

ANTİMİKROBİYAL DİRENÇ VE ÖNLEME POLİTİKALARI*

Halis AKALIN

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, BURSA
halis@uludag.edu.tr

ÖZET

Antibiyotiklere karşı direnç artışı ciddi morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır. Antibiyotik direncinin gelişiminde ve ortaya çıkmasında rol oynayan faktörler; antibiyotik kullanımı, enfeksiyon kontrolü yetersizliği ve çevredir. Antibiyotik tedavi sürelerinin optimizasyonu da direncin önlenmesinde çok önemlidir. Son yıllarda prokalsitonin ile yapılan çalışmalar tedavi sürelerinin optimizasyonunda gelecek için ümit taşımaktadır. Antibiyotik direnci, hasta güvenliği ve maliyet problemi antibiyotik kullanımının yönetimine olan gereksinimi gündeme getirmektedir. Antibiyotik kullanımının yönetimi; multidisipliner, programlı ve ileriye dönük müdahaleleri içeren bir yapıda olmalıdır.

Anahtar sözcükler: antibiyotik direnci, antibiyotik politikası

SUMMARY

Antimicrobial Resistance and Prevention Policies

The increase of antibiotic resistance causes severe morbidity and mortality. The factors that play roles for the development and emergence of antibiotic resistance includes usage of antibiotics, infection control insufficiency and environment. Optimization of treatment duration is very important for prevention of resistance. Procalcitonin studies which was conducted in recent years carries hope for future in the optimization of treatment duration. Antibiotic resistance, patient safety and cost problems indicate the need of antibiotic stewardship programmes. Antibiotic stewardship programme should include multidisciplinary structure, programmatic and prospective interventions.

Keywords: antibiotic policy, antibiotic resistance

Dünya’da ve ülkemizde antibiyotiklere karşı direnç çok ciddi boyutlara ulaşmıştır. Diğer yandan yeni antibiyotik buluşları da son 20 yılda oldukça azalmıştır. Antibiyotik direnci ciddi morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır. Antibiyotik direncinin her geçen gün artışı, hasta güvenliği ve maliyet sorunu antibiyotik kullanımının yönetimine olan gereksinimi gündeme getirmektedir⁽²⁵⁾.

Antibiyotik direncinin ortaya çıkmasını ve yayılmasını önleyici stratejileri antibiyotik kullanımındaki stratejiler ve enfeksiyon kontrolü stratejileri olmak üzere 2 grupta incelemek mümkündür (Tablo)^(18,19,31).

I. Antibiyotik kullanımındaki stratejiler (Antibiyotik kullanımının yönetimi)

Antibiyotik kullanımının yönetimi; multi-

disipliner, programlı ve ileriye dönük müdahaleleri içeren bir yapıda olmalıdır. Gerçekte antibiyotik kullanımı yönetimi 2 temel uygulamadan biri üzerine kurulur. Bunlar;

- Kısıtlı kullanım ve kullanım öncesi onay alınması,
- Reçetenin gözden geçirilmesi ve reçeteyi yazan hekime geri bildirimdir⁽²⁶⁾.

Antibiyotik kullanımının kısıtlanması ve geniş spektrumlu antibiyotiklerin enfeksiyon hastalıkları konsültanının onayı ile kullanılması hem antibiyotik harcamalarında hem de direnç oranlarında azalmaya neden olmaktadır.

Yunanistan’da Giamarellou ve Antoniadou⁽¹²⁾ hastane ortamında tüm geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımını kısıtlamışlar ve kullanım için enfeksiyon hastalıkları onayını istemişlerdir. Bu protokol sonunda antibiyotik kullanımında ve direnç oranlarında belirgin azalma

*26. ANKEM Antibiyotik ve Kemoterapi Kongresi’nde Panel 11 (Yoğun Bakım Ünitesi Hastalarında Antimikrobiyal tedavi) sunumlarından (18-22 Mayıs 2011, Kızılağaç/Manavgat)

Tablo. Antibiyotik direncinin ortaya çıkması ve yayılmasını önleyici stratejiler.

- I. Antibiyotik kullanımındaki stratejiler (Antibiyotik kullanımının yönetimi)
 1. Antibiyotik kullanımının kısıtlanması
 2. Antibiyotik kullanımı ve direnç profiline dayanarak hastane formüllerinde sınırlama veya kısıtlama
 3. Antibiyotik kullanımının klavuz ve protokoller kullanılarak yapılması (optimal hale getirilmesi), bilgisayar destekli antibiyotik kullanım programları
 4. Gereksiz antibiyotik kullanımından kaçınmak (endikasyon varlığında antibiyotik kullanımı)
 5. Uygun tanı yöntemlerinin kullanılması
 6. Uygun ampirik antibiyotik kullanımı (lokal epidemiyolojik bulgulara dayanarak uygun antibiyotik seçimi)
 7. Antibiyotik tedavisinde de-eskalasyon
 8. Antibiyotik tedavi sürelerinin kısaltılması
 9. Farmakokinetik/farmakodinamik parametrelerin dikkate alınması
 10. Rotasyon şeklinde antibiyotik kullanımı ve programlı antibiyotik değişimi

II. İnfeksiyon kontrolü stratejileri

saptamışlardır. Bu tür kısıtlamaların direnç ve maliyet üzerine olumlu etkileri başka bir çalışmada da açık olarak gösterilmiştir⁽³⁵⁾.

Ülkemizde yapılan çalışmalar da kısıtlama politikası sonrası kullanılan antibiyotik miktarlarındaki azalmayı ve direnç oranlarındaki düşmeyi açık olarak desteklemektedir^(3,4,14,27).

Kısıtlama olmaksızın antibiyotik kullanımı yönetiminin başarılı olmadığı yapılan bir çalışmada gösterilmiştir⁽²²⁾.

Sadece tek bir antibiyotiğin kısıtlanmasının ise gerek epidemilerde, gerekse endemik ortamda kısıtlanan antibiyotiğin direnç problemini çözdüğü görülmektedir. Bir antibiyotiğin kısıtlanarak bir diğer antibiyotiğin aşırı kullanımı ise yeni bir direnç problemi yaratabilmektedir⁽²⁾.

Antibiyotik kullanımı için yazılı klavuz ve protokollerin hazırlanması ve antibiyotiklerin kesilmesi için kuralların belirlenmesinin antibiyotiklerin kullanımının iyileştirilmesi ve direncin önlenmesi konusunda oldukça yararlı olduğu gösterilmiştir^(10,16,23).

Antibiyotik kullanım stratejileri içerisinde diğerlerine göre yararı konusunda tartışmaların günümüzde de devam ettiği bir yaklaşım olan rotasyonel antibiyotik kullanımı (siklik antibiyotik kullanımı) ampirik tedavide seçilecek antibiyotiğin rotasyon şeklinde periyodik olarak değiştirilmesi temeline dayanmaktadır. Bu

uygulamada belirli bir antibiyotik sınıfı ya da bir antibiyotik belirli bir süre için ampirik tedavide kullanılmamakta ve daha sonra tekrar kullanılmakta ve böylece seçici baskının kaldırılması hedeflenmektedir⁽¹⁸⁾.

Bu konuya öncülük eden ilk çalışma Gerding ve ark.⁽¹¹⁾ tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada 10 yıllık bir süre içinde hastanede aminoglikozid kullanımı ile aminoglikozid direnci arasındaki ilişki analiz edilmiş, gentamisin yerine amikasin kullanımı ile gentamisin direncinde anlamlı azalma saptanmış, gentamisinin tekrar kullanıma girmesi ile direnç artışı olduğu bildirilmiştir. Rotasyonun devam etmesi sonucu tekrar amikasin kullanılmış ve daha sonra gentamisinin ikinci kez kullanıma girmesi ile direncin artmadığı saptanmıştır.

Kollef ve ark.⁽²⁰⁾ ise bir kardiyak cerrahi ünitesinde yaptıkları çalışmada Gram negatif çomaklara bağlı infeksiyon şüphesi olan hastaların ampirik tedavisinde 6 aylık sürelerle önce seftazidim, daha sonra siprofloksasin kullanmışlar ve antibiyotik rotasyonuna bağlı olarak Gram negatif çomakların neden olduğu ventilatörle ilişkili pnömoni insidansında anlamlı azalma olduğunu saptamışlardır.

Gruson ve ark.⁽¹³⁾'nin yaptıkları çalışmada ise antibiyotik rotasyonu ve kısıtlanması ile ventilatörle ilişkili pnömoni insidansında belirgin azalma ve antibiyotik duyarlılık oranlarında iyileşme olduğu bildirilmiştir.

Hastanemiz Reanimasyon ve Yoğun Bakım Ünitesi (YBÜ)'nde yaptığımız bir çalışmada hastaların sürekli olarak infeksiyon hastalıkları konsültanı tarafından izlenmesi ve sefopezon/sulbaktam ile imipenemin ampirik tedavide hastadan hastaya sürekli değiştirilmesi ve siprofloksasinin ampirik tedavi şemasından çıkarılması sonucu mortalitede belirgin değişiklik olmaksızın antibiyotik direnç oranlarında anlamlı azalma saptanmıştır⁽¹⁾.

Antibiyotiklerin rotasyon yapılarak kullanılması konusundaki çalışmalara genel olarak bakıldığında alınan olumlu sonuçları aşağıdaki gibi sınıflamak mümkündür:

1. Antibiyotik direncinde azalma,
2. Yoğun bakım infeksiyonlarının insidansında azalma (özellikle ventilatörle ilişkili pnömoni),

3. İnfeksiyonların ampirik tedavisinde uygun antibiyotik kullanım oranlarında iyileşme,
4. Dirençli Gram negatif çomak ve Gram pozitif kok infeksiyonlarında azalma,
5. Mortalitede ve infeksiyonla ilişkili mortalitede azalma,
6. Tedavi maliyetlerinde azalma,
7. Dirençli Gram negatif çomaklarla kolonizasyonda azalma^(2,18,21,24,29).

Bununla birlikte bu stratejinin dirençli Gram negatif çomaklar ile kolonizasyonu ve infeksiyonu azaltmadığını, YBÜ'de vankomisin dirençli enterokok kolonizasyonunu etkilemediğini gösteren çalışmalar da mevcuttur^(28,34).

Nötropenik hastalarda yapılan bir çalışmada ise direnç üzerine belirgin etki gözlenmemekle birlikte, enterokok infeksiyonlarında artış bildirilmiştir⁽⁹⁾.

Genetik olarak bakıldığında antibiyotik rotasyon programlarının başarısı veya başarısızlığı üzerine bakterilerin antibiyotiklere direncinde önemli rol oynayan integronların etkilerinin mevcut olabileceği düşünülmektedir. İntegronlar çevredeki baskıya (antibiyotik vd.) yanıt olarak ortamdaki direnç genlerini yakalama ve harekete geçirme kapasitesine sahiptirler. Gen kaseti olarak integrona giren direnç genleri bakteride yeni direnç problemlerine neden olabilmektedir. Antibiyotik rotasyon politikaları ile bu gen kasetlerinin integrondan kaybının mümkün olabileceği düşünülmektedir⁽¹⁷⁾.

Tüm bu çalışmalara karşın rotasyon uygulamasında hangi antibiyotikler kullanılabilir, rotasyon süreleri ne kadar olmalıdır, Gram pozitif kok infeksiyonlarında uygulanabilirlik, maliyet gibi sorular henüz yanıtlanmamıştır^(15,22).

Bazı yazarlar direnç gelişimi açısından yüksek potansiyele sahip antibiyotiklerin infeksiyon hastalıkları konsültasyonuna bırakılması halinde böyle bir rotasyon uygulamasının gerekli olmadığını, rotasyon politikalarının dirençte sadece dalgalanmalara yol açacağını, direnç oranlarını düşürmeyeceğini öne sürmekte ve ayrıca yüksek direnç potansiyeline sahip antibiyotiklerin YBÜ'lerinde rotasyonunun yeni direnç problemleri yaratabileceğini düşünmektedir^(6,7).

Matematik modeller de bir program şek-

linde planlanmamış karışık antibiyotik kullanımının rotasyon uygulamasına göre antibiyotik direncinin ortaya çıkışının azaltılmasında daha üstün olacağını desteklemektedir⁽⁵⁾.

Yapılan bir çalışmada hastaya özgül antibiyotik verilmesi ya da heterojen kullanımın daha az seçici baskı yaptığı gösterilmiştir⁽³⁰⁾.

Antibiyotik direncinin önlenmesi veya yavaşlatılmasında uygun antibiyotik kullanımı kadar, antibiyotik tedavi sürelerinin de büyük önem taşıdığı unutulmamalıdır. Tedavi sürelerinin ayarlanmasında klasik olarak klinik ve laboratuvar bulguları yardımcı olmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalar; prokalsitonine dayalı olarak antibiyotik tedavi sürelerinin ayarlanmasının tedavi sürelerinin kısaltılmasında çok yararlı olacağını desteklemektedir⁽³²⁾.

Amerikan İnfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA), kanıta dayalı tıp bakışıyla hastanelerde antibiyotik kullanımının yönetiminin geliştirilmesi için bu konuda yapılan çalışmaları sınıflandırmış ve bir klavuz yayınlamıştır. Bu klavuzda antibiyotik yönetiminin amaçlarının da altı çizilmiştir. Antibiyotik kullanımının yönetimi birincil olarak klinikte optimal sonuçları almayı hedeflerken, diğer taraftan antibiyotik kullanımının istenmeyen sonuçları olan toksisite, patojen mikroorganizmaların seçilmesi ve direncin ortaya çıkmasını önlemeyi amaçlamaktadır. İkinci hedefi ise bakım kalitesinden ödün vermeden sağlık bakımı harcamalarını azaltmaktır⁽⁸⁾.

Klavuzda yer alan öneriler ve kanıt düzeyleri aşağıda belirtilmiştir:

1. Sürekli denetim ve geri bildirim (A-I)
2. Kısıtlama ve onay alınması (A-II)
3. Eğitim (A-III)
4. Klavuzlar hazırlanması (A-I)
5. Antibiyotik rotasyonu (C-II)
6. Antibiyotik order formları (B-II)
7. Antibiyotik kombinasyonu (C-II)
8. De-eskalasyon (A-II)
9. Dozun optimal verilmesi (A-II)
10. Ardışık tedavi (A-I)⁽⁸⁾.

II. İnfeksiyon kontrolü stratejileri

Antimikrobiyal direncin önlenmesi veya azaltılmasında antibiyotik politikaları

kadar önemli bir diğer durum da infeksiyon kontrolüdür. El hijyeni, standart önlemler, izolasyon, sterilizasyon ve dezenfeksiyon, hastane temizliği ve invazif girişimlerin uygulanmasında steril teknik kullanımı ödün verilmeden uygulanması gereken infeksiyon kontrolü stratejilerine örnek olarak verilebilir.

Sonuç olarak antibiyotik kullanımı ile direnç gelişimi arasında bir ilişki mevcuttur. Antibiyotiklerin kullanımındaki stratejiler antibiyotik direncinin önlenmesinde oldukça önemli olmakla birlikte, bu stratejiler tek başına antibiyotik direncini önlemede çözüm olarak kabul edilmemeli, bu stratejilerle birlikte infeksiyon kontrol önlemleri ödün verilmeksizin uygulanmalıdır. Toplumdaki direnç sorunu da birlikte ele alınmalıdır⁽³³⁾.

Antimikrobikle kaplanmış üriner kateter, endotrakeal tüp ve santral venöz kateterlerin kullanımı infeksiyonların önlenmesinde yararlı olabilir, fakat birimin florası, direnç durumu, maliyet ve mutlak gereklilik dikkate alınmalıdır. İnvazif alet kullanım oranı mümkün olduğunca azaltılmalıdır. Yoğun bakım ihtiyacı kalmayan hastalar gereksiz yere yoğun bakımda tutulmamalıdır. Akreditasyon ve kalite çalışmalarının hem hasta bakımı, hem de yoğun bakıma yatış-çıkış kriterlerini belirlemesi ve bu çalışmalarda ki infeksiyon kontrolüne verilen önem sorunların çözümüne önemli katkıda bulunabilir. Eğitimin bu stratejilerin hedefine ulaşmasında anahtar rol oynadığı unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Akalın H. Yoğun bakımlarda direnç gelişmesini önleme yöntemleri, *ANKEM Derg* 2001;15(3):425-36.
2. Akalın H, Kahveci F, Özakın C et al. Influences of alternate therapy protocol and continuous infectious disease consultation on antibiotic susceptibility in ICU, *Intensive Care Med* 1999;25(9):1010-2.
3. Arda B, Sipahi OR, Yamazhan T et al. Short-term effect of antibiotic control policy on the usage patterns and cost of antimicrobials, mortality, nosocomial infection rates and antibacterial resistance, *J Infect* 2007;55(1):41-8.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2007.02.014>
PMid:17512598
4. Azap A, Topçuoğlu A, Yeşilkaya A et al. The effect of a nationwide antibiotic restriction policy on antibiotic usage in a stem cell transplantation unit, *Turk J Haematol* 2005;22(2):87-90.
5. Bergstrom CT, Lo M, Lipsitch M. Ecological theory suggests that antimicrobial cycling will not reduce antimicrobial resistance in hospitals, *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101(36):13285-90.
<http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0402298101>
PMid:15308772 PMCID:516561
6. Cunha BA. Antibiotic resistance. Control strategies, *Crit Care Clin* 1998;14(2):309-27.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0749-0704\(05\)70397-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0749-0704(05)70397-3)
7. Cunha BA. Effective antibiotic-resistance control strategies, *Lancet* 2001;357(9265):1307-8.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)04527-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(00)04527-X)
8. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America Guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship, *Clin Infect Dis* 2007;44(2):159-77.
<http://dx.doi.org/10.1086/510393>
PMid:17173212
9. Dominguez EA, Smith TL, Reed E, Sanders CC, Sanders WE. A pilot study of antibiotic cycling in a hematology-oncology unit, *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000;21(Suppl 1):4-8.
<http://dx.doi.org/10.1086/503166>
PMid:10654628
10. Geissler A, Gerbeaux P, Granier I, Blanc P, Facon K, Durand-Gasselin J. Rational use of antibiotics in the intensive care unit: impact on microbial resistance and costs, *Intensive Care Med* 2003;29(1):49-54.
PMid:12528022
11. Gerding DN, Larson TA, Hughes RA et al. Aminoglycoside resistance and aminoglycoside usage: 10 years of experience in one hospital, *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35(7):1284-90.
PMid:1929283 PMCID:245159
12. Giamarellou H, Antoniadou A. The effect of monitoring of antibiotic use on decreasing antibiotic resistance in the hospital, Symposium on antibiotic resistance: Origins, evolution, selection and spread, *Ciba Foundation Symp* 207:76-86, London (1997).
13. Gruson D, Hilbert G, Vardas F et al. Rotation and restricted use of antibiotics in a medical intensive care unit. Impact on the incidence of ventilator-associated pneumonia caused by antibiotic-

- resistant gram negative bacteria, *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162(3):837-43.
PMid:10988092
14. Hoşoğlu S, Esen S, Öztürk R et al. The effect of a restriction policy on the antimicrobial consumption in Turkey: a country-wide study, *Eur J Clin Pharmacol* 2005;61(10):727-31.
 15. Ibrahim EH. Intensive care unit antimicrobial resistance and the role of the pharmacist, *Crit Care Med* 2001;29(Suppl):108-13.
<http://dx.doi.org/10.1097/00003246-200104001-00010>
PMid:11292885
 16. Ibrahim EH, Ward S, Sherman G, Schaiff R, Fraser VJ, Kollef MH. Experience with a clinical guideline for the treatment of ventilator-associated pneumonia, *Crit Care Med* 2001;29(6):1109-15.
<http://dx.doi.org/10.1097/00003246-200106000-00003>
PMid:11395584
 17. John JF, Rice LB. The microbial genetics of antibiotic cycling, *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000;21(Suppl 1):22-31.
<http://dx.doi.org/10.1086/503170>
PMid:10654632
 18. Kollef MH. Is there a role for antibiotic cycling in the intensive care unit? *Crit Care Med* 2001; 29(Suppl 4):N135-42.
<http://dx.doi.org/10.1097/00003246-200104001-00014>
PMid:11292889
 19. Kollef MH, Micek ST. Strategies to prevent antimicrobial resistance in the intensive care unit, *Crit Care Med* 2005;33(8):1845-53.
<http://dx.doi.org/10.1097/01.CCM.0000171849.04952.79>
PMid:16096464
 20. Kollef MH, Vlasnik J, Sharpless L, Pasque C, Murphy D, Fraser V. Scheduled change of antibiotic classes. A strategy to decrease the incidence of ventilator-associated pneumoniae, *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156(4 Pt 1):1040-8.
PMid:9351601
 21. Kollef MH, Ward S, Sherman G et al. Inadequate treatment of nosocomial infections is associated with certain empiric antibiotic choices, *Crit Care Med* 2000;28(10):3456-64.
<http://dx.doi.org/10.1097/00003246-200010000-00014>
PMid:11057801
 22. Masia M, Matoses C, Padilla S et al. Limited efficacy of a nonrestricted intervention on antimicrobial prescription of commonly used antibiotics in the hospital setting: results of a randomized controlled trial, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008;27(7):597-605.
<http://dx.doi.org/10.1007/s10096-008-0482-x>
PMid:6756909
 23. Micek ST, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. A randomized controlled trial of an antibiotic discontinuation policy for clinically suspected ventilator-associated pneumonia, *Chest* 2004;125(5):1791-9.
<http://dx.doi.org/10.1378/chest.125.5.1791>
PMid:15136392
 24. Moss WJ, Beers MC, Johnson E et al. Pilot study of antibiotic cycling in a pediatric intensive care unit, *Crit Care Med* 2002;30(8):1877-82.
<http://dx.doi.org/10.1097/00003246-200208000-00034>
PMid:12163809
 25. Owens RC. Antimicrobial stewardship: concepts and strategies in the 21st century, *Diagn Microbiol Infect Dis* 2008;61(1):110-28.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2008.02.012>
PMid:18384997
 26. Owens RC, Rice L. Hospital-based strategies for combating resistance, *Clin Infect Dis* 2006;42(Suppl 4):173-81.
<http://dx.doi.org/10.1086/500664>
PMid:16544268
 27. Özkurt Z, Erol S, Kadanalı A, Ertek M, Özden K, Taşyaran MA. Changes in antibiotic use, cost and consumption after an antibiotic restriction policy applied by infectious diseases specialists, *Jpn J Infect Dis* 2005;58(6):338-43.
PMid:16377863
 28. Puzniak LA, Mayfield J, Leet T, Kollef M, Mundy LM. Acquisition of vancomycin-resistant enterococci during scheduled antimicrobial rotation in an intensive care unit, *Clin Infect Dis* 2001; 33(2):151-7.
<http://dx.doi.org/10.1086/321807>
PMid:11418873
 29. Raymond DP, Pelletier SJ, Sawyer RG. Antibiotic utilization strategies to limit antimicrobial resistance, *Semin Respir Crit Care Med* 2002;23(5):497-501.
<http://dx.doi.org/10.1055/s-2002-35721>
PMid:16088644
 30. Sandiumenge A, Diaz A, Rodriguez A et al. Impact of diversity of antibiotic use on the development of antimicrobial resistance, *J Antimicrob Chemother* 2006;57(6):1197-204.
<http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkl097>
PMid:16565158

31. Schlaes DM, Gerding DN, John JF et al. Society for Healthcare Epidemiology of America and Infectious Diseases Society of America Joint Committee on the Prevention of Antimicrobial Resistance: Guidelines for the prevention of antimicrobial resistance in hospitals, *Clin Infect Dis* 1997; 25(3):584-99.
<http://dx.doi.org/10.1086/513766>
PMid:9314444
32. Schuetz P, Christ-Chrain M, Müller B. Procalcitonin and other biomarkers to improve assessment and antibiotic stewardship in infections-hope for hype *Swiss Med Wkly* 2009;139(23-24):318-26.
PMid:19529989
33. Sipahi OR. Economics of antibiotic resistance, *Expert Rev Anti Infect Ther* 2008;6(4):523-39.
<http://dx.doi.org/10.1586/14787210.6.4.523>
PMid:18662118
34. Toltzis P, Dul MJ, Hoyer C et al. The effect of antibiotic rotation on colonization with antibiotic resistant bacilli in a neonatal intensive care unit, *Pediatrics* 2002;110:707-11.
<http://dx.doi.org/10.1542/peds.110.4.707>
PMid:12359783
35. White AC, Atmar RL, Wilson J, Cate TR, Stager CE, Greenberg SB. Effects of requiring prior authorization for selected antimicrobials: expenditures, susceptibilities, and clinical outcomes, *Clin Infect Dis* 1997;25(2):230-9.
<http://dx.doi.org/10.1086/514545>