenia pozaszpitalne są rejestrowane wszystkie (leczone i wyleczone)
2. Zakażenia pozaszpitalne rozpoznawane są jeżeli objawy występowały przed przyjęciem do szpitala lub pojawiły się w ciągu 48 godz. od przyjęcia.
3. Dane dotyczą każdego oddziału z osobna , zbierane są w oddziale w tym samym dniu jak zakażenia szpitalne
4. Jeżeli u pacjenta stwierdzane jest zakażenie szpitalne, ale do którego doszło w innym szpitalu należy je zakwalifikować jako pozaszpitalne

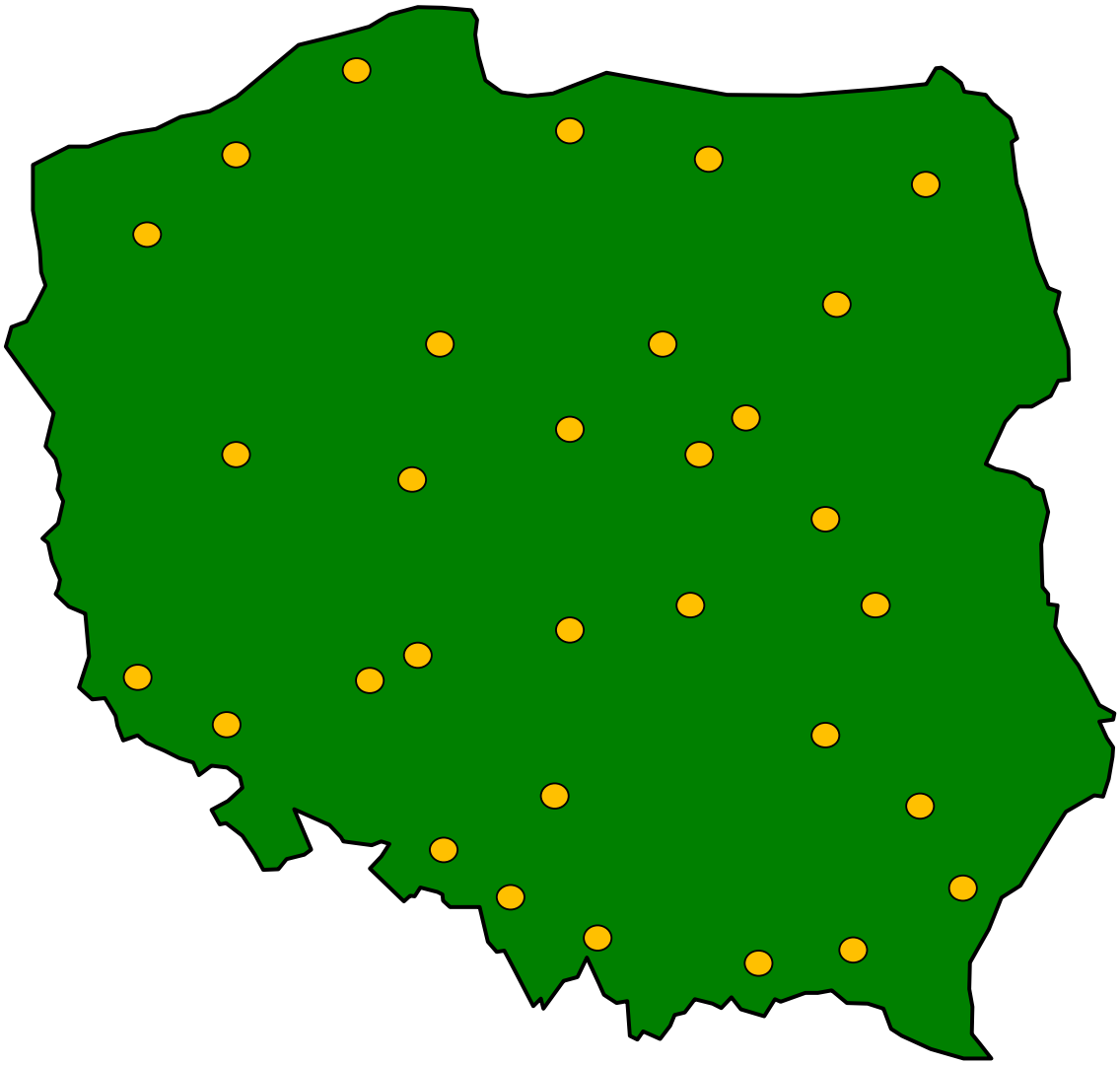
Moduł 3. Pacjenci otrzymujący antybiotyk z innych powodów niż zakażenie szpitalne lub pozaszpitalne

1. Dane dotyczą każdego oddziału z osobna; zbierane są na danym oddziale tego samego dnia jak moduł 1 i 2
2. Rejestrowani są tylko pacjenci, którzy otrzymują lub otrzymywali antybiotyk i nie spełniają kryteriów zakażenia szpitalnego i zakażenia pozaszpitalnego
3. Rejestrowani są wszyscy pacjenci, którzy otrzymują lub otrzymywali antybiotyk, chemioterapeutyk wdrażany jako lek o działaniu przeciw-zakaźnym (np. biseptol), lek przeciw-grzybiczy oraz lek przeciw-wirusowy
4. Dane o pacjencie zbierane są wg załącznika; konieczne jest zaznaczenie powodu, dla którego pacjent otrzymuje antybiotyk: profilaktyka okołooperacyjna, inna profilaktyka, leczenie – jeżeli leczenie należy podać powód, dla którego pacjent nie spełnia kryteriów włączenia do modułu 1 lub 2 z zaznaczeniem czy powód zlecenia antybiotyku wystąpił w środowisku szpitalnym czy pozaszpitalnym
5. Należy zwrócić uwagę aby nie pominąć pacjentów, którzy otrzymywali antybiotyk profilaktycznie na bloku operacyjnym

III. Szpitale pilotażowe NPOA

- Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej Miejski Szpital Zespolony w Częstochowie
- Wojewódzki Szpital Zespolony w Elblągu
- Publiczny Specjalistyczny Zakład Opieki Zdrowotnej w Inowrocławiu
- Samodzielny Publiczny Zespół Zakładów Opiek Zdrowotnej Zachodniopomorski Szpital Specjalistycznych w Gryficach
- Wojewódzki Szpital Specjalistyczny Nr 2 w Jastrzębiu Zdroju
- Szpital Specjalistyczny w Jaśle
- Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej Szpital Wojewódzki w Jeleniej Górze
- Wojewódzki Szpital Zespolony w Koninie
- Szpital Specjalistyczny Św. Łukasza w Końskich
- Szpital Wojewódzki im. M. Kopernika w Koszalinie
- NZOZ Kutnowski Szpital Samorządowy im. dr A. Troczewskiego w Kutnie
- Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Stefana Kardynała Wyszyńskiego w Lublinie
- Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej w Łukowie
- Szpital Specjalistyczny im. J. Śniadeckiego w Nowym Sączu
- Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Olsztynie
- Szpital Wojewódzki w Opolu
- Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej Wojewódzkie Centrum Medyczne w Opolu
- Samodzielny Zespół Publicznych Zakładów Opieki Zdrowotnej w Ostrołęce im. dr Józefa Psarskiego
- Wojewódzki Szpital Zespolony w Płocku
- Szpital Wojewódzki w Poznaniu
- Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej w Przeworsku
- Wojewódzki Szpital im. Św. Ojca Pio w Przemyślu
- Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej Wojewódzki Szpital Specjalistyczny nr 3 w Rybniku
- Samodzielny Publiczny Zespół Zakładów Opieki Zdrowotnej w Sandomierzu
- Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. J. Korczaka w Słupsku
- Samodzielny Publiczny Szpital Miejski w Sosnowcu
- Zespół Opieki Zdrowotnej w Suchej Beskidzkiej
- Samodzielny Publiczny Szpital Wojewódzki w Suwałkach
- Szpital Specjalistyczny im. dr Alfreda Sokołowskiego w Wałbrzychu
- Międzyleski Szpital Specjalistyczny w Warszawie
- Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny im. prof. W .Orłowskiego w Warszawie

1. Lokalizacja szpitali pilotażowych NPOA na terenie Polski



2. Uśrednione dane statystyczne 31 szpitali pilotażowych

- Średnia liczba łóżek w szpitalu = 573
- Średnia liczba łóżek w oddziale intensywnej terapii = 8
- Średni czas hospitalizacji = 5,3 dni
- Średni czas hospitalizacji w OIT = 10,0 dni

3. Podsumowanie przesłanych danych ze szpital pilotażowych NPOA

- Do współpracy z NPOA zgłosiło akces 31 szpitali
- Dane dotyczące bakteriemii przesłano z 28 szpitali; dane przesłane z jednego szpitala uznano za niewiarygodne ze względu na brak weryfikacji wyników, w których identyfikowano gronkowce koagulazo-ujemne, ostatecznie do analiz włączono dane z 27 szpitali
- Dane z monitorowania punktowego przesłano z 28 szpitali; dane z 4 szpitali uznano za niewiarygodne m.in. z powodu niestosowania właściwych kryteriów rozpoznawania zakażeń szpitalnych; ostatecznie do analizy włączono dane z 24 szpitali
- Dane ze zużycia antybiotyków przesłano ze wszystkich 31 szpitali; dane z 2 szpitali uznano za niewiarygodne ; ostatecznie do analizy włączono dane z 29 szpitali

4. Kodowanie szpitali

- Szpitale zostały zakodowane liczbami od 1 do 31
- Informacja o przyporządkowaniu numeru poszczególnemu szpitalowi przekazana została do wiadomości jedynie danemu szpitalowi

IV. Analiza zużycia antybiotyków

I. **Wyniki szpitali pilotażowych NPOA**
II. **Analiza porównawcza ze zużyciem antybiotyków w szpitalach w innych badaniach**
III. **Wnioski**

I. Wyniki szpitali pilotażowych NPOA

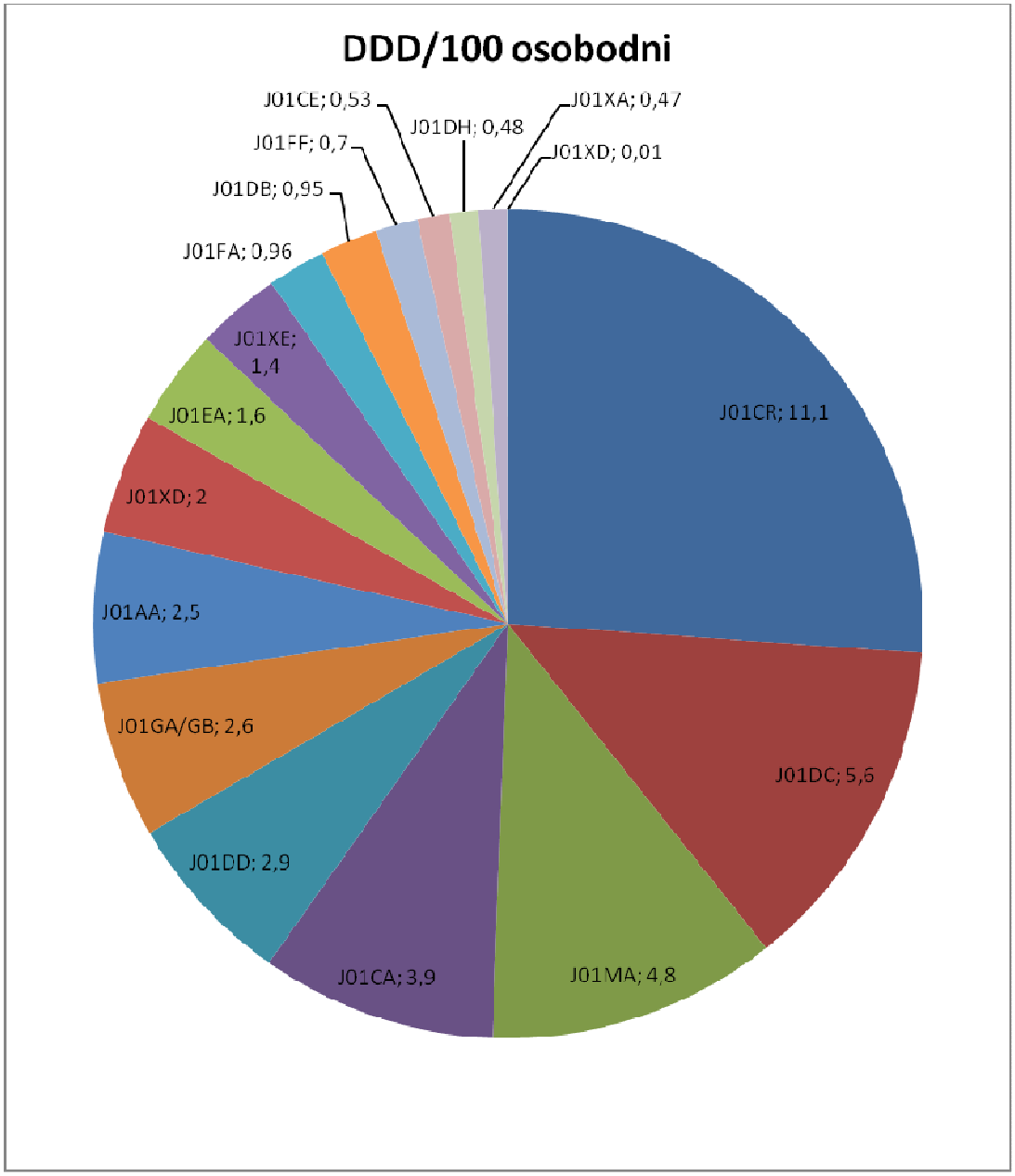
1. Zużycie antybiotyków w szpitalach pilotażowych
   - Analiza zużycia antybiotyków zostaje przedstawiona w formie liczby DDD (zdefiniowanych dawek dobowych) na 100 osobodni

Nr kodowany	Liczba DDD/100 osobodni	
	Cały szpital	Oddział Intensywnej Terapii
1.	30	145
2.	47	106
3.	28	61
4.	35	155
5.	38	123
6.	38	-
7.	35	188
8.	44	190
9.	52	104
10.	47	84
11.	45	116
12.	42	150
13.	51	155
14.	40	151
15.	34	145
16.	56	129
17.	35	117
18.	53	179
19.	39	89
20.	45	167
21.	56	126
22.	42	150
23.	53	117
24.	42	115
25.	35	122
26.	50	163
27.	41	159
28.	41	181
29.	51	124
30.	-	-
31.	-	-
Średnia	**43**	**136**

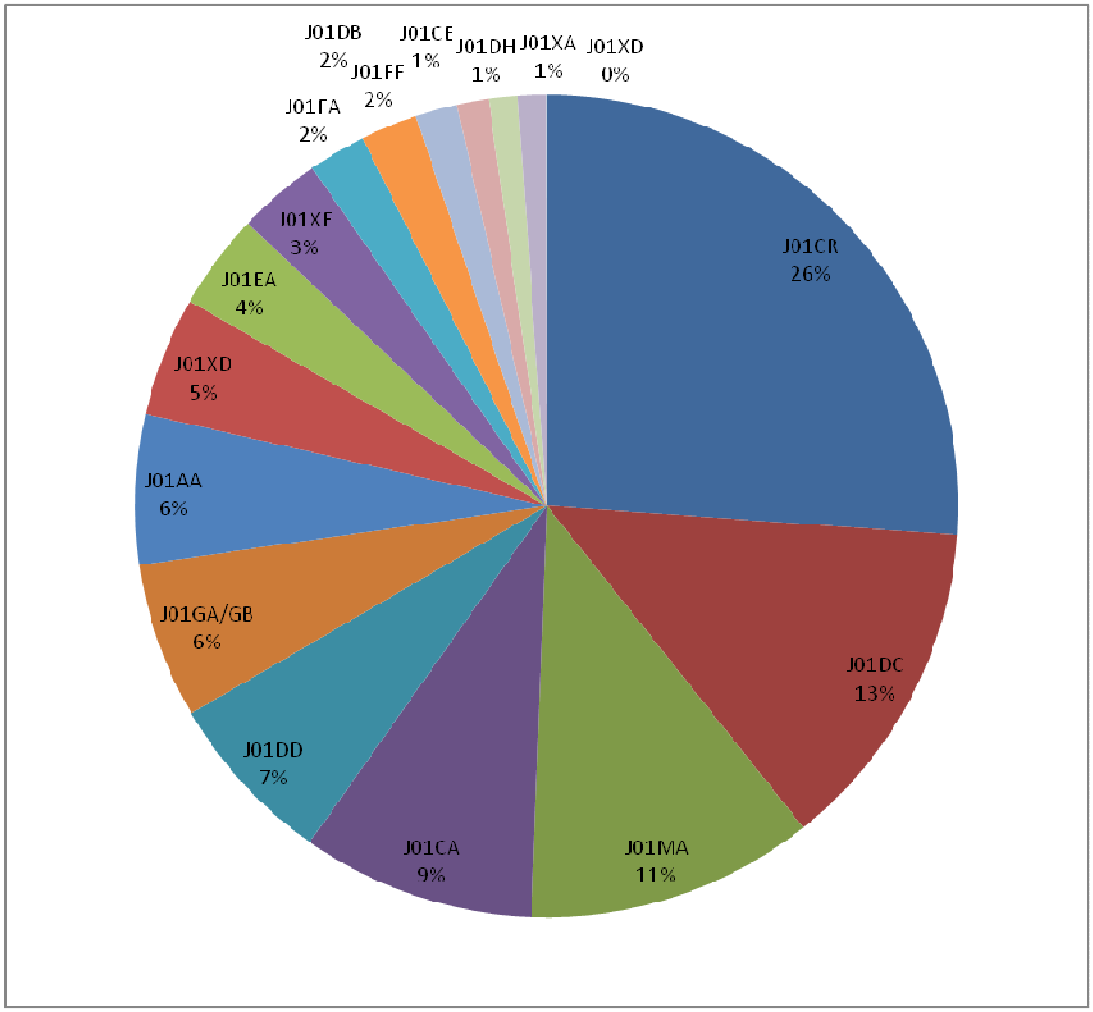
2. Kody ATC J01

Kod ATC	**Grupa**
J01AA	Tetracykliny
J01CA	Penicyliny o szerokim spektrum działania
J01CE	Penicyliny wrażliwe na β-laktamazę
J01CR	Penicyliny z inhibitorami
J01DB	Cefalosporyny I generacji
J01DC	Cefalosporyny II generacji
J01DD	Cefalosporyny III generacji
J01DH	Karbapenemy
J01EA	Sulfonamidy i trimetoprim
J01FA	Makrolidy
J01FF	Linkozamidy
J01GA/GB	Aminoglikozydy
J01MA	Chinolony
J01XA	Antybiotyki glikopeptydowe
J01XB	Polimiksyny
J01XD	Pochodne imidazolu
J01XE	Pochodne nitrofuranu

3. Wykres 1. Rozkład zużycia antybiotyków w szpitalach pilotażowych wg kodów ATC wyrażone w liczbie DDD na 100 osobodni

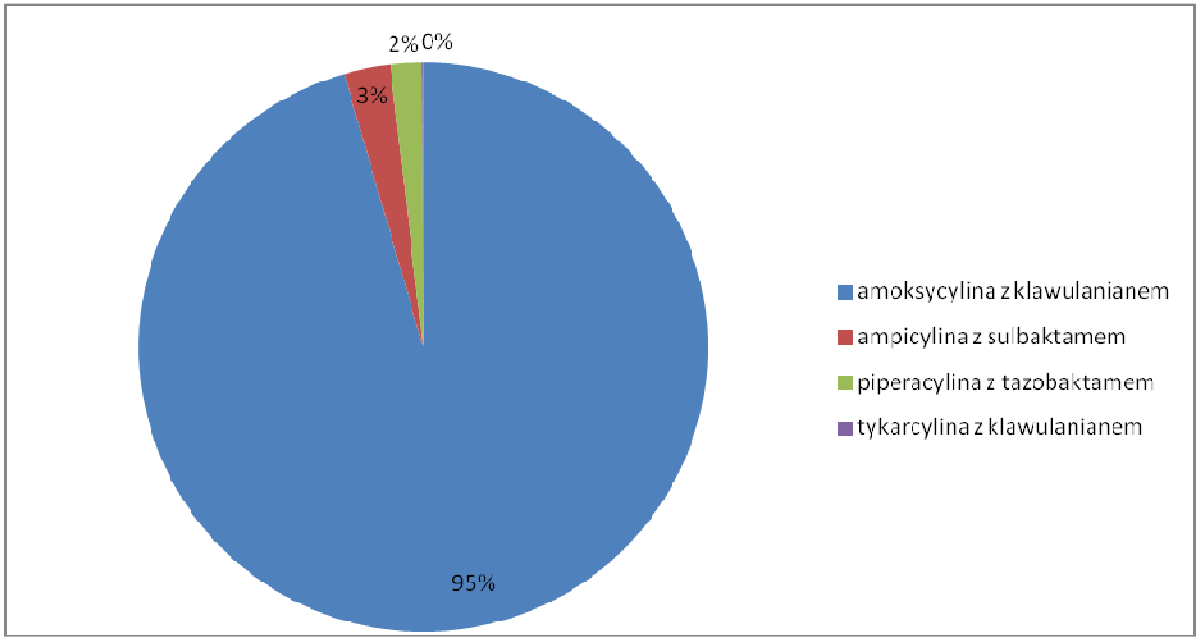


4. Wykres 2. Rozkład procentowy zużycia antybiotyków w szpitalach pilotażowych wg grup ATC

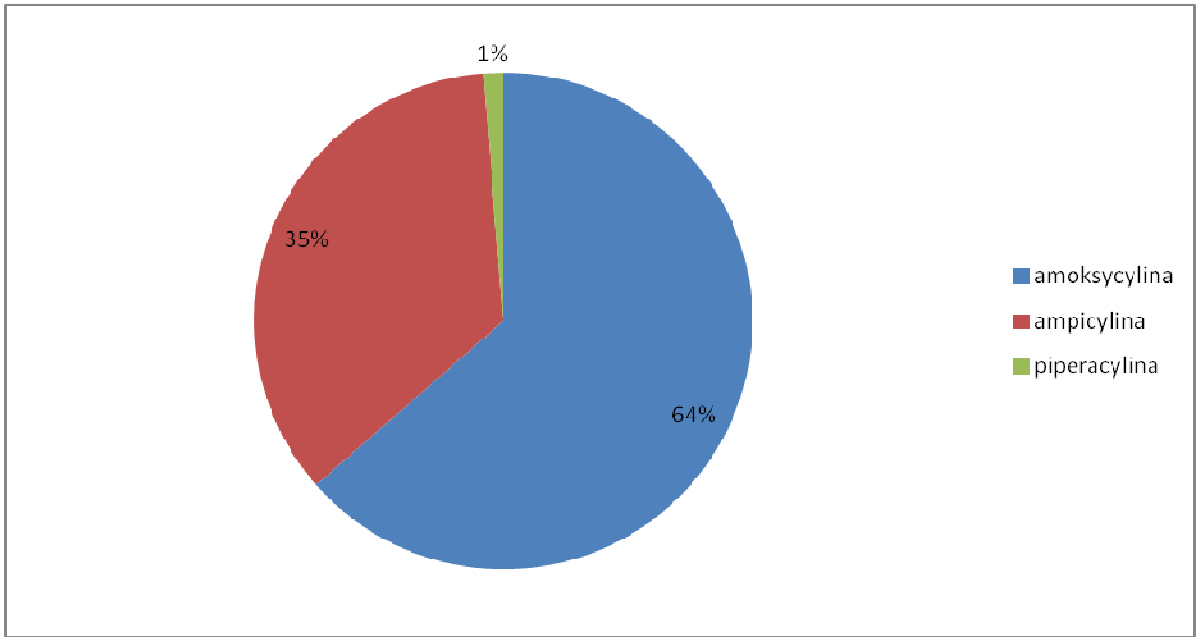


5. Wykres 3. Rozkład procentowy zużycia antybiotyków wg poszczególnych grup ATC

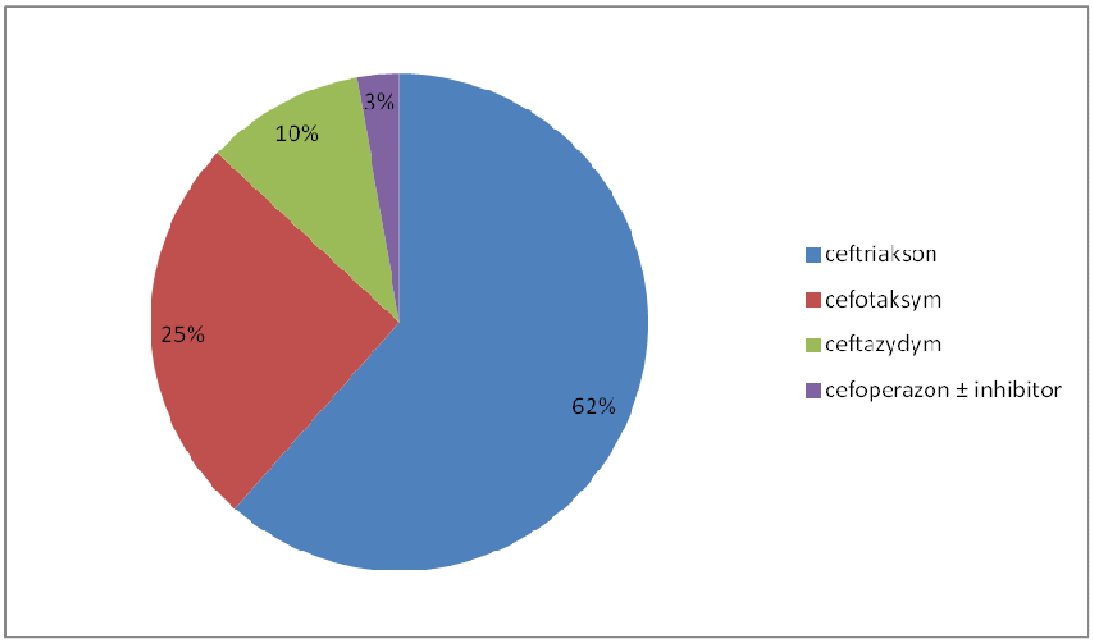
1) Penicyliny z inhibitorami



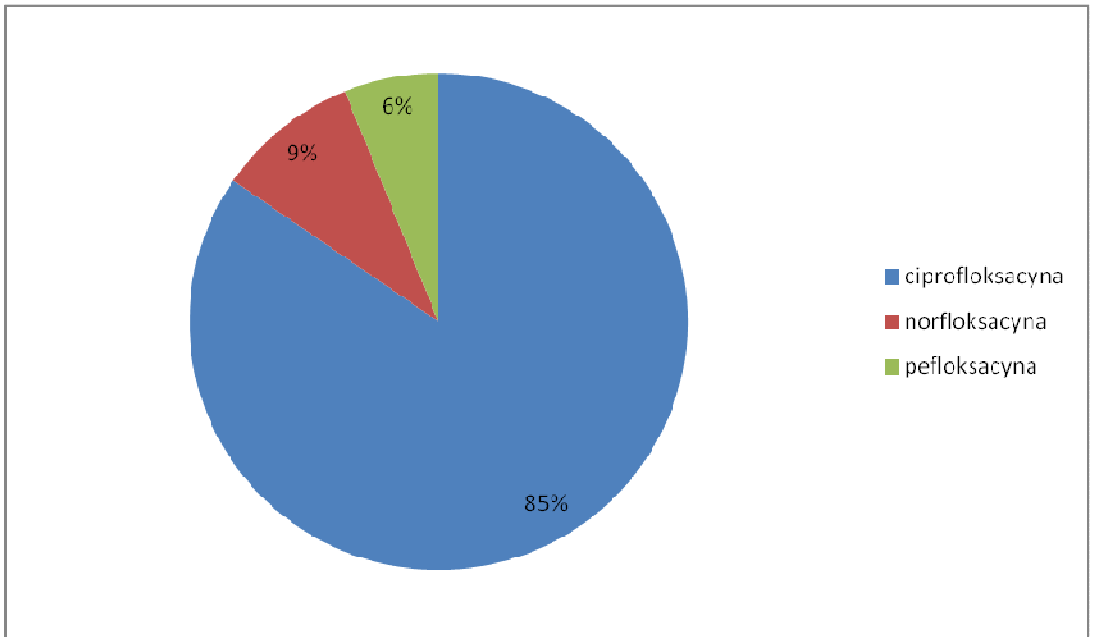
2) Penicyliny o szerokim spektrum działania



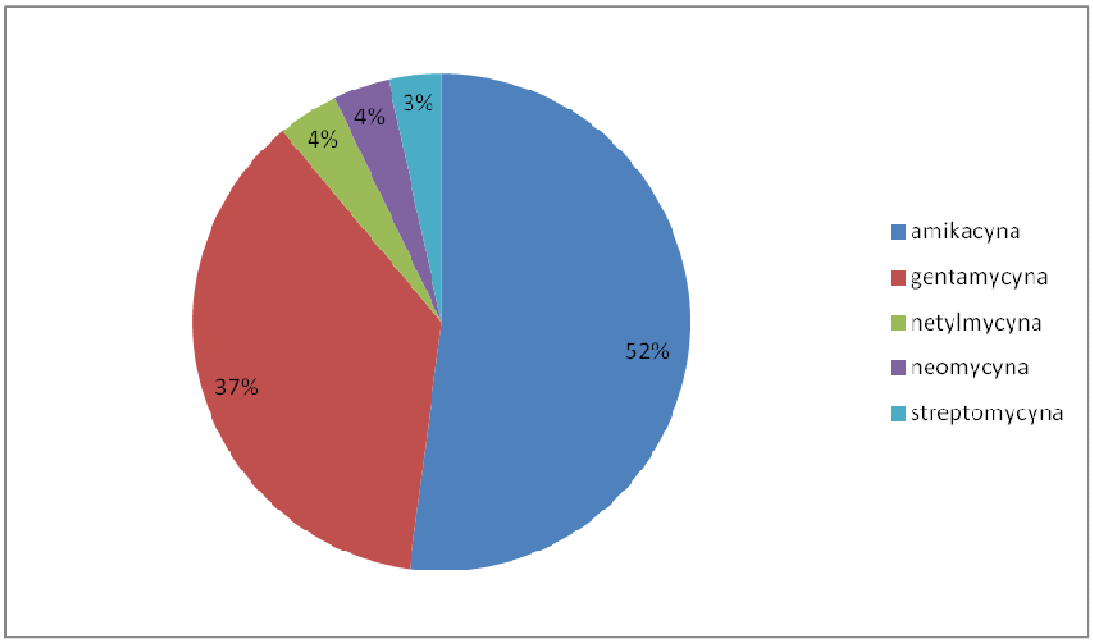
3) Cefalosporyny III generacji



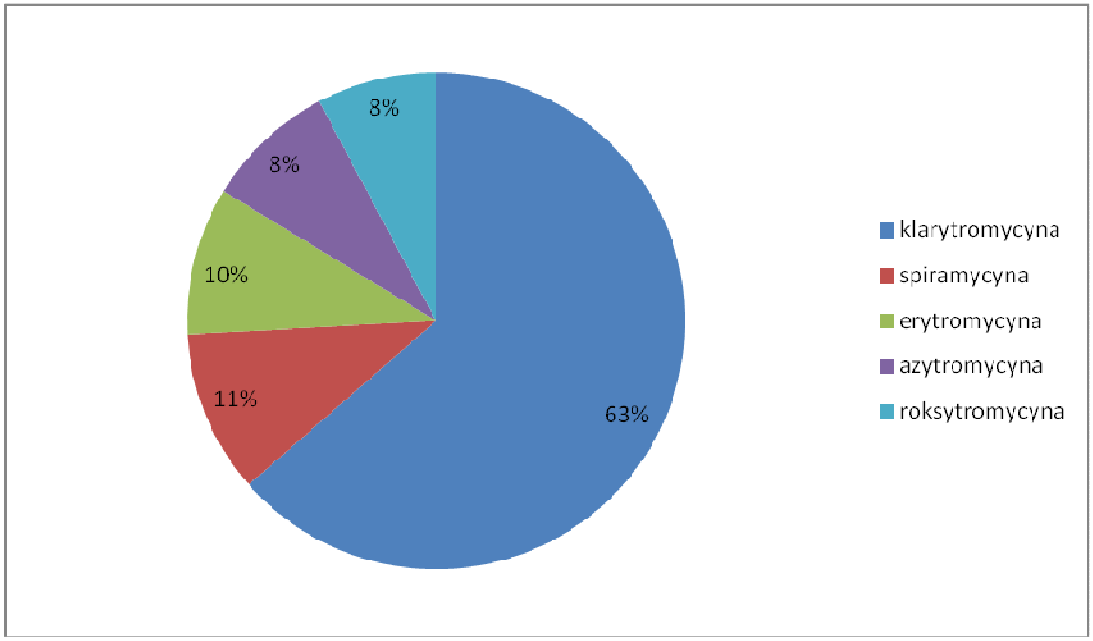
4) Fluorochinolony



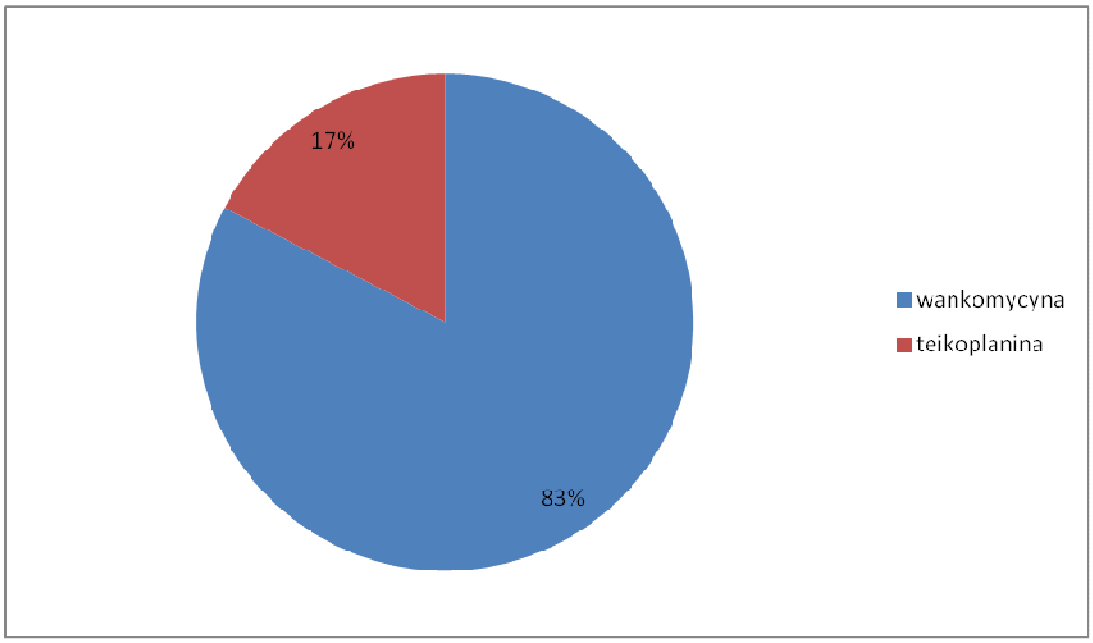
5) Aminoglikozydy



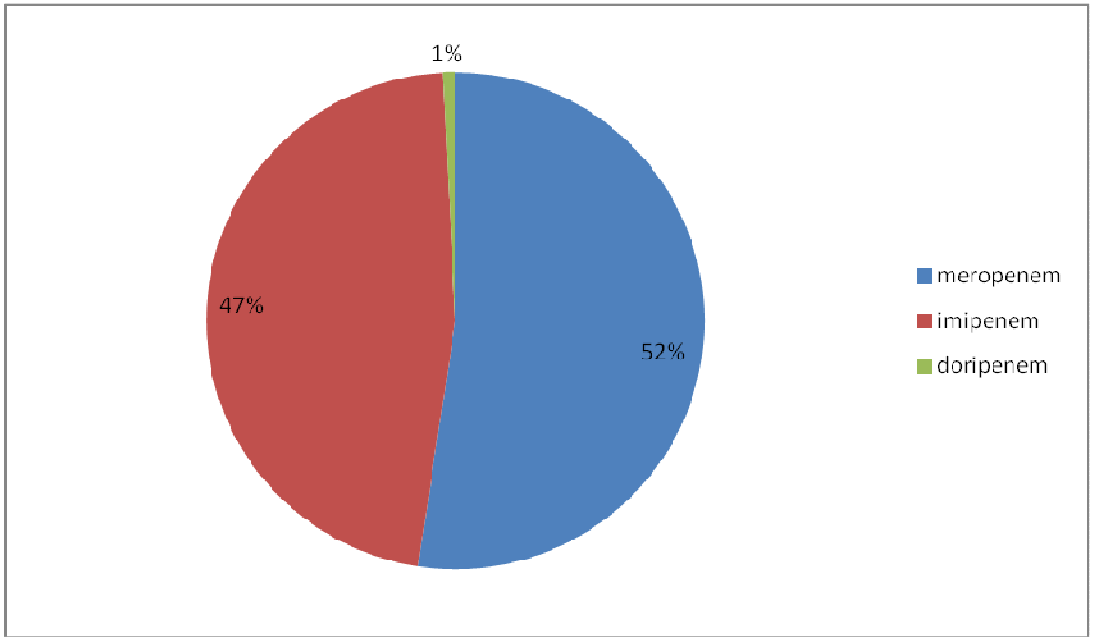
6) Makrolidy



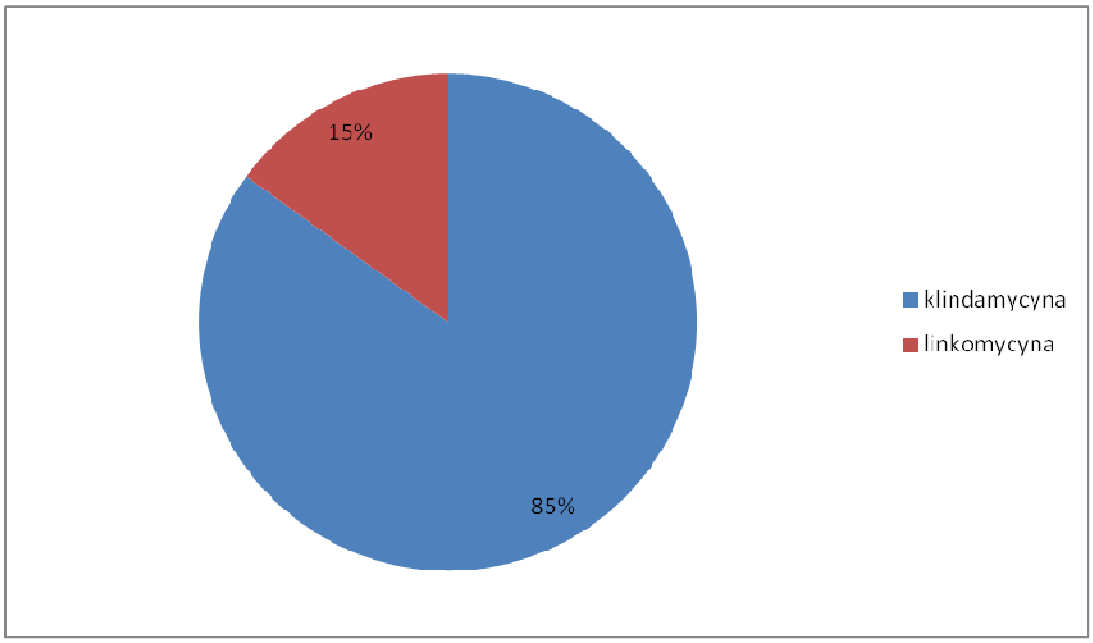
7) Glikopeptydy



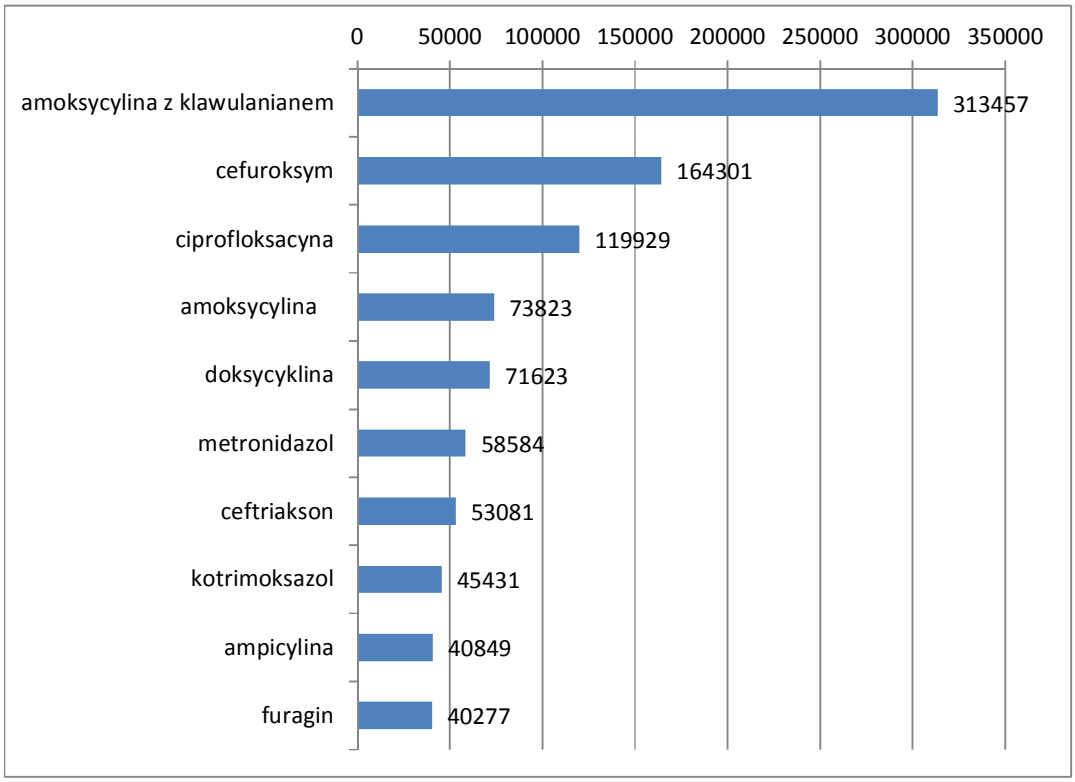
8) Karbapenemy



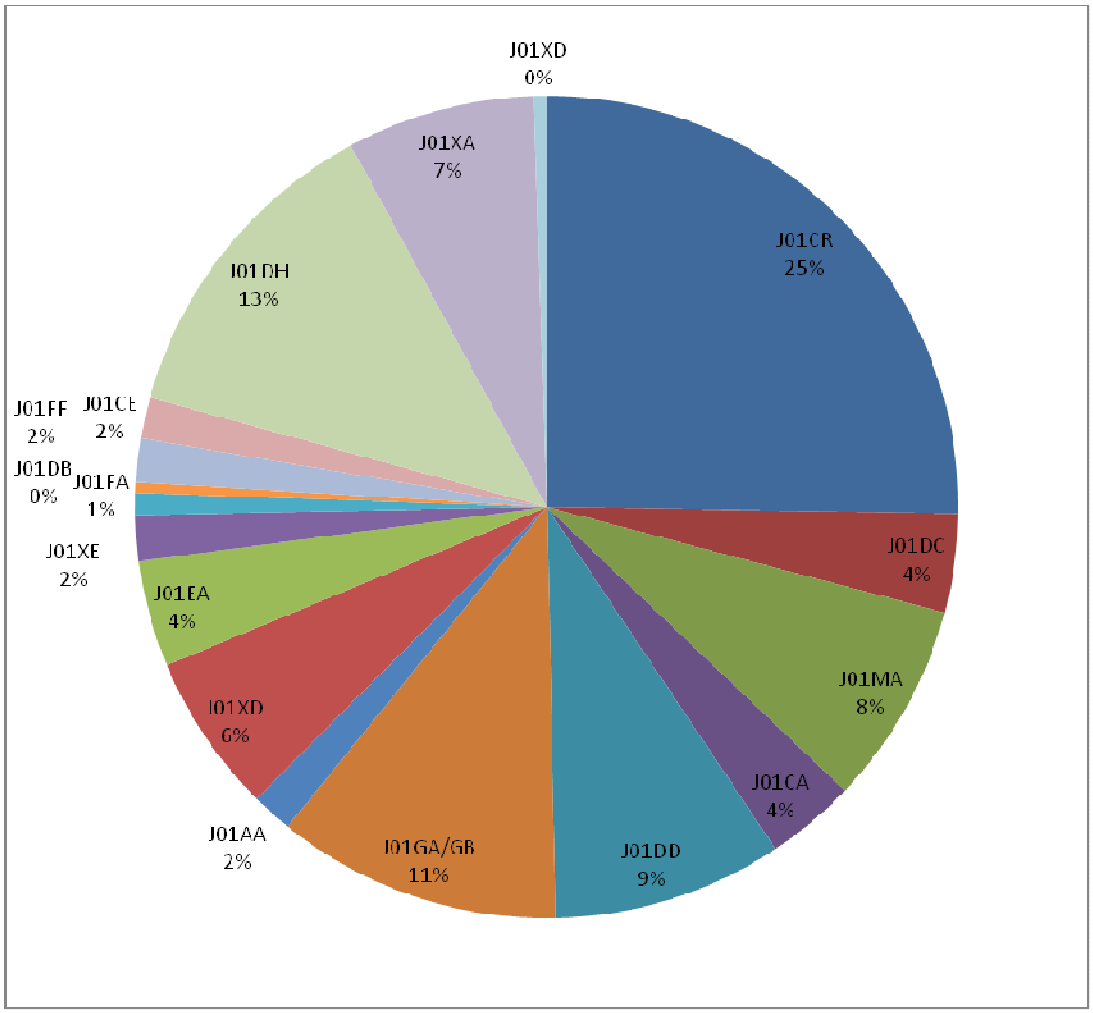
9) Linkozamidy



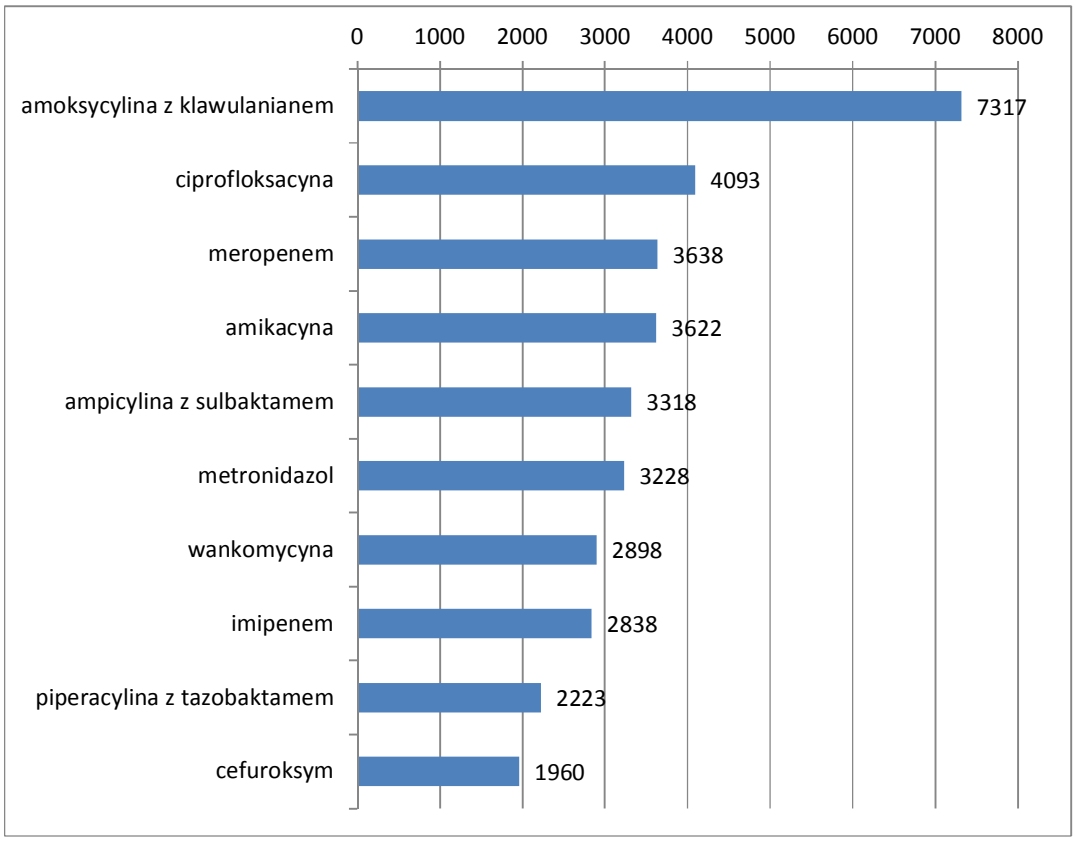
6. Wykres 4. Najczęściej stosowane antybiotyki w szpitalach pilotażowych w badanym okresie, dane w bezwzględnej liczbie DDD



7. Wykres 5. Rozkład procentowy zużycia antybiotyków w Oddziałach Intensywnej Terapii wg grup ATC



8. Wykres 6. Najczęściej stosowane antybiotyki w OIT, w bezwzględnej liczbie DDD w badanym okresie czasu



II. Analiza porównawcza zużycia antybiotyków w szpitalach w innych badaniach

1. Zużycie antybiotyków w DDD na 100 osobodni na próbie 140 szpitali europejskich, badanie wykonane w 2001 roku [4]:

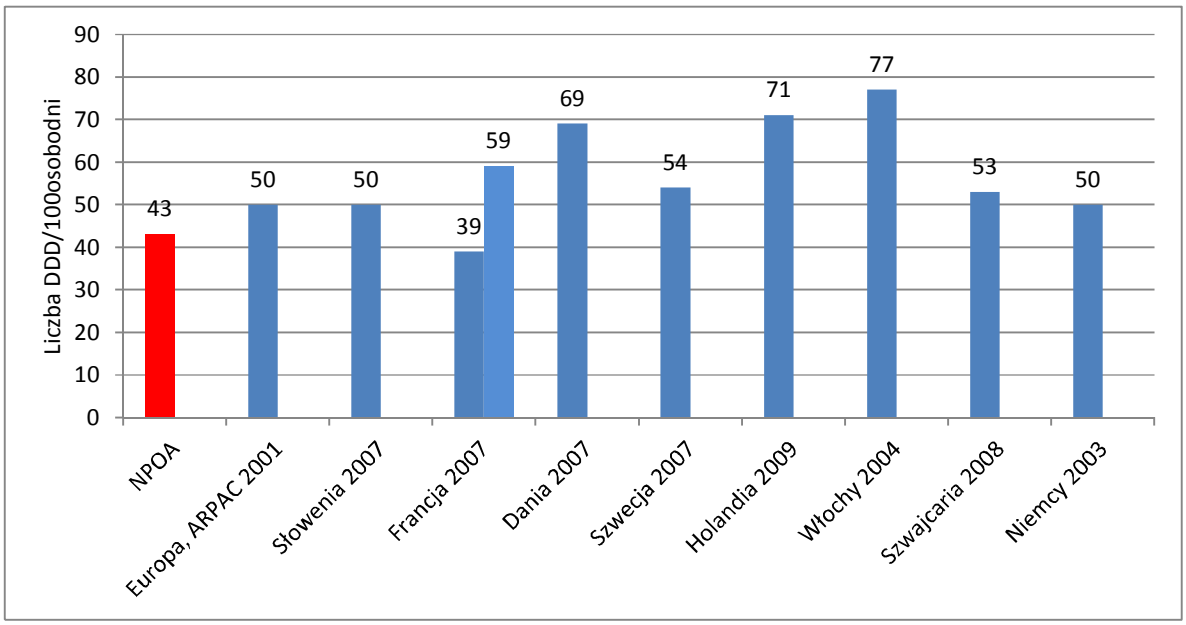
   - Średnie zużycie antybiotyków w szpitalach wyniosło 49,6 DDD/100 osobodni (5-121 DDD/100 osobodni)
   - Średnia liczba antybiotyków dostępnych w szpitalu wyniosła 46 (16-82)
   - Najczęściej stosowane antybiotyki:
     - ✓ Amoksycylina/klawulanian w formie doustnej
     - ✓ Amoksycylina/ klawulanian w formie dożylnej
     - ✓ Ciprofloksacyna w formie doustnej
     - ✓ Cefuroksym w formie dożylnej
     - ✓ Amoksycylina w formie doustnej

- Wykazano znaczne zróżnicowanie w zużyciu antybiotyków w zależności od regionu Europy
  - ✓ Centralno/Wschodnia (w tym Polska i kraje bałtyckie) = 31,2 DDD / 100 osobodni
  - ✓ Północna = 48,3 DDD/100 osobodni
  - ✓ Zachodnia = 53,6 DDD/100 osobodni
  - ✓ Południowa = 72,2 DDD/100 osobodni

2. Zużycie antybiotyków w szpitalach w innych krajach:

- 50 DDD/100 osobodni, Słowenia na próbie 29 szpitali, 2007 rok [5]
- 39 DDD /100 osobodni w szpitalach innych niż uniwersyteckie i 59 DDD/100 osobodni w szpitalach uniwersyteckich, Francja 2007 rok [6]
- 69 DDD/100 osobodni , Dania 2007 rok [7]
- 77 DDD/100 osobodni, na próbie 5 szpitali, 2 miejskie i 3 uniwersyteckie, Włochy 2004 rok [8]
- 54 DDD/100 osobodni, Szwecja 2008 rok [9]
- 71 DDD/100 osobodni, na próbie kilkudziesięciu szpitali holenderskich, 2009 rok [10]
- 53 DDD/100 osobodni, na próbie 58 szpitali w Szwajcarii, 2008 rok [11]
- 50 DDD/100 osobodni, na próbie 145 szpitali niemieckich, 2003 rok [12]

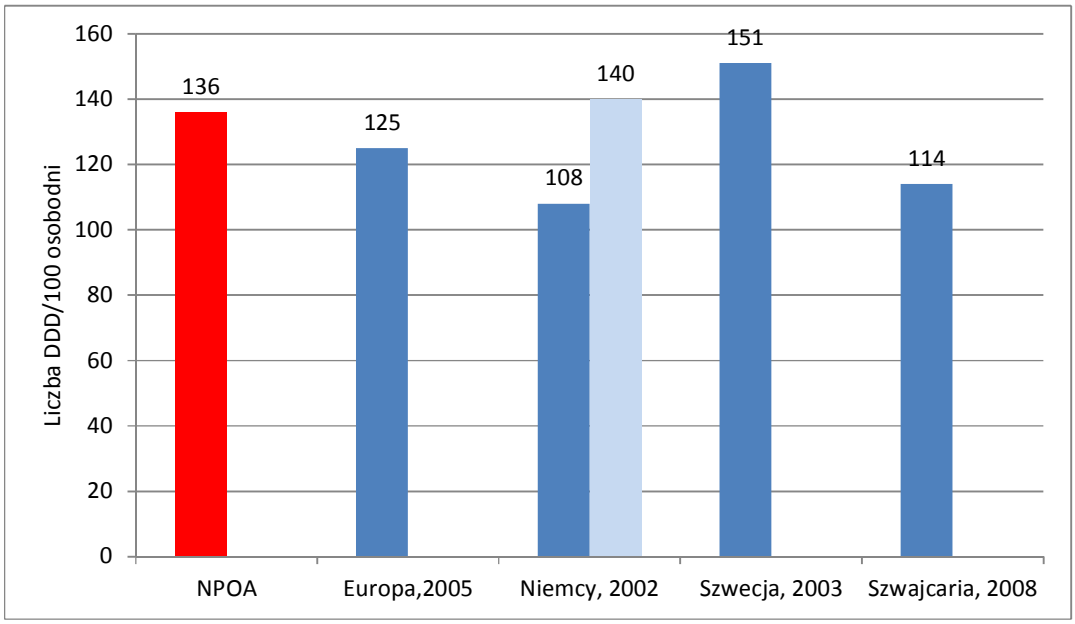
Wykres 7. Porównanie wielkości zużycia antybiotyków w szpitalach pilotażowych NPOA z innymi krajami, liczba DDD/100 osobodni



3. Zużycie antybiotyków w oddziałach intensywnej terapii w innych badaniach, dane w DDD na 100 osobodni

- 125 DDD/100 osobodni na próbie 35 OIT z ośmiu krajów europejskich, 2005 rok [10]
- 114 DDD/100 osobodni na próbie 42 OIT szpitali szwajcarskich, 2008 rok [8]
- 108 DDD/100 osobodni w OIT szpitali innych niż uniwersytecki i 140 DDD/100 osobodni w OIT szpitali uniwersyteckich, na próbie 92 oddziałów szpitali niemieckich, 2002 rok [11]
- 151 DDD/100 osobodni na próbie 14 szwedzkich OIT , 2003 rok [12]

Wykres 8. Porównanie wielkości zużycia antybiotyków w OIT szpitali pilotażowych NPOA z innymi krajami, liczba DDD/100 osobodni



4. Dane z European Surveillance of Antimicrobial Consumption dotyczące struktury zużycia poszczególnych grup antybiotyków [5]:

- Dane za 2002 rok ze szpitali 15 krajów europejskich
- Rozkład zużycia poszczególnych klas antybiotyków
  - Penicyliny : 13-57% (minimalne Finlandia i Grecja); w grupie penicylin amoksycylina z klawulanianem stanowiła ≥ 85% zużycia w Belgii i Luksemburgu i najniższe < 12% w Finlandii, Norwegii, Danii, Szwecji; zużycie penicylin anty-gronkowcowych (odpowiedniki kloksacyliny) było najwyższe ok. 40% w Norwegii i Szwecji i najniższe ok. 1-5% w Polsce, Grecji, Węgrzech)
  - Cefalosporyny : 8% (Francja) – 30% (Grecja, Luksemburg)
  - Tetracykliny : najwyższe 11-12% w Polsce i Szwecji
  - Makrolidy i linkozamidy: najwyższe na Malcie 13% i najniższe w Polsce 4%
  - Flurochinolony 4% (Norwegia) – 17% (Finlandia)

III. Wnioski z analizy zużycia antybiotyków

1. Problemy techniczne napotkane w trakcie podliczania zużycia antybiotyków w DDD

- Szpitale, które wysyłały zużycie antybiotyków w formie bezpośrednich danych z apteki szpitalnej i przeliczeń na DDD dokonywały dwa rodzaje błędów:
  - nie uwzględniano w przeliczeniach preparatów złożonych takich jak np. amoksycylina z klawulanianem, piperacylina z tazobaktamem, że DDD wyliczane jest tylko ze składnika podstawowego tj. amoksycyliny i piperacyliny; i tak DDD dla amoksycyliny z klawulaniem iv wynosi 3 g samej amoksycyliny
  - w kilku obliczeniach dokonano błędów związanych z niejasnym zapisem wydruków z apteki tzn. wyliczono DDD 10-krotnie wyższe niż w rzeczywistości, gdyż to co było liczbą ampułek lub fiolek wyliczono przyjmując, że jest to liczba opakowań po 10 sztuk, dotyczy antybiotyków : amoksycylina z klawulanianem, piperacylina z tazobaktamem, meropenem; w wątpliwych sytuacjach należy wesprzeć się ceną na wydruku, znając koszt zakupu 1 fiolki lub jednego opakowania danego leku

2. Porównanie DDD z PDD

- Zdefiniowana dawka dobowa DDD (ang. Defined Daily Dose) dla niektórych antybiotyków znacząco odbiega od zapisywanej dawki dobowej PDD (ang. Prescribed Daily Dose) co może w sposób znaczący zawyżać stosowanie niektórych antybiotyków (gdy DDD jest niższe od PDD) lub rzadziej zaniżać [13,14,15]; DDD może zawyżać stosowanie antybiotyków w szczególności w oddziałach intensywnej terapii gdzie PDD są najczęściej wyższe niż w innych oddziałach; DDD może znacząco zaniżać stosowanie antybiotyków w oddziałach pediatrycznych
- Mimo tego problemu DDD przeliczane na osobodni hospitalizacji stanowi najlepsze narzędzie umożliwiające porównanie między szpitalami czy krajami oraz zmiany zużycia w danym ośrodku

Tabela. Porównanie zdefiniowanej dawki dobowej (DDD) z zapisywaną dawką dobową PDD

Antybiotyk	**DDD**	**PDD**
Penicylina krystaliczna	6 mln	18-20 mln
Ampicylina iv	2 g	4-8g
Amoksycylina p/o	1g	3g
Piperacylina	14g	12-16g
Kloksacylina	2g	4-12 g
Cefuroksym iv	3g	4,5g
Meropenem	2g	3g

3. Zużycie antybiotyków Polsce na tle innych krajów UE:

- Wielkość zużycia antybiotyków w szpitalach pilotażowych NPOA jest mniejsza aniżeli w innych krajach europejskich
- Wielkość zużycia antybiotyków w oddziałach intensywnej terapii szpitali pilotażowych jest nieznacznie wyższa niż średnia wartość uzyskana z innych europejskich ośrodków 133 vs . 125 DDD/100 osobodni
- Wyższe niż w innych krajach jest zużycie procentowe grup antybiotyków: sulfonamidy (kotrimoksazol), tetracykliny, aminoglikozydy
- Niższe niż w innych krajach jest zużycie procentowe grup antybiotyków: penicyliny antygronkowcowe, penicyliny o wąskim spektrum działania (penicylina), makrolidy
- Bardzo silna dominacja amoksycyliny z klawulanianem w formie dożylnej: antybiotyk również bardzo popularny w innych krajach Unii Europejskiej, jednakże częściej stosowany w formie doustnej

V. Analiza bakteriemii

I. **Wyniki szpitali pilotażowych NPOA**
II. **Analiza porównawcza bakteriemii w szpitalach w innych badaniach**
III. **Wnioski**

I. Analiza bakteriemii - wyniki szpitali pilotażowych NPOA

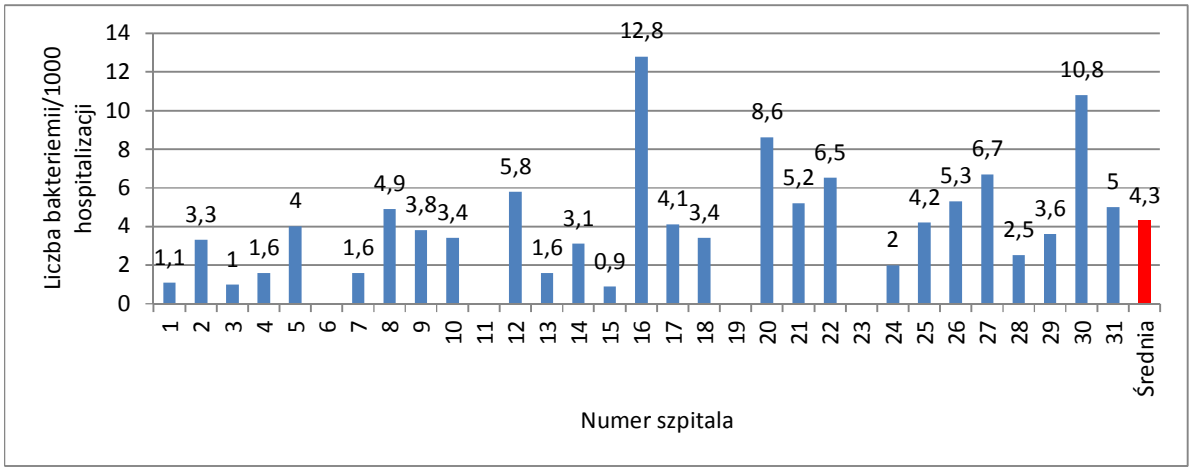
1. Bakteriemie zostały poddane analizie w 3 modułach:

   - Pozaszpitalne zakażenia krwi
   - Szpitalne zakażenia krwi poza OIT
   - Szpitalne zakażenia krwi w OIT

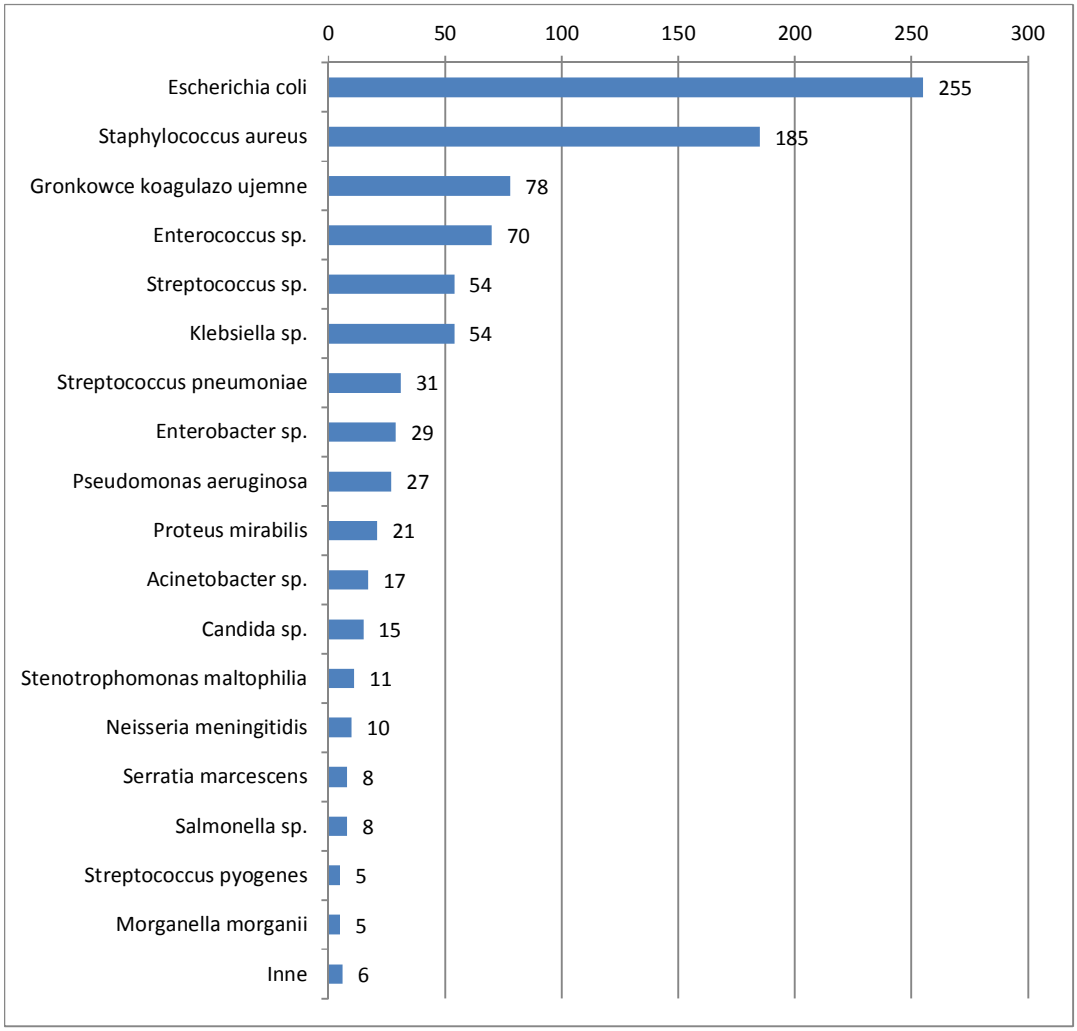
2. Dane ogólne

   - W I edycji szpitali pilotażowych badano okres I-VI 2008 rok
   - W II edycji szpitali pilotażowych badano okres 2009 rok
   - Dane dotyczące bakteriemii przesłano z 28 szpitali; dane przesłane z jednego szpitala uznano za niewiarygodne ze względu na brak weryfikacji wyników, w których identyfikowano gronkowce koagulazo-ujemne; ostatecznie do analizy włączono dane z 27 szpitali
   - Analiza bakteriemii została przeprowadzona na grupie 525266 hospitalizowanych pacjentów w badanym okresie
   - Analiza bakteriemii w OIT została przeprowadzona na próbie 4641 pacjentów leczonych w tych oddziałach w badanym okresie o łącznej liczbie 39125 osobodni
   - Zidentyfikowano 1801 epizodów bakteriemii co daje 4,3 epizody bakteriemii na 1000 hospitalizacji
   - Na 1801 epizodów bakteriemii:
     - 895 stanowiło pozaszpitalne zakażenia krwi
     - 906 stanowiło szpitalne zakażenia krwi
   - Na 906 szpitalnych bakteriemii , miejsce nabycia bakteriemii zidentyfikowano jako:
     - W oddziałach intensywnej terapii : 294 epizodów
     - Poza oddziałami intensywnej terapii : 612 epizodów
   - Średnia zapadalność na bakteriemie szpitalne wyniosła
     - w całym szpitalu: 0,17% tj. 1,7 na 1000 hospitalizacji
     - w OIT:
       - 6,3 na 100 pacjentów (6,3%)
       - 7,5 /1000 osobodni

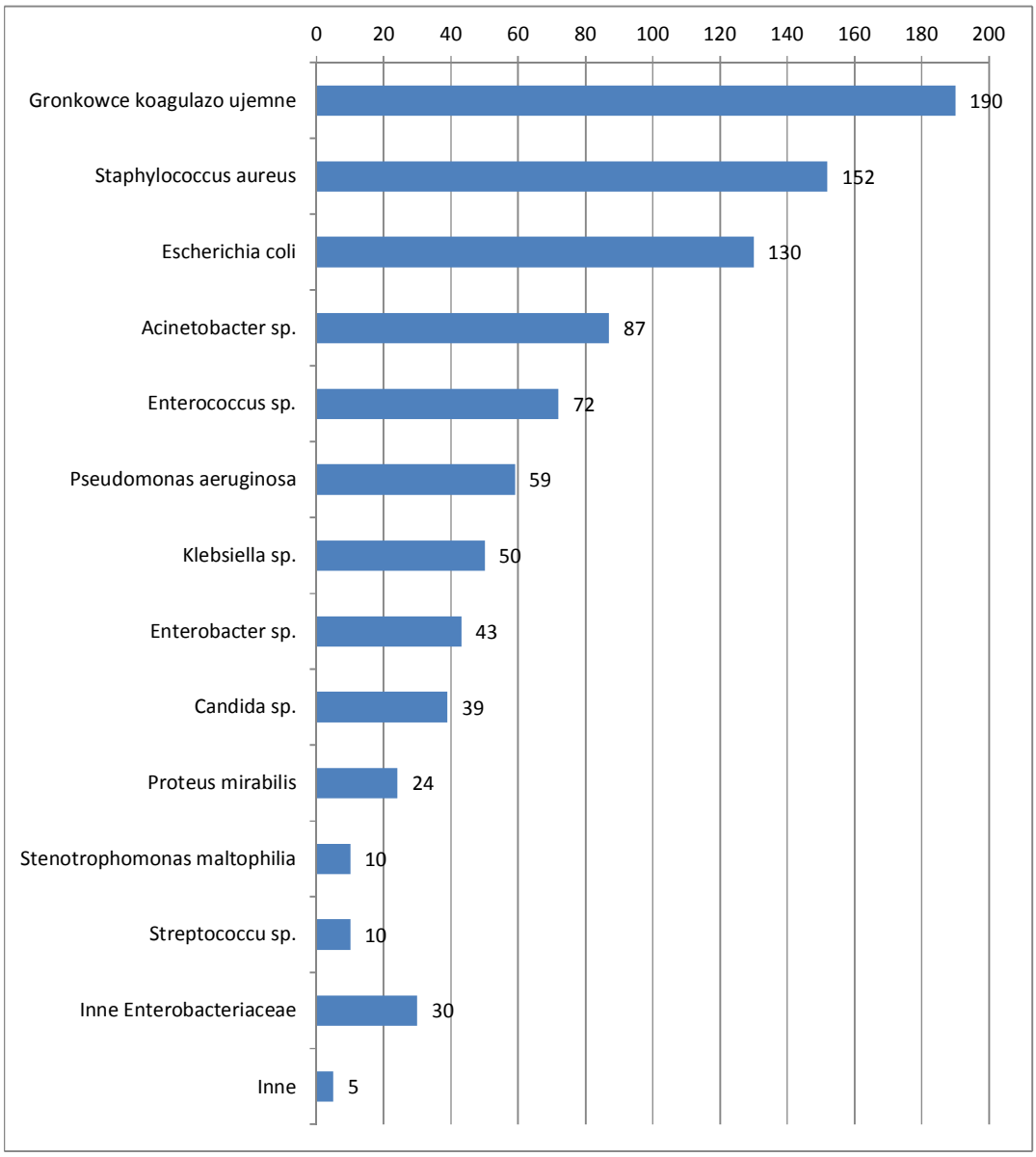
3. Wykres 9. Liczba bakteriemii na 1000 hospitalizacji w szpitalach pilotażowych



4. Wykres 10. Etiologia bakteriemii pozaszpitalnych, 895 przypadków

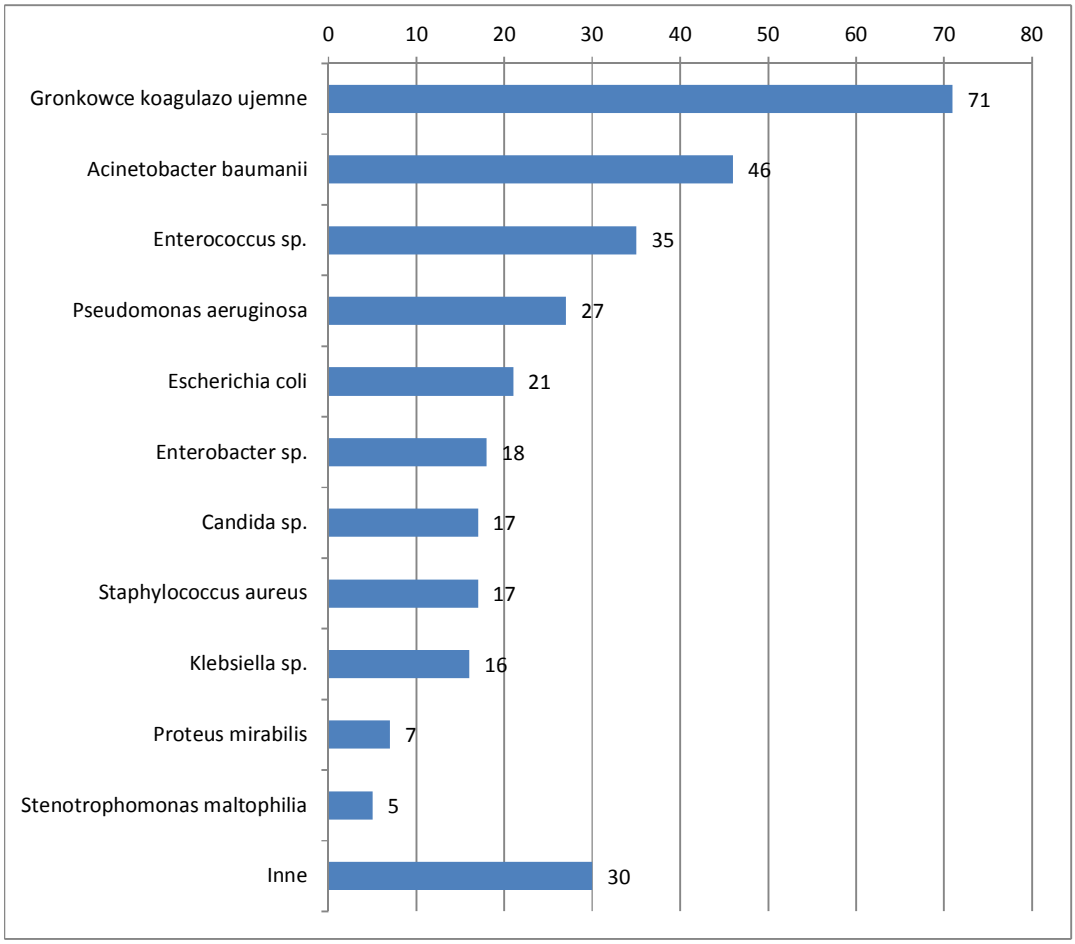


5. Wykres 11. Etiologia bakteriemii szpitalnych, 906 przypadków



6. Główne mechanizmy oporności drobnoustrojów powodujących szpitalne zakażenia krwi
   - MRSA 40/152 (26,3%)
   - Enterobacteriaceae produkujące ESBL: 54/277 (19,5%)
   - Mechanizm oporności typu KPC: 1
   - VRE 2/72 – jeden ośrodek
   - Acinetobacter baumanii oporny na karbapenemy 7/87 (8,0%)
   - Pseudomonas aeruginosa oporny na:
     - Karbapenemy 23/59 (38,9%)
     - Ceftazydym 14/59 (23,7%)
     - Piperacylina 15/59 (25,4%)

7. Wykres 12. Etiologia bakteriemii w OIT , 294 przypadki



II. Dane porównawcze z przeglądu piśmiennictwa

1. Bakteriemie szpitalne vs. pozaszpitalne

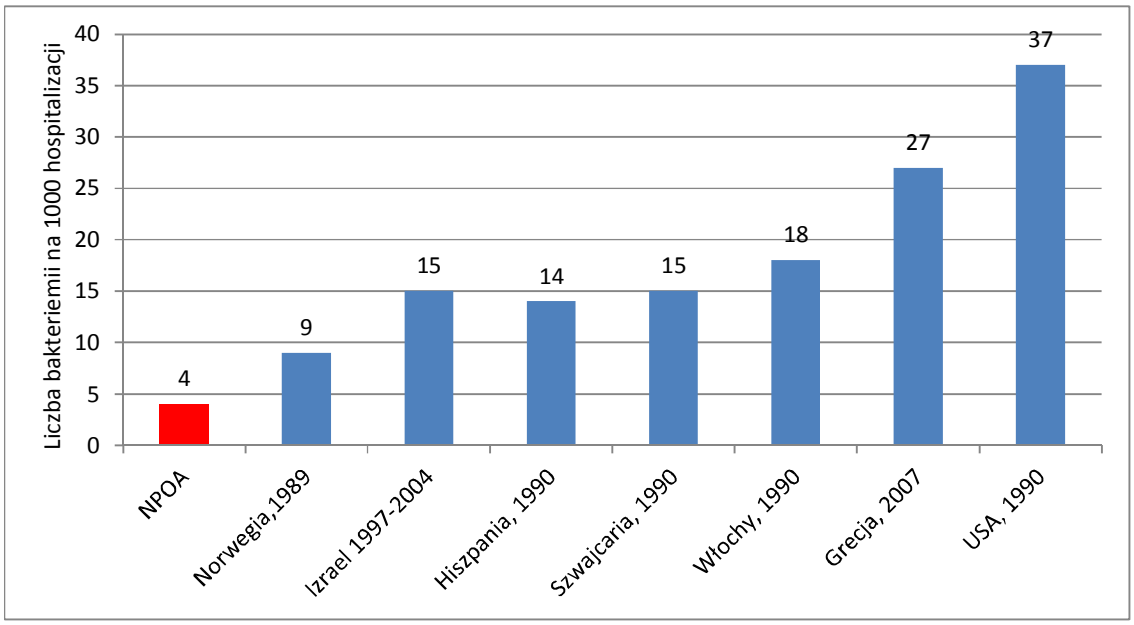
- Dostępne dane z piśmiennictwa wskazują na porównywalną częstość identyfikacji bakteriemii szpitalnych i pozaszpitalnych
    - NPOA: 50% vs. 50%
    - Szpitalne 52% vs 48% pozaszpitalne w szpitalu klinicznym w USA [19]
    - Szpitalne 45% vs 55% pozaszpitalne w szpitalu klinicznym w Izraelu [20]

2. Liczba bakteriemii w szpitalach na podstawie dostępnych publikacji (łącznie szpitalnych i pozaszpitalnych) :

- 15/1000 hospitalizacji, szpital uniwersytecki, Izrael, lata 1997-2004 [20]
- 27 /1000 hospitalizacji, szpital kliniczny w Grecji, lata 2006-2007 [21]
- 37/1000 hospitalizacji, na próbie 9 szpitali uniwersyteckich , USA 1990 [22]
- 14/1000 hospitalizacji, na próbie 3 szpitali uniwersyteckich i miejskich, Hiszpania 1990 [22]

- 15/1000 hospitalizacji, na próbie 2 szpitali uniwersyteckich , Szwajcaria 1990 [22]
- 18/1000 hospitalizacji, na próbie 4 szpitali, Włochy 1990 [22]
- 9/1000 hospitalizacji, szpital uniwersytecki w Norwegii, lata 1988-89 [24]
- 20/1000 hospitalizacji, na próbie 7 duńskich szpitali, 2006 [25]

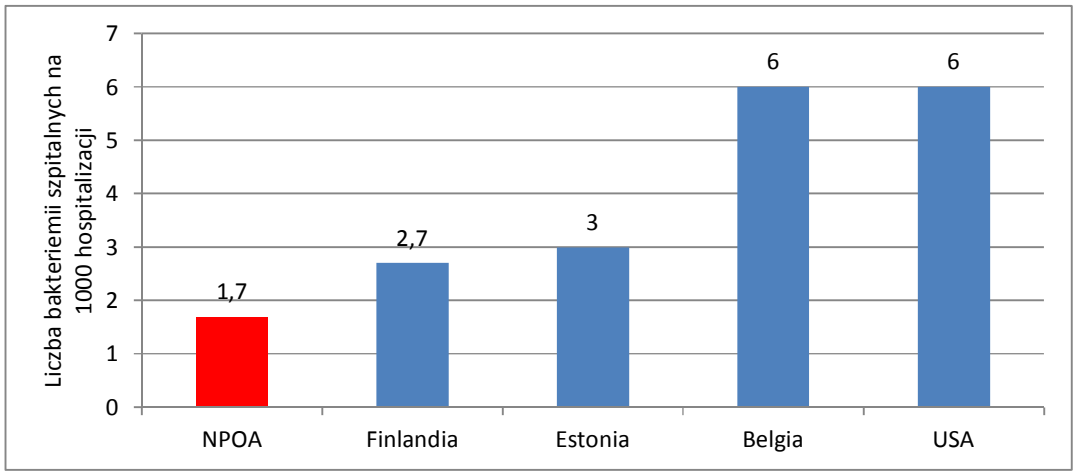
Wykres 13. Liczba bakteriemii na 1000 hospitalizacji w szpitalach NPOA i w innych badaniach



3. Bakteriemie szpitalne – zapadalność

- NPOA 1,7/1000 hospitalizacji
- 6/1000 hospitalizacji: dane amerykańskie na bardzo dużej próbie 49 szpitali i 24 tys. zakażeń krwi [26]
- 3/1000 hospitalizacji, na próbie 3 bardzo dużych estońskich szpitali [27]
- 2,7/1000 hospitalizacji, na próbie 1477 zakażeń krwi z 4 fińskich szpitali [28]
- 6/1000 hospitalizacji, na próbie 117 szpitali w Belgii [29]
- 22/1000 hospitalizacji, na próbie 994 szpitali, USA 2003 [23]

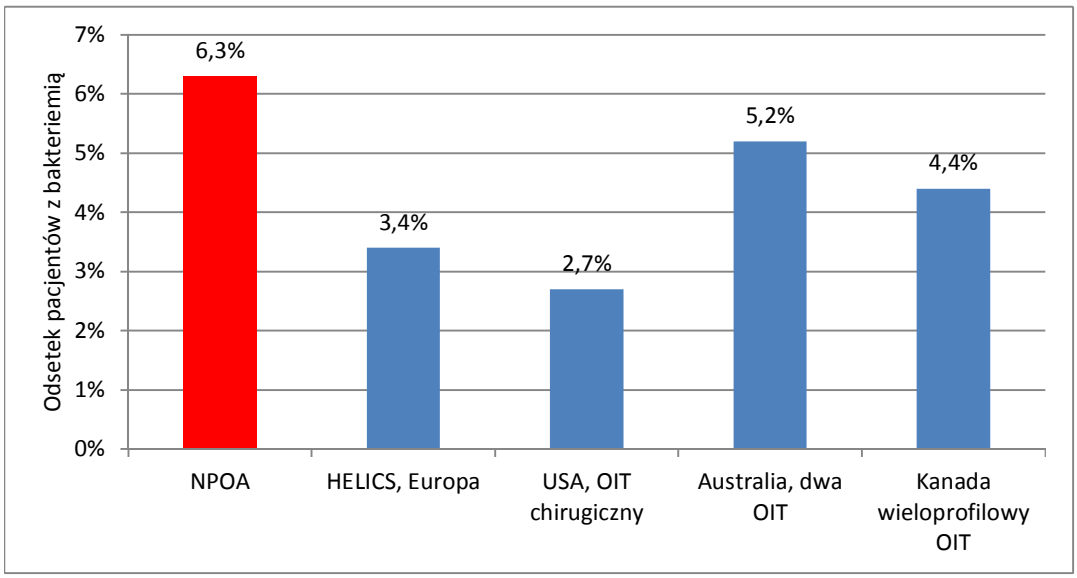
Wykres 14. Liczba bakteriemii szpitalnych na 1000 hospitalizacji



4. Bakteriemie szpitalne na OIT: zapadalność

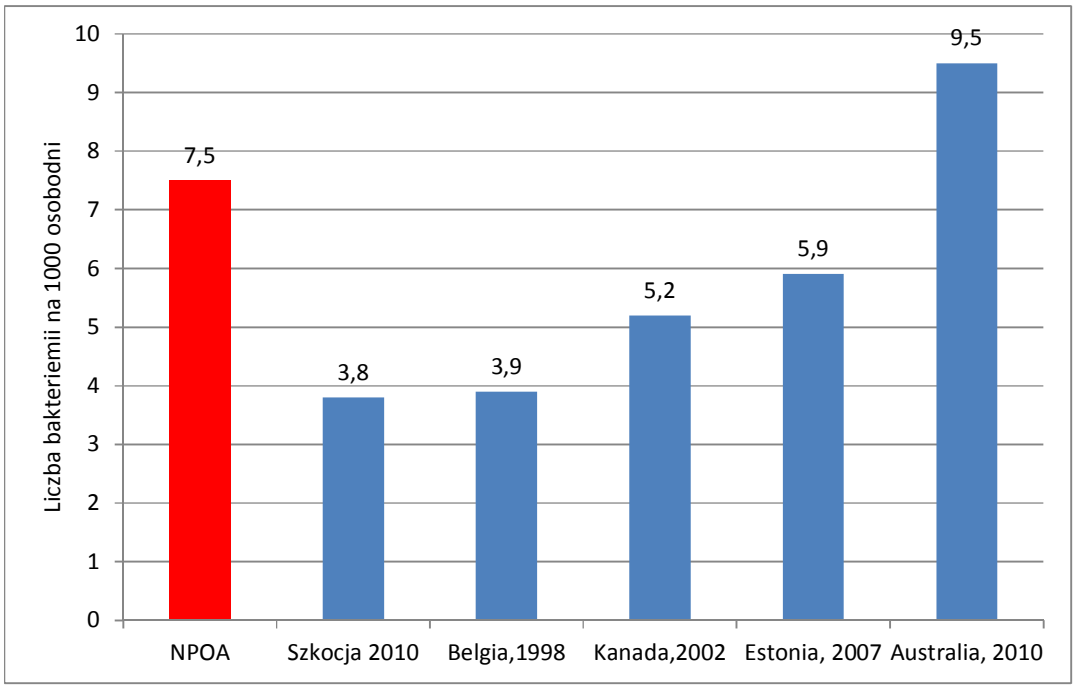
- W przeliczeniu na liczbę hospitalizacji
  - 3,4% pacjentów hospitalizowanych > 48 godz.: dane HELICS z 2008 roku zebrane z 654 europejskich szpitali i próbie 57437 pacjentów [30]
  - 5,2% pacjentów hospitalizowanych > 72 godz. na próbie dwóch uniwersyteckich oddziałów z Australii, 2010 rok [31]
  - 4,4% pacjentów hospitalizowanych > 48 godz.: dane z wieloprofilowego OIT, Kanada 2000 rok [32]
  - 2,7% pacjentów, OIT o profilu chirurgicznym, USA [33]
  - 3,6% pacjentów na próbie 19 OIT, Szkocja 2009-2010 [34]

Wykres 15. Odsetek pacjentów hospitalizowanych w OIT, u których stwierdzana jest bakteriemia szpitalna, do której doszło w trakcie leczenia w oddziale intensywnej terapii

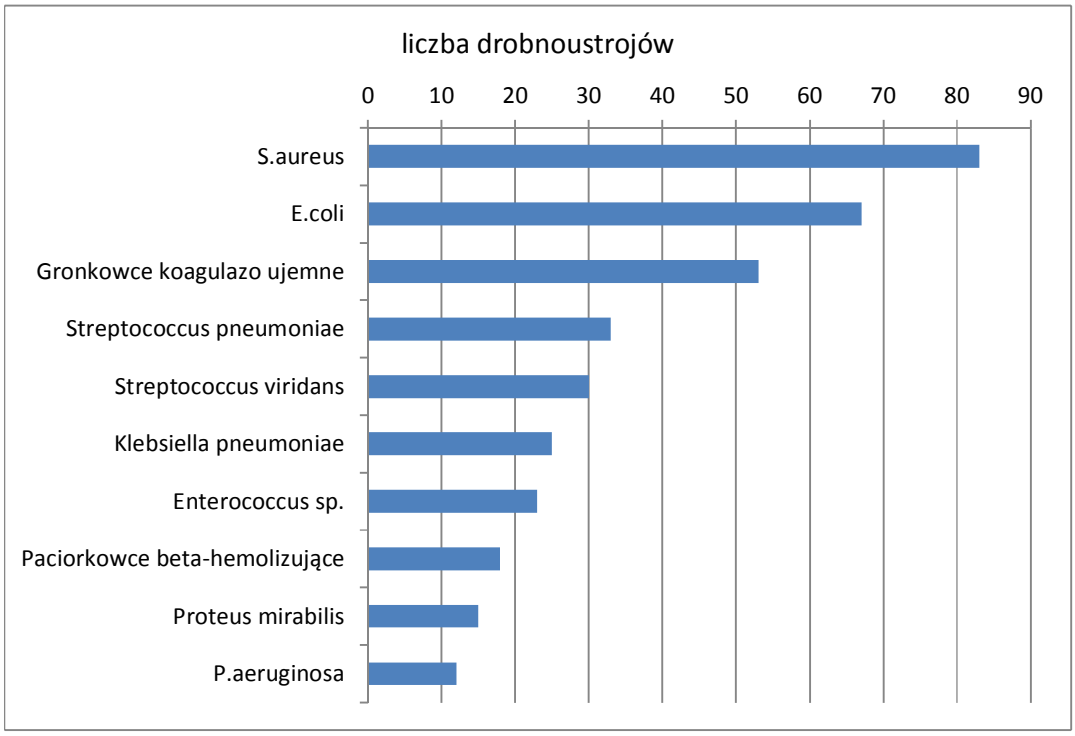


- W przeliczeniu na 1000 osobodni
    - NPOA: 7,5/1000 osobodni
    - 3,9/1000 osobodni, na próbie 117 OIT w Belgii, 1998 rok [29]
    - 5,2/1000 osobodni, w OIT szpitala 3-stopnia referencyjności, Kanada, 2002 [32]
    - 4,6-8,4/1000 osobodni, w zależności od grupy wiekowej, szpital uniwersytecki w Belgii, 2009 rok [35]
    - 9,5/1000 osobodni hospitalizowanych > 72 godz. na próbie dwóch uniwersyteckich oddziałów z Australii, 2010 rok [31]
    - 3,8 /1000 osobodni, na próbie 19 OIT, Szkocja 2009-2010 [34]
    - 5,9/1000 osobodni, na próbie 3 bardzo dużych estońskich szpitali [27]

Wykres 16. Liczba bakteriemii szpitalnych w OIT na 1000 osobodni w szpitalach pilotażowych NPOA i badaniach porównawczych



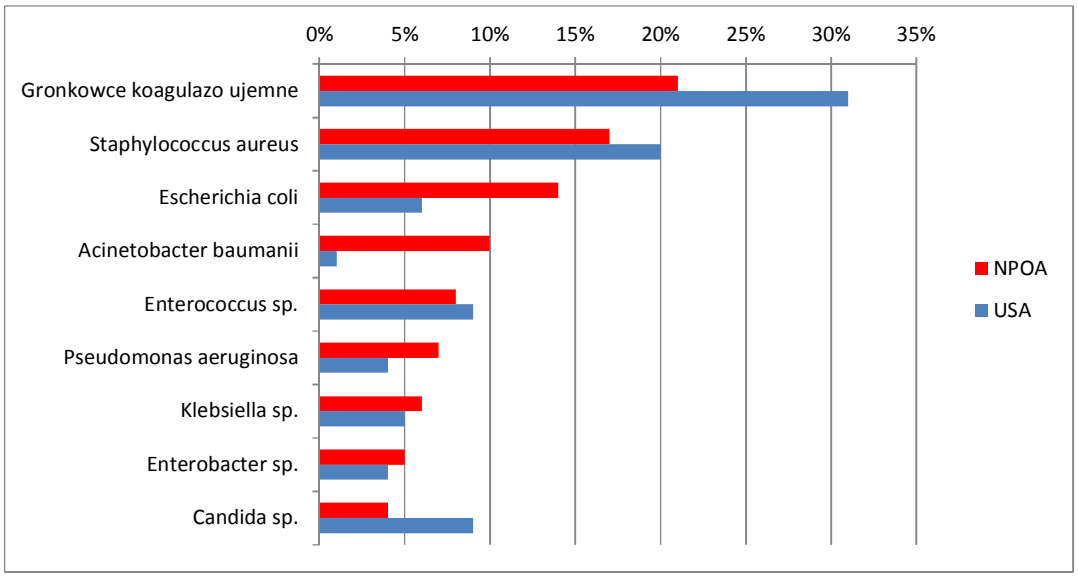
5. Wykres 17. Etiologia pozaszpitalnych zakażeń krwi N=387 ; gronkowce koagulazo ujemne były traktowane jako zanieczyszczenie jeżeli pacjent nie miał założonej linii naczyniowej centralnej, szpital uniwersytecki w USA [36]



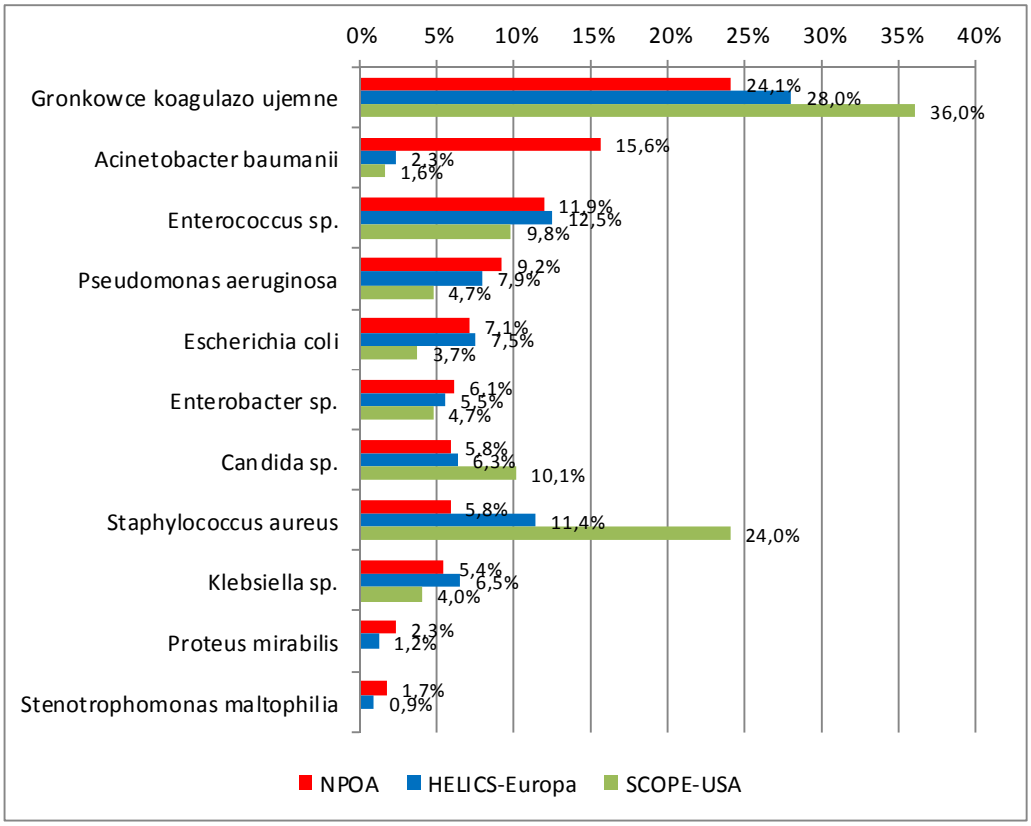
6. Etiologia pozaszpitalnych zakażeń krwi , izolacje z krwi gronkowców koagulazo ujemnych były traktowane jako zanieczyszczenia i nie były poddawane analizie, szpital kliniczny w Barcelonie [37]

Drobnoustrój	**Suma (N=1640)**
Escherichia coli	724
Inne Enterobacteriacae	226
Niefermentujace pałeczki Gram ujemne	56
Streptococcus pneumoniae	184
Staphylococcus aureus	126
Streptococcus viridans	86
Enterococcus sp.	49
Streptococcus agalactiae	33
S.pyogenes	30
Listeria monocytogenes	18
Inne gram dodanie	12
Beztlenowce	52

7. Wykres 18. Etiologia szpitalnych zakażeń krwi, porównanie wyników NPOA z danymi amerykańskimi na bardzo dużej próbie 49 szpitali i 24 tys. zakażeń krwi [26]; dane w procentach izolatów



8. Wykres 19. Porównanie etiologii szpitalnych zakażeń krwi w OIT : szpitale NPOA (294 zakażenia) vs HELICS, Europa 4315 zakażeń, dane z 2008 roku [30] vs. SCOPE, USA na próbie 49 szpitali [26]; dane wyrażone w odsetkach wszystkich izolatów



9. Porównawcza lekooporność drobnoustrojów izolowanych ze szpitalnych zakażeń krwi

- MRSA
  - NPOA 24%
  - Estonia 7%, na próbie trzech szpitali, 2007 rok [27]
  - Hiszpania 36%, na próbie 15 hiszpańskich szpitali, 2010 rok [38]
  - Grecja 44%, szpital uniwersytecki [21]
  - Izrael 48%, szpital uniwersytecki [20]
  - USA 57%, badanie wieloośrodkowe 2004 [26]
  - Wielka Brytania i Irlandia 61% , badanie wieloośrodkowe 2008 [39]

- ESBL
  - NPOA 20 %
  - Hiszpania 15% [38]
  - Estonia 13% [27]
  - Grecja 5% [21]

- Pseudomonas aeruginosa oporny na karbapenemy
  - NPOA 39%
  - Estonia 44% [27]
  - Grecja 45% [21]

III.Wnioski z analizy

1. Liczba bakteriemii w szpitalu

- Liczba identyfikowanych bakteriemii u hospitalizowanych pacjentów w szpitalach pilotażowych wyniosła 4 na 1000 pacjentów co jest wynikiem zdecydowanie mniejszym niż w innych ośrodkach europejskich i amerykańskich, w których liczba bakteriemii wyniosła w przedziale 9-37 na 1000 hospitalizacji
- Zauważalna jest bardzo wyraźna rozpiętość w liczbie identyfikowanych bakteriemii w poszczególnych szpitalach NPOA, w przedziale 0,9-12,8 epizodów na 1000 hospitalizacji
- W OIT liczba bakteriemii szpitalnych przeliczana zarówno na liczbę hospitalizacji jak i 1000 osobodni jest zdecydowanie większa niż stwierdzana w innych oddziałach intensywnej terapii szpitali europejskich i amerykańskich

2. Etiologia bakteriemii pozaszpitalnych

- najczęstszym drobnoustrojem powodującym pozaszpitalne zakażenie krwi w badaniu NPOA jak i badaniach porównawczych jest Escherichia coli; na próbie 3359 pozaszpitalnych zakażeń krwi powodowanych przez E.coli, źródłem tego zakażenia było: zakażenie układu moczowego (65%), drogi żółciowe (14%), jama brzuszna (6%), źródło nieznane (8%), inne (7%) [29]; dla wyboru antybiotyku w leczeniu empirycznym zakażeń o prawdopodobnej etiologii E.coli ważna jest ocena ryzyka oporności na fluorochinolony oraz produkcja ESBL; do najważniejszych z nich należą:

szpitalne nabycie szczepu E.coli (wcześniejsze hospitalizacje), obecność cewnika do pęcherza moczowego, wcześniejsze leczenie flurochinolonem lub beta-laktamem [40]

- w bakteriemii powodowanej przez gronkowce złociste do najważniejszych czynników warunkujących skuteczne leczenie należy identyfikacja źródła zakażenia oraz powikłań wtórnych do bakteriemii gdyż ich obecność decyduje o czasie kuracji oraz o ewentualnym leczeniu chirurgicznym; na próbie 150 pozaszpitalnych zakażeń krwi o etiologii S.aureus zakażenie określono jako pierwotne (tj. bez uchwytnej przyczyny) w połowie przypadków, w 30% źródło stanowiło skóra i tkanki miękkie a w 11% układ kostno-stawowy [41] ; powikłania bakteriemii stwierdzane są u 10-50% pacjentów [42] ; do najczęstszych należą: bakteryjne zapalenie wsierdzia, septyczne zapalenie stawów, zapalenie kręgów, ropień nadtwardówkowy, zakażenie w obrębie mięśni biodro-lędźwiowych
- Gronkowce koagulazo ujemne: w dwóch badaniach porównawczych izolacja tych drobnoustrojów nie była w ogóle brana pod uwagę (traktowano jako zanieczyszczenie) lub uwzględniana jedynie u pacjentów z linią naczyniową centralną; z praktycznego punktu widzenia izolacja tych drobnoustrojów z krwi pobieranej w ciągu 48 godz. od przyjęcia do szpitala może być odzwierciedleniem zakażenia jeżeli występuje kombinacja trzech faktów: 1) drobnoustrój jest izolowany z co najmniej 2 prób krwi pobranych z oddzielnych miejsc, 2) pacjent ma objawy, których nie tłumaczy obecność zakażenia w innym miejscu oraz 3) identyfikowane są czynniki ryzyka do zakażenia tymi drobnoustrojami, a do których należą: obecność linii naczyniowej centralnej oraz zdecydowanie mniej istotne: wcześniejsze zakażenie lub kolonizacja MRSA, przyjęcie z domu opieki, leczenie antybiotykami w ciągu 30 dni przed wystąpieniem objawów [43-46]
- Bakteriemie pozaszpitalne a bakteriemie związane z zakładem opieki zdrowotnej: w badaniu NPOA ok. 25% bakteriemii pozaszpitalnych było spowodowane przez drobnoustroje, które tradycyjnie powodują zakażenia szpitalne, w tym gronkowce koagulazo ujemne, Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter baumanii, Candida sp.; w założeniu programu jako zakażenia pozaszpitalne liczone były bakteriemie gdy posiew krwi był pobierany < 48 godz. od przyjęcia do szpitala; w wielu badaniach w tej grupie chorych bakteriemia identyfikowana przy przyjęciu do szpitala, ma związek z procedurami wykonywanymi w zakładach opieki zdrowotnej i jest wydzielana jako osobna grupa zakażeń związanych z opieka zdrowotną; w grupie bakteriemii identyfikowanych poprzez pobranie krwi w okresie < 48 godz. od przyjęcia do szpitala, odsetek zakażeń związanych z opieką zdrowotną wyniósł 56% na próbie 15 szpitali hiszpańskich [38] i 55% na próbie 3 szpitali amerykańskich [47]; do tych zakażeń dochodzi w domach opieki , są związane z prowadzeniem dializ, niedoborami odporności lub u pacjentów niedawno hospitalizowanych z czynnikami ryzyka do zakażenia np. cewnikiem do pęcherza moczowego [48,49,50]

3. Etiologia szpitalnych zakażeń krwi

- W szpitalach NPOA w porównaniu do wyników uzyskanych w badaniach amerykańskich najczęściej zakażenia krwi są powodowane przez te same drobnoustroje: gronkowce koagulazo ujemne, Escherichia coli oraz gronkowce złociste
- W stosunku do innych drobnoustrojów wyraźnie częściej w szpitalach NPOA dochodzi do zakażeń krwi o etiologii Acinetobacter baumanii
- Etiologia szpitalnych zakażeń krwi w OIT : w porównaniu z wynikami badań amerykańskich i europejskich wyraźnie większa jest częstość bakteriemii o etiologii Acinetobacter baumanii

4. Lekooporność drobnoustrojów stanowiących etiologię bakteriemii szpitalnej

- W stosunku do badań porównawczych, w szpitalach NPOA bakteriemie szpitalne o etiologii gronkowca złocistego rzadziej powodowane są przez szczepy wykazujące oporność na metyclinę, wśród Enterobacteriaceae wyraźnie częściej identyfikowany jest mechanizm oporności typu ESBL i podobnie zauważalna jest bardzo wysoka oporność Pseudomonas aeruginosa na karbapenemy, w stosunku do innych krajów europejskich.

V. Analiza monitorowania punktowego

I. **Wyniki szpitali pilotażowych NPOA**
II. **Analiza porównawcza wyników monitorowania punktowego w szpitalach w innych badaniach**
III. **Wnioski**

I. Wyniki monitorowania szpitali pilotażowych

Dane ogólne

- Dane z monitorowania punktowego przesłano z 27 szpitali; dane z 4 szpitali uznano za niewiarygodne gdyż nie zastosowano właściwych kryteriów rozpoznawania zakażeń szpitalnych; ostatecznie do analiz włączono dane z 23 szpitali
- Monitorowanie jednodniowe objęło:
  - Czynniki ryzyka do wystąpienia zakażenia szpitalnego
  - Zakażenia szpitalne
  - Etiologię zakażeń szpitalnych
  - Zakażenia pozaszpitalne
  - Pacjentów otrzymujących antybiotyk jako profilaktyka okołooperacyjna
  - Pacjentów otrzymujących antybiotyk z niejasnych przyczyn (bez rozpoznania zakażenia i nie jako profilaktyka okołooperacyjna)
  - Ocenę występowania ognisk epidemicznych
- Monitorowanie objęło łącznie 9288 pacjentów

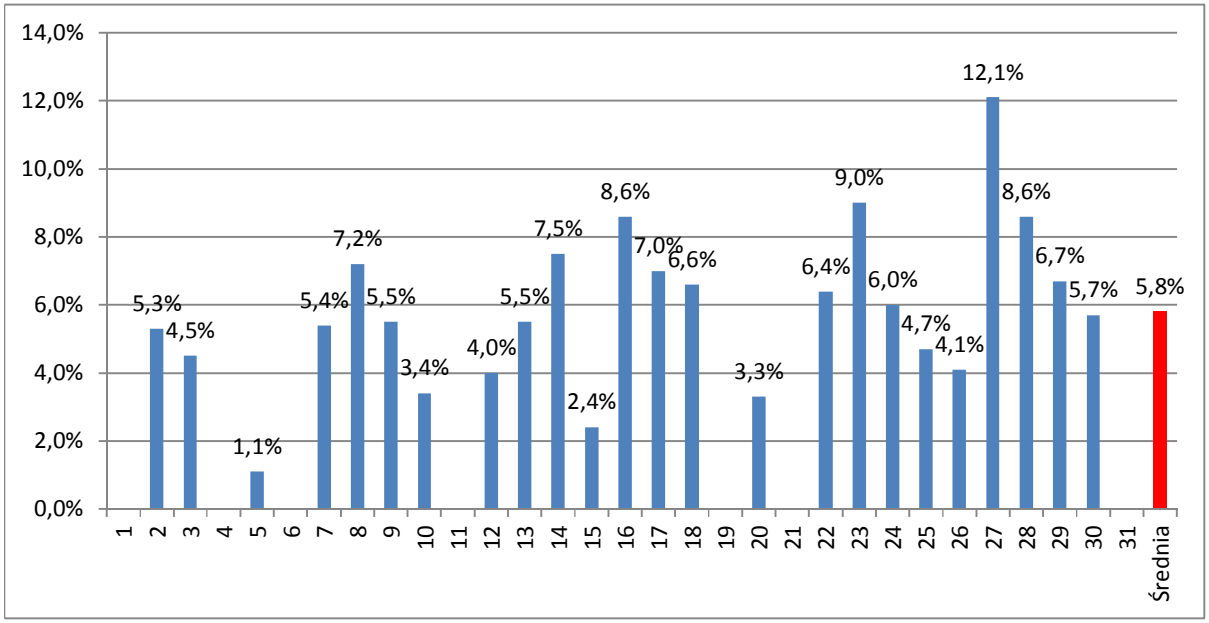
Czynniki ryzyka do wystąpienia zakażenia szpitalnego

1. Pacjenci leczeni w oddziale intensywnej terapii : 173 (1,9%)
2. Pacjenci z cewnikiem do linii naczyniowej centralnej: 349 (3,8%)
3. Pacjenci z cewnikiem do pęcherza moczowego : 1168 (12,6%)
4. Pacjenci obłożnie chorzy: 1541 (16,6%)
5. Pacjenci operowani: 1990 (21,4%)

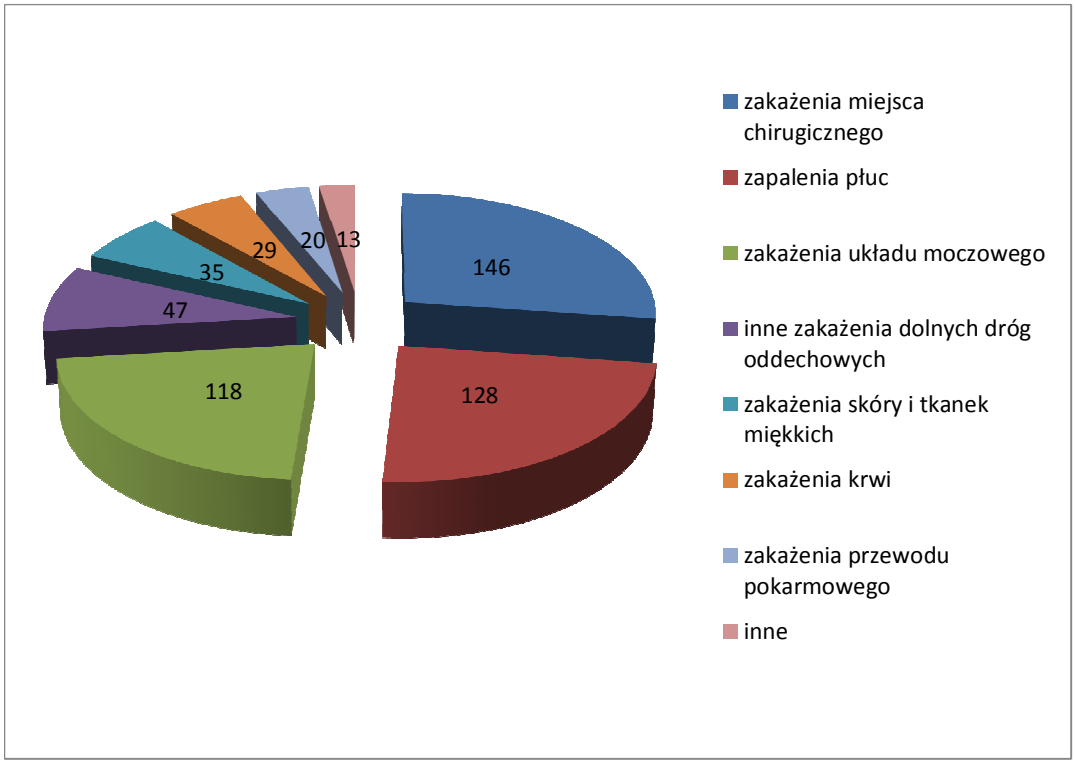
Zakażenia szpitalne

1. Rozpoznano 536 zakażeń szpitalnych u 9288 pacjentów (5,8%)
2. Rozkład zakażeń szpitalnych:
   1) Zakażenia miejsca chirurgicznego = 146 (27,2%)
   2) Zapalenia płuc = 128 (23,9%)
   3) Zakażenia układu moczowego = 118 (22%)
   4) Inne zakażenia dolnych dróg oddechowych = 47 (8,8%)
   5) Zakażenia skóry i tkanek miękkich = 35 (6,5%)
   6) Zakażenia krwi = 29 (5,4%)
   7) Zakażenia żołądkowo-jelitowe = 20 (3,7%) (z tego 2 Clostridium difficile)
   8) Inne = 13 (2,5%)

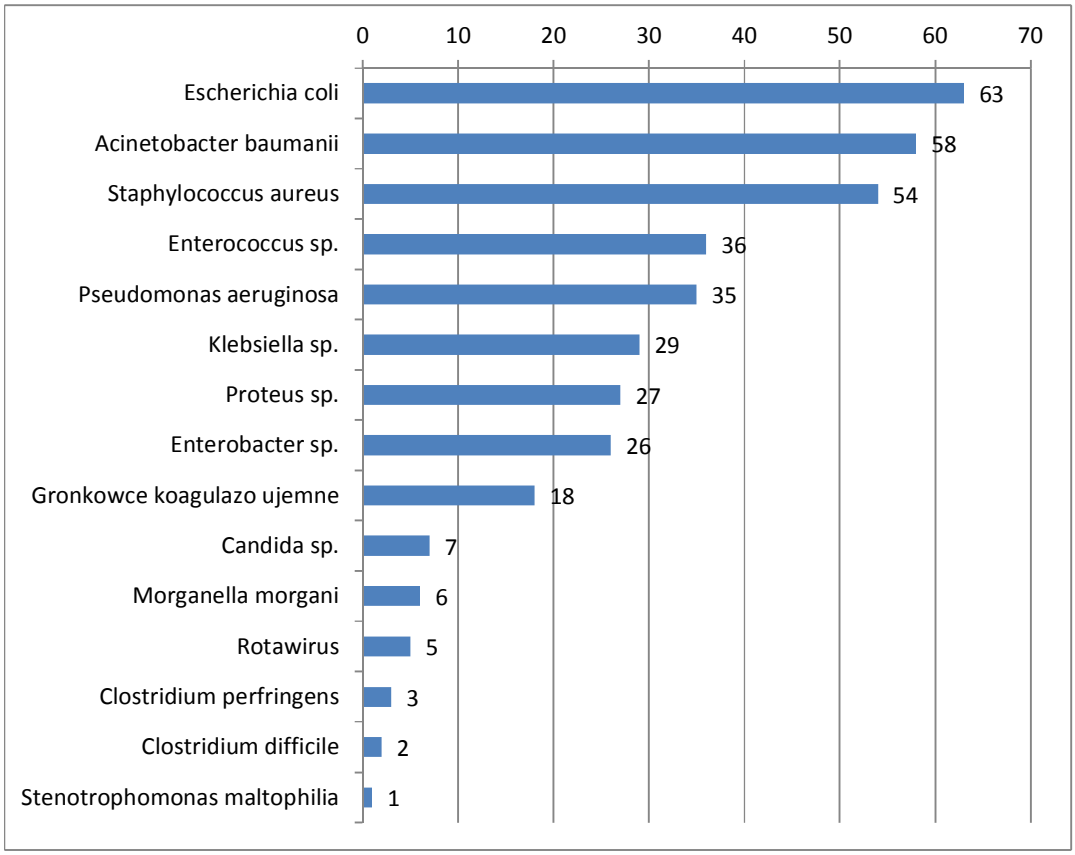
Wykres 20. Odsetek pacjentów, u których identyfikowane były zakażenia szpitalne w monitorowaniu punktowym w poszczególnych szpitalach pilotażowych



Wykres 21. Rozkład zidentyfikowanych zakażeń szpitalnych (536 zakażeń)



3. Wykres 22. Etiologia zakażeń szpitalnych



4. Główne mechanizmy oporności wśród drobnoustrojów powodujących zakażenia szpitalne

- MRSA 33%
- ESBL 25%
- Acinetobacter baumanii oporny na karbapenemy 27%
- Nie stwierdzono Enterobacteriacae o mechanizmie oporności KPC
- Nie stwierdzono enterokoków opornych na wankomycynę

5. Zakażenia pozaszpitalne

- Stwierdzono 1495 zakażeń pozaszpitalnych na 9288 pacjentów (16,1%)

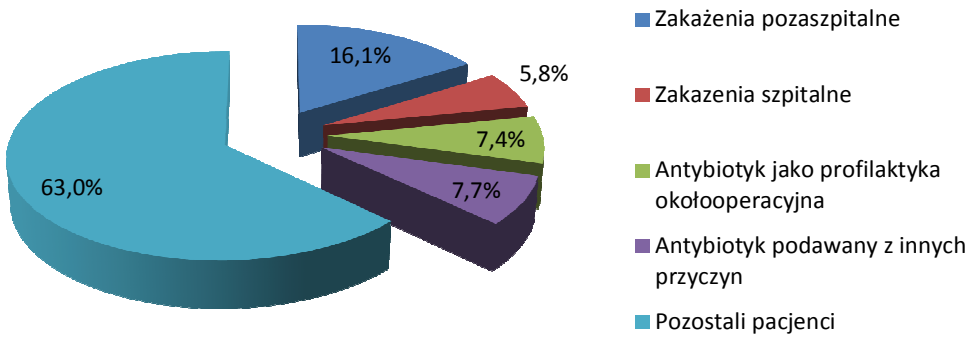
6. Pacjenci otrzymujący antybiotyk z innych powodów niż obecność zakażenia

- Antybiotyk jako profilaktyka okołooperacyjna był podawany u 685 pacjentów na 9288 (7,4%)
- Pacjenci otrzymujący antybiotyk z innych powodów niż zakażenie i profilaktyka okołooperacyjna = 713 (7,7%)

7. Powody dla których pacjenci otrzymywali antybiotyk z innych przyczyn niż zakażenie i profilaktyka okołooperacyjna

Grupa przyczyn	**Podane przyczyny**
Układ oddechowy	Odma opłucnowa, wysięk opłucnowy, drenaż odmy
Układ krążenia	Niewydolność krążenia
Układ moczowo-płciowy	Kolka nerkowa, kamica nerkowa, cewnikowanie dróg moczowych, krwawienie z dróg rodnych
Układ pokarmowy	Żółtaczka mechaniczna , ostre zapalenie trzustki, marskość wątroby, guz jelita
Centralny układ nerwowy	Krwotok mózgowy
Noworodki	Osłonowo ze względu na czynniki ryzyka do zakażenia u matki, wcześniactwo, wyniki mikrobiologicznych wymazów powierzchniowych, wzrot CRP
Uraz	Uraz wielonarządowy, otwarte złamanie, uraz klatki piersiowej
Skóra i tkanki miękkie	Martwica skóry i tkanek miękkich, krwiak pourazowy, oparzenia, owrzodzenia kończyn, wyciek surowiczy z rany pooperacyjnej
Inne	Gorączka, choroba nowotworowa, neutropenia, zakładanie linii naczyniowej centralnej, wysokie CRP, niespecyficzne odchylenia w badaniu radiologicznym klatki piersiowej

8. Wykres 23. Rozkład pacjentów w monitorowaniu punktowym wg modułów , 9288 pacjentów



9. Potencjalne ogniska epidemiczne, które zostały zidentyfikowane w trakcie monitorowania jednodniowego

   - Podejrzenie ogniska epidemicznego było stawiane gdy na oddziale stwierdzano ten sam gatunek drobnoustroju jako przyczynę zakażenia szpitalnego u ≥ 2 pacjentów

	Oddział	Drobnoustrój	Liczba pacjentów
1	Neurologia	Acientobacter baumanii	2
2	Neurochirurgia	Acinetobacter baumanii	2
3	OIT	Acinetobacter baumanii	5
4	OIT	Acinetobacter baumanii	2
5	OIT	Acientobacter baumanii	3
6	OIT	MRSA	4
7	OIT	Acinetobacter baumanii	2
8	Chirurgia	Klebsiella sp. ESBL	3
9	Neurologia	Proteus mirabilis	2
10	OIT dziecięcy	Klebsiella sp. ESBL	3
11	OIT	MRSA	2
12	OIT	Acinetobacter baumanii oporny na karbapenemy	3

II. Dane porównawcze – przegląd piśmiennictwa

1. Czynniki ryzyka do wystąpienia zakażeń

Stosowanie linii naczyniowych centralnych w badaniach punktowych

- NPOA 3,8%
- 29% pacjentów na próbie 6 szpitali, USA, 2003 rok [51]
- 11,3% na próbie 21 szpitali , Włochy [52]
- 3,3 Hiszpania , na próbie 123 szpitali [53]
- 6,3% na próbie 19 szpitali, Slovenia 2003 rok [54]
- 21,8% na próbie trzech szwajcarskich szpitali uniwersyteckich [55]
- 6,6% na próbie 14 szpitali , Grecja 2002 [56]

Odsetek pacjentów leczonych w OIT

- NPOA 1,9%
- 9,6% , Włochy [52]
- 8% na próbie 25 szpitali kanadyjskich [57]
- 3,1% , UK [58]
- 3,7% Slovenia [54]
- 7% , Włochy [59]
- 5,5% Finlandia [60]
- 6,7, Grecja [56]
- 4% Belgia [61]

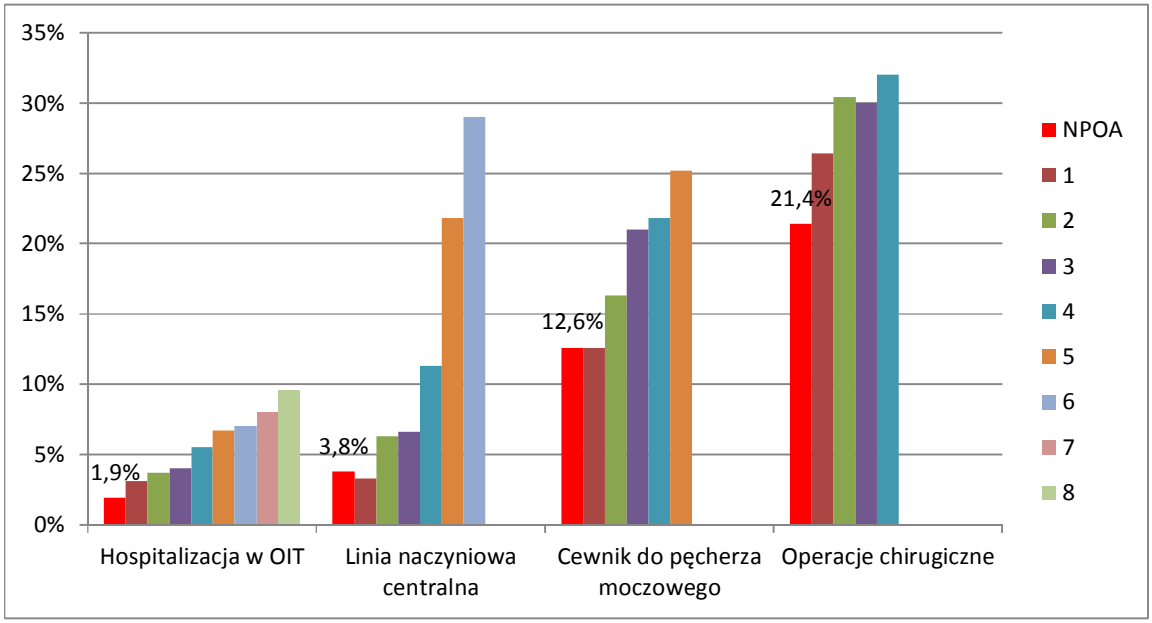
Cewnik do pęcherza moczowego

- NPOA 12,6%
- 25,2% Wlochy [52]
- 12,6% Hiszpania [53]
- 21,8% , Kanada [57]
- 16,3% Slovenia [54]
- 21% Grecja [56]

Pacjenci operowani

- NPOA 21,4%
- 30,4% Włochy [52]
- 32% Finlandia [60]
- 30,4% Słowenia [54]
- 26,4% Grecja [56]

Wykres 24. Czynniki ryzyka do wystąpienia zakażeń szpitalnych, jako procent pacjentów monitorowania punktowego (1-8: wyniki badań porównawczych)

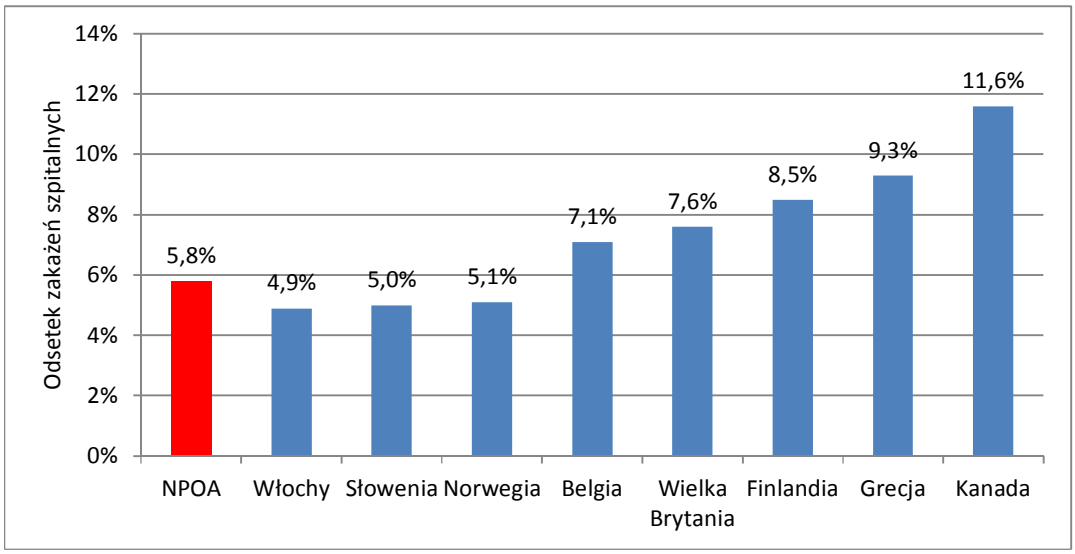


2. Wyniki monitorowania punktowego zakażeń szpitalnych

Kraj, publikacja	Zakres monitorowania	Odsetek	Częstość występowania poszczególnych zakażeń
NPOA	9288 pacjentów	5,8%	ZMChir=27,2%, ZP=23,9%, ZUM =22%, DDOI=8,7%, TM=6,5%, Krew=5,4%, PP=3,7%
Wielka Brytania [58]	76 tys. pacjentów	7,6%	PP=20,6% (z tego połowa to C.difficile), ZUM=19,9%, ZMChir=14,5%, ZP=14,1%, TM=10,4%,PKrew=7%
Włochy [59]	19 tys pacjentów	4,9%	ZUM=32,6%, ZP=22,4%,Z MChir=14,3%, krew = 12,2%, PP=8,2%
Kanada [57]	5750 dorosłych pacjentów	11,6%	ZUM=29,3%, ZP=26%, ZMChir=21,5%, krew=13,8%,C.difficile=8,6%
Norwegia [62]	12 tys pacjentów	5,1%	ZUM = 34%, DDO=29%,ZMChir=28%,
Finlandia [60]	8234 pacjentów	8,5%	ZMChir=29%,ZUM=19%, zakażenia krwi + sepsa=17%, ZP=15%
Grecja [56]	3925 pacjentów	9,3%	DDO=30,3%, ZUM=22,7%,, krew=15,8%, ZMChir=14,8%
Słowenia [54]	6695 pacjentów	5,0%	ZUM=24%, ZP=20%, ZMChir= 14%, krew = 6%
Włochy [52]	9609 pacjentów	6,7%	DDO=36%, ZUM=24%, krew=14%, ZMChir =12%
Belgia [61]	17343 pacjentów	7,1%	ZUM 24%, DDO=20,1%, ZMChir=14,6%, Krew = 13,6%, PP= 12,5%

ZMChir- zakażenia miejsca chirurgicznego, ZUM – zakażenia układu moczowego, ZP- zapalenie płuc, DDO – zakażenia dolnych dróg oddechowych, DDOI- zakażenia dolnych dróg oddechowych inne niż zapalenie płuc, TM- zakażenia skóry i tkanek miękkich, PP- zakażenia przewodu pokarmowego, PKrew-pierwotne zakażenia krwi

Wykres 25. Wyniki monitorowania punktowego zakażeń szpitalnych NPOA i inne kraje



3. Etiologia zakażeń szpitalnych – przegląd piśmiennictwa

Włochy [52]

1) E.coli = 16,8%
2) S.aureus = 15%
3) Pseudomonas aeruginosa=13%
4) Candida sp.=9%

Finlandia [60]

1) E.coli = 13%
2) S.aureus = 10%
3) E.faecalis = 9%
4) Koagulazo ujemne gronkowce = 8%
5) Pseudomonas aeruginosa = 6%
6) Candida sp. =6%
7) Clostrdium diffcile = 5%

Słowenia [54]

1) S.aureus = 18,2%
2) E.coli = 10,2%
3) Gronkowce koaugulazo ujemne=7,5
4) Pseudomonas aeruginosa = 7%
5) Candida sp. = 7%

8. Wyniki monitorowania punktowego zakażeń pozaszpitalnych

- NPOA = 16,1%
- Wielka Brytania 14,7%, badanie wieloośrodkowe [63]
- Niemcy 10% , badanie wieloośrodkowe [64]
- Litwa 13,4%, badanie wieloośrodkowe [65]

III. Wnioski z analizy monitorowania jednodniowego

1. Czynniki ryzyka do wystąpienia zakażenia szpitalnego

- Porównanie wyników uzyskanych w szpitalach NPOA i badań wykonanych w innych krajach , głównie europejskich i USA, wskazuje, że w badaniu NPOA zdecydowanie rzadziej stwierdzane są główne czynniki ryzyka do wystąpienia zakażenia szpitalnego niż w szpitalach krajów europejskich i USA; zdecydowanie mniejszy jest odsetek pacjentów hospitalizowanych w OIT, oraz zdecydowanie rzadziej zakładana jest linia naczyniowa centralna

2. Wyniki monitorowania zakażeń szpitalnych

- W badaniu w szpitalach NPOA stwierdzono zakażenia szpitalne u 5,8 % co daje wynik nieznacznie mniejszy od średniej (6,8%) uzyskanej na podstawie wyników z 7 innych badań europejskich
- Zdecydowanie relatywnie mniej stwierdzono zakażeń, których podstawę rozpoznania stanowi wynik badania mikrobiologicznego tj. układu moczowego i krwi oraz zakażeń przewodu pokarmowego; zakażenia Clostridium difficile zostały stwierdzone tylko w jednym szpitalu co zapewne wynika z braku wykonywania diagnostyki w tym kierunku
- Problem stanowiło rozpoznawanie zakażeń dolnych dróg oddechowych w tym tzw. zakażenia inne niż zapalenie płuc
- Znaczny problem diagnostyczny stanowiły zakażenia tkanek miękkich inne niż zakażenia miejsca operowanego

3. Etiologia zakażeń szpitalnych

- Acinetobacter baumanii: w badaniu NPOA ten drobnoustrój stanowił drugą pod względem częstości etiologię zakażeń szpitalnych co stanowi wyjątkowo specyficzną sytuację; tak wysoka pozycja tego drobnoustroju może wynikać z dwóch powodów: 1) trudności różnicowania między kolonizacją a zakażeniem, 2) występowaniem ognisk epidemicznych: na podstawie danych przesłanych ze szpitali obecność ognisk A. baumanii można podejrzewać w 7 oddziałach z tego w 5 OIT; wystąpienie ogniska epidemicznego A. baumanii, które przybiera charakter przewlekły oznacza bardzo wysoką kontaminację środowiska OIT; w tej sytuacji wygaszenie ogniska będzie trudne bez zamknięcia oddziału i radykalnej dekontaminacji środowiska i sprzętu;
- Pozostałe drobnoustroje występowały ze zbliżoną częstością jak w innych badaniach porównawczych

4. Zakażenia pozaszpitalne

- stwierdzenie zakażeń pozaszpitalnych u 16,1% chorych jest nieco wyższe od wyników uzyskanych w badaniach porównawczych

5. Pacjenci otrzymujący antybiotyk jako profilaktyka okołooperacyjna

- Na wyniki rzutuje się brak ustalonego sposobu liczenia pacjentów, którzy w dniu monitorowania otrzymywali antybiotyk profilaktycznie; brak jest ustalonego konsensusu jednakże prawdopodobnie najlepszym rozwiązaniem będzie przyjęcie okresu 24 godz. wstecz od przyjętej godziny wyjściowej 8:00 w dniu monitorowania

6. Pacjenci otrzymujący antybiotyk jako profilaktyka okołooperacyjna lub z powodu niejasnych przyczyn

- W dniu monitorowania 7,4% pacjentów otrzymywało antybiotyk jako profilaktyka okołooperacyjna i 7,7% było leczonych antybiotykiem z niejasnych przyczyn;

- W badaniu punktowym ESAC dotyczącym stosowania antybiotyków na próbie 20 europejskich szpitali, profilaktyka okołooperacyjna była stosowana u 6% pacjentów a u 3% antybiotyki były stosowane z powodu niejasno określonej profilaktyki medycznej [66]
- na podstawie wyników i komentarzy przedstawianych przez szpitale NPOA można wydzielić dwie grupy chorych, u których podawanie antybiotyku może być nieuzasadnione: 1) otrzymujących antybiotyk z powodu stwierdzenia czynników ryzyka do wystąpienia zakażenia, u których przedłużana jest profilaktyka okołooperacyjna oraz 2) niejasny obraz kliniczny lub medyczne czynniki ryzyka do zakażenia: głównie pacjenci z przewlekłymi owrzodzeniami tkanek miękkich, niewydolnością krążenia i podejrzeniem zapalenia płuc

7. Różnice między zapadalnością (zachorowalnością , ang. incidence) a chorobowością (ang. prevalence) związaną z zakażeniami szpitalnymi

- Uzyskane dane w monitorowaniu punktowym określają chorobowość punktową tzn. liczbę chorych na zakażenia szpitalne w danej chwili w stosunku do liczby aktualnie hospitalizowanych pacjentów
- Zapadalność określa jaki odsetek pacjentów ulega zakażeniom szpitalnym w określonym przedziale czasowym i jest wyliczana w wyniku długofalowego monitorowania np. w okresie roku.
- Dane dotyczące chorobowości podają wyższe wartości niż zapadalność na zakażenia szpitalne czyli rzeczywisty odsetek hospitalizowanych pacjentów, u których dochodzi do zakażenia szpitalnego [67]; różnica jest tym większa im bardziej zakażenia szpitalne wydłużają czas hospitalizacji.
- Określanie chorobowości punktowej jest zdecydowanie prostsze niż określanie zapadalności na zakażenia szpitalne , jest stosowane coraz częściej i prawdopodobnie ten sposób monitorowania będzie zalecany przez Komisję Europejską
- Na podstawie uzyskanych danych z monitorowania punktowego prowadzonego w szpitalach pilotażowych nie jest możliwe wyliczenie zapadalności na zakażenia szpitalne gdyż brak jest danych o średnim czasie wydłużenia hospitalizacji z powodu zakażenia oraz średniego czasu jaki upływał między przyjęciem do szpitala a wystąpieniem zakażenia, a więc danych potrzebnych do skorzystania z formuły Rhame i Sudderth [68]; w badaniach porównujących chorobowość punktową (prevalence) z zapadalnością, wyniki badania punktowego zawyżały rzeczywisty odsetek pacjentów ulegających zakażeniom szpitalnym o ok. 30% [69,70]

Wnioski główne

1. Wielkość zużycia antybiotyków w polskich szpitalach jest nieco niższa niż przeciętna uzyskana w badaniach europejskich

2. Wielkość zużycia antybiotyków w oddziałach intensywnej terapii szpitali pilotażowych jest nieco wyższa niż przeciętna uzyskana w badaniach europejskich

3. Amoksycylina z klawulanianem w formie dożylnej jest zdecydowanie najczęściej stosowanym antybiotykiem w polskich szpitalach i również w oddziałach intensywnej terapii

4. Liczba identyfikowanych zakażeń krwi (łącznie pozaszpitalnych i szpitalnych) w przeliczeniu na 1000 hospitalizowanych jest kilkukrotnie niższa niż średnia uzyskana z badań w innych krajach europejskich i USA (4 vs 20); ponieważ łączny odsetek pacjentów, u których w badaniu punktowym NPOA rozpoznawana są zakażenia pozaszpitalne i szpitalne jest zbliżony z wynikami badań z innych krajów (ok. 20-25%), to zdecydowanie mniejszą liczbę identyfikowanych zakażeń krwi należy tłumaczyć mniejszą częstością wykonywania posiewów krwi; mimo niskiej średniej wartości, zauważalna jest istotna rozpiętość identyfikowanych zakażeń krwi miedzy szpitalami pilotażowymi (0,9-12,8 na 1000 hospitalizacji)

5. Zapadalność na szpitalne zakażenia krwi w oddziałach intensywnej terapii jest ok. 90% wyższa niż stwierdzona w wieloośrodkowych badaniach europejskich

6. U pacjentów przyjmowanych do szpitala z obrazem klinicznym wskazującym na zakażenie krwi lub sepsę, aż w 25% dodatnich posiewów krwi identyfikowane są drobnoustroje bardziej typowe dla zakażeń szpitalnych co oznacza, że w wyborze antybiotykoterapii empirycznej zakażeń stwierdzanych przy przyjęciu do szpitala należy, podobnie jak dla zakażeń szpitalnych, brać pod uwagę czynniki ryzyka do zakażenia patogenem o większej lekooporności

7. Etiologia szpitalnych zakażeń krwi w OIT i poza OIT jest zbliżona do wyników uzyskanych w krajach europejskich i USA z wyjątkiem bardzo częstych zakażeń o etiologii Acinetobacter baumanii

8. Lekooporność drobnoustrojów powodujących zakażenia krwi jest porównywalna z danymi z innych krajów europejskich dla wysokiej oporności Pseudomonas aeruginosa na karbapenemy (40%), niższa jako odsetek gronkowców złocistych opornych na metycylinę i wyższa w częstości produkcji przez Enterobacteriaceae beta-laktamaz o rozszerzonym spektrum działania

9. W badaniu punktowym odsetek zakażeń szpitalnych jest niższy niż średni stwierdzany w innych badaniach europejskich (5,8% vs. 7,3%)

10. W przypadku stwierdzenia wyższego odsetka pacjentów z zakażeniami szpitalnymi w badaniu punktowym niż uzyskana średnia, nie można stwierdzić czy wynika on z mniej skutecznego program zapobiegania zakażeniom szpitalnym, większej gęstości czynników ryzyka do wystąpienia zakażenia czy też skuteczniej prowadzonego monitorowania

11. W badaniu punktowym zauważalne jest zdecydowanie rzadsze występowanie czynników ryzyka do wystąpienia powikłań infekcyjnych hospitalizacji w szpitalach NPOA niż w innych badaniach europejskich, głównie odsetka pacjentów leczonych w OIT (1,9% vs. 6%) i częstości stosowania linii naczyniowej centralnej (3,8% vs. 11,4%)

12. Określenie zapadalności (ang. incidence) na zakażenia szpitalne na podstawie wyliczenia z otrzymanej chorobowości (ang. prevalence), może być obarczone błędem , jednakże na podstawie dostępnych publikacji, które wskazują, że badania punktowe zawyżają odsetek pacjentów z powikłaniami infekcyjnymi hospitalizacji o ok. 1/3, można założyć że ok. 4% pacjentów w polskich szpitalach może ulegać zakażeniom szpitalnym

13. Rozkład zakażeń szpitalnych wskazuje na relatywnie mniejszą częstość identyfikacji zakażeń szpitalnych rozpoznawanych na podstawie badań mikrobiologicznych tj. zakażeń układu moczowego i zakażeń krwi w stosunku do zakażeń rozpoznawanych na podstawie obrazu klinicznego tj. zakażeń miejsca operowanego i zakażeń układu oddechowego

14. Częstość identyfikacji pacjentów otrzymujących antybiotyk jak profilaktykę okołooperacyjną jest zbliżona do wyników uzyskanych w wieloośrodkowych badaniach europejskich, natomiast częstość podawania antybiotyków z niejasnych przyczyn, najczęściej określanych jako profilaktyka medyczna jest dwukrotne większa

Piśmiennictwo:

1. The Council of European Communities. Council Recommendation of 15 November 2001 on the prudent use of the antimicrobial agents in the human medicine (Text with EEA relevance), Official Journal of the European Communities, 2002/77/EC.
2. 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.
3. Horan T. Andrus M., Dudeck M. : CDC/NHSN surveillance definition of health care–associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting, Am J Infect Control 2008; 36:309-32.
4. MacKenie F., Monnet D., Gould I.: Relationship between the number of different antibiotics used and the total use of antibiotics in european hospitals, J Antimicrob Chemother 2006;58:657-60.
5. Cizman M.: Nationwide hospital antibiotic consumption in Slovenia, J Antimicrob Chemother 2011; 2189-91.
6. Dumartin C, L'Heriteau F, Pefau M., i wsp.: Antibiotic use in 530 French hospitals: results from a surveillance network at hospital and ward levels in 2007, J Antimicrob Chemother 2010; 65: 2028–36.
7. Jensen U., Skjot-Rasmussen L., Olsen S., i wsp.: Consequences of increased antibacterial consumption and change in pattern of antibacterial use in Danish hospitals, J Antimicrob Chemother 2009;63:812-6
8. Vaccheri A., Silvani M., Beraglia l., i wsp.: A 3 year survey on the use of antibacterial agents in five Italian hospitals, J Antimicrob Chemother 2008;61:953-8.
9. SWEDRES 2008. http://soapimg.icecube.snowfall.se/strama/Swedres% 202008%20rattadversion.pdf
10. The Dutch Working Party on Antibiotic Policy .www.swab.nl/swab/cms3.nsf/viewdoc/hom-01?opendocument
11. Pluss-Suard C., Pannatier A., Kronenberg A., i wsp.: Hospital antibiotic consumption in Switzerland: comparison of a multicultural country with Europe, J Antimicrob Chemother 2011 w trakcie druku.
12. De With K., Steib-Bauert M., Straach P., i wsp.: Is there significant regional variation in hospital antibiotic consumption in Germany? Infection 2006;34:274-277.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. Hanberger H., Arman D., Gill H., i wsp: Surveillance of microbial resistance in European Intensive Care Units: a first report from the Care-ICU programme for improved infection control, Intensive Care Med 2009; 35:91-100.
17. De With K., Meyer E., Steib-Bauert M., i wsp.: Antibiotic use in two cohorts of German intensive care unit, J Hosp Infect 2006;64:231-7.

18. Hanberger H., Burman L., Cars O., i wsp.: Low antibiotic resistance rates in Staphylococcus aureus, Escherichia coli and Klebsiella spp but not in Enterobacter spp and Pseudomonas aeruginosa: a prospective observational study in 14 Swedish ICUs over a 5-year period, Acta Anaesthesiol Scand 2007;51:937-941.
19. Diekema D., Beekmann S., Cahpin K., i wsp.: Epidemiology and Outcome of Nosocomial and Community-Onset Bloodstream Infection, J Clin Microbiol 2003;41:3655-60.
20. Marchaim i wsp.: Epidemiology of bacteremia episodes in a single centre: increase in Gram negative isolates, antibiotic resistance and patient age, Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2008,27:1045-51.
21. Starakis I., Mazokopakis E., Siagris D., i wsp.: Comparison of community and hospital-acquired bacteremia in a Greek university hospital: one year experience, Med Prac Rev 2010;1:1-8.
22. Washington J.: An international multicenter study of blood culture practices, Eur J Clin MIcrobiol Infect Dis 1992;11: 1115-8.
23. Al- Rawajfah O., Stetzer F., Hewitt J.: Incidence of and risk factors for nosocomial bloodstream infections in adults in the United States, Infect Control Hosp Epidemiol 2009;30:1036-44
24. Haug J., Harthug T., Kalager A., i wsp.: Bloodstream infection at a Norwegian university hospital, 1974-79 and 1988-89: changing etiology, clinical features and outcome, Clin Infect Dis 1994; 19: 246-56 .
25. Soogard M.: Temporal Changes in the Incidence and 30-Day Mortality associated with Bacteremia in Hospitalized Patients from 1992 through 2006: A Population-based Cohort Study, Clin Infect Dis 2011;52:61-9.
26. Wisplinghhoff H., Bischoff T., Tallent S. i wsp.: Nosocomial Bloodstream Infections in US Hospitals: Analysis of 24,179 Cases from a Prospective Nationwide Surveillance Study, Clin Infect Dis 2004;39:309-17.
27. Mitt P., Adamson V., Loivukene K., i wsp.: Epidemiology of nosocomial bloodstream infections in Estonia J Hosp Infect 2009;71:365-70.
28. Lyytikäinen O., Lumio L., Sarkkinen H.: Nosocomial bloodstream infections in finnish hospitals during 1999–2000, Clin Infec Dis 2002; 35:e14- e19.
29. Ronveaux O., Jans B., Suetens C., i wsp. : Epidemiology of bloodstream infections in Belgium 1992-96, Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1998;17:695-700.
30. ECDC: Annual epidemiological report on communicable diseases in Europe, 2010. www.ecdc.europa.eu
31. Prowle J., Echeverri J., Ligabo E., i wsp.: Acquired bloodstream infections in the intensive care unit: incidence and attributable mortality, Crit Care 2011;15:R100.
32. Laupland K., Zygun D., Davies D., i wsp.: Population-based assessment of intensive care unit-acquired bloodstream infections in adults: Incidence, risk factors, and associated mortality rate, Crit Care Med 2002; 30:2462-7.
33. Pittet D., Tarara D., Wenzel R.: Nosocomial bloodstream infection in critically ill patients. Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality, JAMA 1994, 271:1598-1601.
34. Intensive Care Unit Associated Infection Surveillance Programme – pilot report 2011. Health Protection Scotland.
35. Blot S. Cankurtaran M., Petrovic M., i wsp.: Epidemiology and outcome of nosocomial bloodstream infection in elderly critically ill patients: A comparison between middle-aged, old, and very old patients, Crit Care Med 2009;37:1634-41.

36. Lark R., Saint S., Chenoweth H., i wsp.: Four-year prospective evaluation of community-acquired bacteremia: epidemiology, microbiology, and patient outcome, Diagn Microbiol Infect Dis 2001;41:15-22.
37. Ortega M., Almela M., Martinez J., i wsp.: Epidemiology and outcome of primary community-acquired bacteremia in adult patients, Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2007;26:453-7.
38. Rodriguez-Bano J., Lopez-Prieto M., Portillo M., i wsp.: Epidemiology and clinical features of community-acquired Healthcare associated and nosocomial bloodstream infections in tertiary and community hospitals, Clin Microbiol Infect 2010;16:1408-13.
39. BSAC Prevalence and susceptibility of MRSA form blood in the UK and Ireland 2008 . 46-th ICCAC San Francisco 2009.
40. Ortega M., Marco F., Soriano A., i wsp.: Analysis of 4758 Escherichia coli bacteraemia episodes: predictive factors for isolation of an antibiotic-resistant strain and their impact on the outcome, J Antimicrob Chemother 2009;63:568-74.
41. Kaech C. , Elzi L., Sendi P., i wsp.: Course and outcome of Staphylococcus aureus bacteraemia: a retrospective analysis of 308 episodes in a Swiss tertiary-care Centre, Clin Microbiol Infect 2006; 12: 345–352.
42. Khatib R., Johnson L., Fakih M., i wsp. Persistence in Staphylococcus aureus bacteremia: Incidence, characteristics of patients and outcome, Scan J Infect Dis 2006;38:7-14.
43. Tacconelli E., D'Agata E., Karchmer A.: Epidemiological comparison of true methicillin-resistant and methicillin-susceptible coagulase-negative staphylococcal bacteremia at Hospital Admission, Clin Infect Dis 2003;37:644-9.
44. Beekmann S. Diekema D., Doern G.: Determining the clinical significance of coagulase negative staphylococci isolated from blond cultures, Infect Control Hosp Epidemiol 2005;26:559-66.
45. Khatib R., Riederer K., Clark J., i wsp.: Coagulase-negative staphylococci in multiple blood cultures: strain relatedness and determinants of same-strain bacteremia, J Clin Microbiol 1994;33:816-820.
46. Thylefors J., Harbarth S., Pittet D.: Increasing bacteremia due to coagulase-negative staphylococci: fiction or reality? *Infect Control HospEpidemiol* 1998;19:581-589.
47. Friedman N., Kaye K., Stout J., i wsp.: Health care–associated bloodstream infections in adults: A Reason To Change the Accepted Definition of Community-Acquired Infections, Ann Intern Med 2002;137:791-7.
48. Marschall J., Fraser V., Doherty J., i wsp.: Between community and hospital: healthcare-associated gram-negative bacteremia among hospitalized patients, Infect Control Hosp Epidemiol 2009;30:1050-6.
49. Shorr A., Tabak Y., Killian A.: Healthcare-associated bloodstream infection: A distinct entity? Insights from a large U.S. database, Crit Care Med 2006;34:2588-95.
50. Kollef M., Zilberberg M., Shorr A., i wsp.: Epidemiology, microbiology and outcomes of healthcare-associated and community-acquired bacteremia: A multicenter cohort study, J Infect 2011;62:130-5.
51. Climo M. Diekema D., Warren D., i wsp.: Prevalence of the use of central venous access devices within and outside of the intensive care unit: results of a survey among hospitals in the prevention epicenter program of the centers for disease control and prevention, Infect Control Hosp Epidemiol 2003;24:942-5.
52. Pellizzer G., Mantoan P., Timillero L., i wsp.: Prevalence and Risk Factors for Nosocomial Infections in Hospitals of the Veneto Region, North-Eastern Italy, Infection 2008;36:112-9.

53. Rossello´-Urgell J., Vaque-Rafart J., Villate-Navarro J., i wsp.: Exposure to extrinsic risk factors in prevalence surveys of hospital-acquired infections: a methodological approach, J Hosp Infect 2006;62: 366-71.
54. Klavs I., Bufon Luznik T., Skerl M., i wsp.: Prevalance of and risk factors for hospital-acquired infections in Slovenia—results of the first national survey, 2001, J Hosp Infect 2003;54:149-57.
55. Pittet D., Harbarth S., Ruef C., i wsp. : Prevalence and risk factors for nosocomial Infections in four university hospitals in Switzerland, Infect Control Hosp Epidemiol 1999;20:37-42.
56. Gikas A., Pediaditis J., Papadakis J., i wsp.: Prevalence study of hospital-acquired infections in 14 Greek hospitals: planning from the local to the national surveillance level, J Hosp Infect 2002;50:269-75.
57. Gravel D., Taylor G., Ofner M., i wsp.: Point prevalence survey for healthcare-associated infections within Canadian adult acute-care hospitals, J Hosp Infect 2007; 66:243-8.
58. Smyth E., MCllvenny G., Enston J., i wsp.: Four country healthcare associated infection prevalence survey 2006: overview of the results, J Hosp Infect 2008;69:230-48.
59. Lanini S., Jarvis W., Nicastri E., i wsp.: Healthcare-Associated Infection in Italy: Annual Point-Prevalence Surveys, 2002–2004, Infect Control Hosp Epidemiol 2009;30:659-65.
60. Lyytika¨inen O.: Healthcare-associated infections in Finnish acute care hospitals: a national prevalence survey, 2005. J Hosp Infect 2008;69:288-94.
61. Nosocomial infections in Belgium part I: national prevalence study. KCE reports 92C. Belgian Health Care Knowledge Centre 2008.
62. Eriksen H.,Iversen B., Aavitsland P.: Prevalence of nosocomial infections in hospitals in Norway, 2002 and 2003, J Hosp Infect 2005;60:40-5.
63. Emmerson A., Enstone J., Kelsey M.: The second national prevalence survey of infection in hospitals: methodology, J Hosp Infect 1995;30:7-29.
64. Rtiden R. Gastmeier E., Daschner D., i wsp.: Nosocomial and Community-Acquired Infections in Germany. Summary of the Results of the First National Prevalence Study (NIDEP) Infection 1997;4:199-202.
65. Pujate E., Vīgante D., Vingre I.: National Nosocomial Infection Study Group, State Public Health Agency, Riga, Latvia Prevalence Study of Antimicrobial use and Hospital Infections in Latvia, 2003 EpiNorh www.epinorth.org.
66. Ansari F., Ernetll M., Goossens H., i wsp.: The European surveillance of antimicrobial consumption point prevalence survey of antibacterial use in 20 european hospitals in 2006, Clin Infect Dis 2009;49:1496-1504.
67. Andrus M.: Surveillance of Healthcare associated infections. Bennett and Brachman's Hospital Infections. 5-th Ed. Lippincott Williams and Wilkins 2007.
68. Rhame F.: Incidence and prevalence as used in the analysis of the occurrence of nosocomial infections, Am J Epidemiol 1981; 113: 1-9.
69. Graves N., Nicholls T., Wong C., i wsp.: The prevalence and estimates of the cumulative incidence of hospital-acquired Infections among patients admitted to Auckland District Health Board Hospitals in New Zealand, Infect Control Hosp Epidemiol 2003;24:56-61.
70. Gastemeier P., Brauer H., Sohr D., i wsp.: Converting incidence and prevalence data of nosocomial infections: results from eight hospitals, Infect Control Hosp Epidemiol 2001;22:31-4.

ISBN 978-83-932196-9-8