

ARTYKUŁ ORYGINALNY/ORIGINAL PAPER

Otrzymano/Submitted: 19.03.2012 • Poprawiono/Corrected: 24.06.2012 • Zaakceptowano/Accepted: 25.06.2012

© Akademia Medycyny

Funkcjonalna przyszłość oddziałów intensywnej terapii – zakażenia i antybiotyki***Functional future of intensive care - infections and antibiotics*****Maciej Błaszcyk¹, Hanna Tomczak², Maciej Gordon¹, Wioleta Błażejewska²**¹ Klinika Anestezjologii, Intensywnej Terapii i Leczenia Bólu, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu² Centralne Laboratorium Mikrobiologiczne, Szpital Kliniczny im. Heliodora Święcickiego, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu**Streszczenie**

Wstęp. Często wyjściową przyczyną hospitalizacji pacjentów w oddziałach intensywnej terapii (OIT) jest uogólnione zakażenie. Niestety, u chorych OIT hospitalizowanych z innych niż zakażenie przyczyn, mogą występować zakażenia związane ze stosowaniem inwazyjnych procedur leczniczych oraz z inwazyjnym monitorowaniem, z których najczęstszymi są: wentylacja mechaniczna, inwazyjny pomiar ciśnienia tętniczego oraz utrzymywanie cewnika w żyłę głównej. **Material i metody.** Analizowane dane pochodzą z dwóch części Oddziału Intensywnej Terapii, różniących się głównym profilem leczonych chorych. OIT-N leczy chorych o profilu neurochirurgiczno-neurologicznym, a OIT-S chorych o profilu ogólnie-chirurgicznym. **Wyniki.** Oba pododdziały różnią się między sobą liczbą stanowisk intensywnej terapii (odpowiednio 8 i 7), profilem leczonych chorych, ilością osobodni leczenia i osobodni stosowanych procedur. Pomędzy pododdziałami występują różnice w liczbie wykonywanych badań mikrobiologicznych oraz różnice w głównych gatunkach hodowanych mikroorganizmów. Pomędzy pododdziałami nie występują różnice pomiędzy ilością stosowanych poszczególnych antybiotyków liczonych jako DDD i DDD/100 osobodni hospitalizacji. Istotna statystycznie różnica ($p < 0,001$) występuje przy porównaniu kosztów stosowanych w pododdziałach antybiotyków. **Wnioski.** Zróżnicowanie kosztów antybiotykoterapii pomiędzy pododdziałami OIT-N i OIT-S wynika ze zdecydowanie odmiennego profilu leczonych w nich krytycznie chorych. Przy projektowaniu nowych oddziałów intensywnej terapii należy uwzględnić możliwość izolacji każdego leczonego w oddziale pacjenta. *Anestezjologia i Ratownictwo 2012; 6: 141-150.*

Słowa kluczowe: zakażenia, antybiotyki, koszty antybiotykoterapii, DDD, intensywna terapia, stanowisko intensywnej terapii

Abstract

Background. A generalized infection is a common cause of hospitalization of patients in the intensive care unit (ICU). Unfortunately, ICU patients hospitalized for reasons other than infection, frequently develop infection related to invasive medical procedures and invasive monitoring, of which the most frequent are: mechanical ventilation, invasive blood pressure monitoring and presence of the catheter in the vena cava. **Material and methods.** The analysed data come from two parts of the Intensive Care Unit, differing in the main profile of treated patients. Neurosurgical/neurological patients are treated in the ICU-N. Medical and surgical patients are treated in the

ICU-S. **Results.** The two subunits differ from each other in: the number of intensive care beds (8 and 7), the profile of treated patients, the length of stay in the unit and procedures involved. There are differences in the number of microbiological tests and differences in the pathogen types identified. Differences do not occur between the amounts of antibiotics used each calculated as DDD and DDD/100man-days of hospitalization. Statistically significant difference ($p < 0.001$) occurs when comparing the cost of antibiotics used in the subunits. **Conclusions.** Diversity of the costs of antibiotics between ICU subunits is due to strongly different profile of patients treated in these subunits. In design of the new ICU the possibility of isolation of each patient treated in the ward should be taken into account. *Anestezjologia i Ratownictwo 2012; 6: 141-150.*

Keywords: infection, antibiotics, costs of antibiotics, DDD, intensive care, intensive care position

Wstęp

U pacjentów oddziału intensywnej terapii (OIT), obserwujemy zdecydowanie częstsze występowanie zakażeń oraz konieczność stosowania szerokospektralnej antybiotykoterapii w porównaniu do pacjentów leczonych w pozostałych oddziałach szpitala. Jednocześnie przyjęcie do OIT często uwarunkowane jest właśnie ciężkim zakażeniem, które pierwotnie rozwinęło się podczas pobytu chorego w oddziałach innych niż OIT.

Zwiększone ryzyko rozwinięcia się zakażenia u pacjentów OIT spowodowane jest koniecznością stosowania inwazyjnych procedur leczniczych, wspomagających lub zastępujących funkcje poszczególnych układów, połączonych z inwazyjnym monitorowaniem, które dostępne są, ze względu na wyposażenie oraz fachowe przygotowanie personelu, zazwyczaj tylko w OIT.

Od wielu lat wraz z poprawą jakości i długości życia społeczeństwa, a także wraz z modyfikacją, rozwojem oraz opracowaniem nowych metod leczniczych wzrasta zapotrzebowanie na dostępność miejsc w oddziałach intensywnej terapii. Tworzone są nowe oddziały, których wielkość ekstremalnie dochodzić może nawet do 100 łóżek [1]. Tak duże jednostki szpitalne, oprócz zrozumiałych wyzwań w zakresie sprawnego zarządzania dla dobra leczonych w nich chorych, narażone będą w stopniu istotnym na szerzenie się zakażeń. Mimo że nie spodziewamy się, aby w naszym kraju powstały aż tak duże oddziały to jednak OIT mające po 30-40 lub nawet 50 łóżek nie wydają się być przesadnie dużymi [2]. Do projektowania takich oddziałów należy przygotowywać się już dziś bazując na dotychczas zdobytym doświadczeniu, a także analizując dostępne informacje.

Celem niniejszej pracy jest wykazanie, że „grupowanie” chorych, ze względu na główny powód przyjęcia

do OIT, skutkuje istotnym zróżnicowaniem kosztów antybiotykoterapii pomiędzy tymi grupami.

Przedstawione poniżej informacje dotyczą ogólnej sytuacji mikrobiologicznej oraz zużycia antybiotyków w dwóch pododdziałach Oddziału Klinicznego Anestezjologii, Intensywnej Terapii i Leczenia Bólu, Szpitala Klinicznego im. Heliodora Święcickiego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. Organizacja Oddziału, który jest oddziałem leczącym dorosłych pacjentów i składa się z dwóch odrębnych części funkcjonujących w dwóch różnych miejscach Szpitala, wynika z ewolucji systemu opieki zdrowotnej w Polsce oraz ewolucji wymagań Narodowego Funduszu Zdrowia na przestrzeni ostatnich kilku lat. Obie części Oddziału wyposażone są zgodnie z obowiązującymi obecnie przepisami i wymaganiami, jednakże profil leczonych w nich chorych różni się w sposób zasadniczy. Wspomniane różnice wynikają z „historycznych” uwarunkowań związanych z rozwojem intensywnej terapii w Szpitalu. Różna jest w obu częściach ilość stanowisk intensywnej terapii (odpowiednio 7 i 8). Każda część posiada osobny, nie wymieniający się pomiędzy pododdziałami, zespół pielęgniarski. Część personelu lekarskiego pracuje i w jednej i w drugiej części Oddziału. Część „starsza” (OIT-S) przyjmuje głównie chorych z oddziałów chirurgii ogólnej i gastroenterologicznej oraz z oddziałów o profilu zachowawczym, część „nowsza” (OIT-N) zabezpiecza chorych wymagających intensywnej terapii głównie z oddziałów neurochirurgii i neurologii. Obie części OIT przyjmują w miarę możliwości chorych z innych szpitali.

Materiał i metody

Dane wykorzystane w niniejszym, retrospektywnym, opracowaniu pochodzą z okresu od stycznia

2010 do czerwca 2011 roku włącznie, od pacjentów w wieku powyżej 18 lat przyjętych do Oddziału Intensywnej Terapii. Dane o gatunkach bakteryjnych uzyskano z elektronicznego systemu rejestracji badań Centralnego Laboratorium Mikrobiologicznego. Identyfikacja gatunków oraz określenie lekowrażliwości wykonywane były w automatycznym systemie VITEK 2 firmy bioMerieux wg wytycznych CLSI, a od kwietnia 2011 wg wytycznych EUCAST [3,4]. Dane dotyczące procedur wykonanych w OIT uzyskano z elektronicznego systemu rejestracji kart TISS 28, a dane dotyczące stosowanych antybiotyków pochodzą z elektronicznej bazy danych Szpitala i przedstawione zostały jako liczba dobowych dawek definiowanych (DDD - Defined Daily Dose, których wartości oparto na WHO ATC/DDD Index 2011) i dodatkowo przeliczono na 100 osobodni hospitalizacji pacjentów w OIT [5-7]. Uzyskane dane poddano analizie statystycznej z wykorzystaniem testu t dla prób niezależnych oraz testu U Manna-Whitneya, przyjmując poziom istotności statystycznej przy $p < 0,05$.

Wyniki

W analizowanym okresie w OIT-S leczono 385 chorych (3189 osobodni), a w OIT-N odpowiednio 636 chorych (4076 osobodni). **Łączna punktacja w skali TISS 28 przeliczona na 100 osobodni hospitalizacji wynosiła odpowiednio 1212 i 1089 punktów.** Podstawowe, wybrane, informacje dotyczące leczonych chorych przedstawia tabela 1.

Od stycznia 2010 r. do czerwca 2011 r. wykonano łącznie 1194 badania mikrobiologiczne (posiewy) z OIT-N oraz wykonano odpowiednio 2212 badań z OIT-S.

W tym okresie u chorych części „ogólno-chirurgicznej” w pobranych materiałach dominującymi izolowanymi patogenami były: *Candida albicans*, *Escherichia coli* i *Staphylococcus epidermidis*, a u chorych części „neurochirurgiczno-neurologicznej”: *Acinetobacter baumannii*, *Staphylococcus epidermidis* i *Candida albicans*, co ilustrują odpowiednio ryciny: 1. i 2.

Poniższe ryciny ilustrują średnie wartości wrażliwości najczęściej hodowanych patogenów dla oddziałów OIT-N i OIT-S (ryciny: 3. i 4.).

Na rycinie 5. przedstawiono całkowite zużycie antybiotyków w omawianym okresie w pododdziałach OIT-N i OIT-S wyrażone w DDD, które wynosiło odpowiednio: 4305 i 4974 DDD.

Rycina 6. przedstawia łączne zużycie antybiotyków w DDD/100 osobodni hospitalizacji dla pododdziałów OIT-N i OIT-S w badanym okresie.

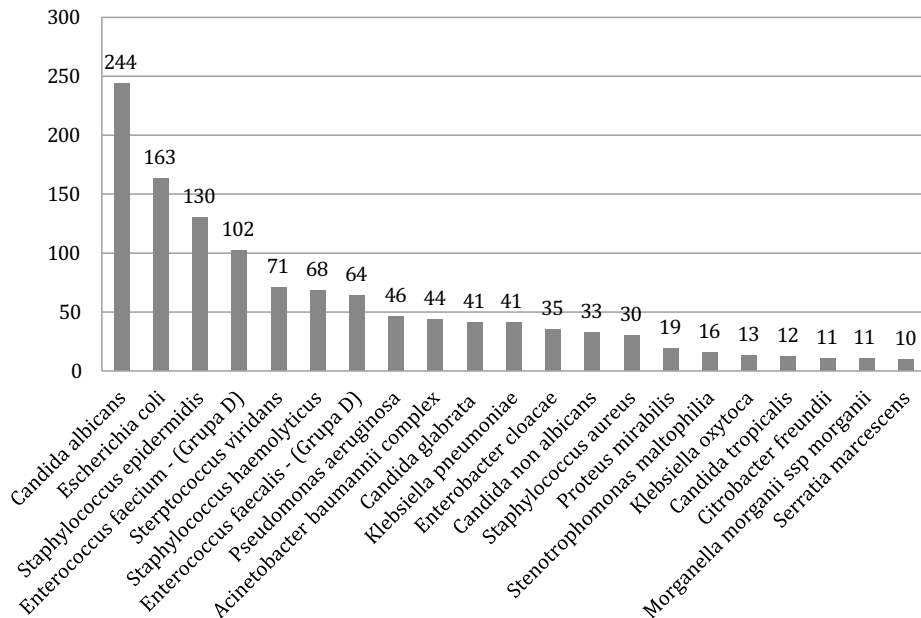
Rycina 7. przedstawia zużycie poszczególnych antybiotyków w OIT-S pokazane jako DDD/100 osobodni hospitalizacji, a rycina 8. przedstawia w ten sam sposób zużycie antybiotyków w OIT-N.

Na rycinie 9. pokazano całkowite koszty antybiotyków stosowanych w obu pododdziałach w omawianym okresie. Dla przejrzystości wykresu za 100% przyjęto koszt antybiotyków zastosowanych w pododdziale OIT-N.

Tabela 1. Osobodni, podstawowe procedury i leki wazoaktywne w OIT-N oraz w OIT-S (na podstawie skali TISS 28)

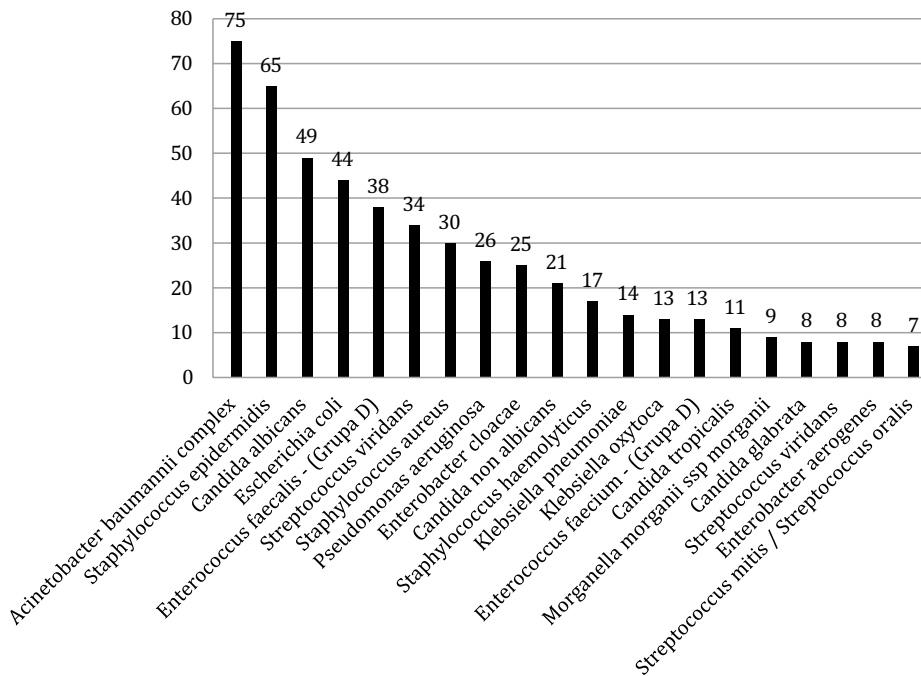
Table 1. Patient-days, the basic procedures and vasoactive drugs in the ICU-N and the ICU-S (based on the TISS 28 score)

Chorzy/procedury	OIT-S	OIT-N	p
Osobodni łącznie	3189	4076	$p < 0,05$
Osobodni/stanowisko	455	505	$p < 0,05$
Średni czas pobytu (dni)	8 ± 14	6 ± 17	$p < 0,05$
Wentylacja mechaniczna (osobodni)	2082	2508	$p < 0,05$
Wentylacja mechaniczna (osobodni/stanowisko)	297	314	$p < 0,05$
Cewnik w tętnicy (osobodni)	3060	3426	$p < 0,05$
Cewnik w tętnicy (osobodni/stanowisko)	437	428	$p < 0,05$
Cewnik w żyłę centralnej (osobodni)	2970	3555	$p < 0,05$
Cewnik w żyłę centralnej (osobodni/stanowisko)	424	444	$p < 0,05$
Stosowanie leków wazoaktywnych (osobodni)	1734	1869	$p < 0,05$
Stosowanie leków wazoaktywnych (osobodni/stanowisko)	247	234	$p > 0,05$



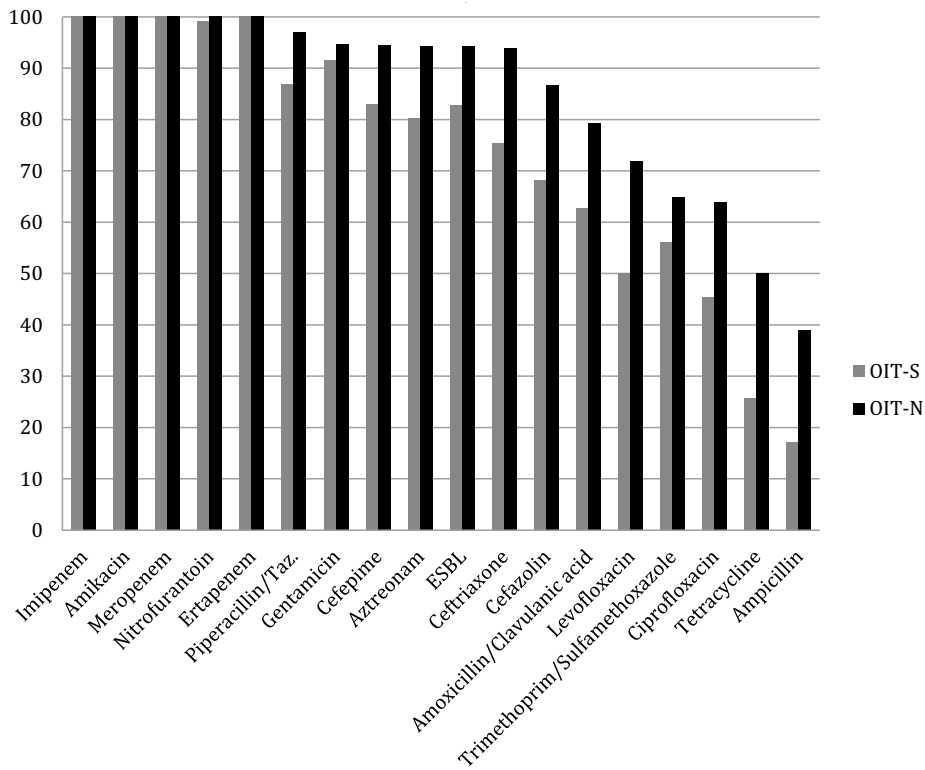
Rycina 1. Najczęściej izolowane gatunki drobnoustrojów u pacjentów leczonych w OIT-S

Figure 1. The most commonly isolated species of microorganisms from patients treated in ICU-S

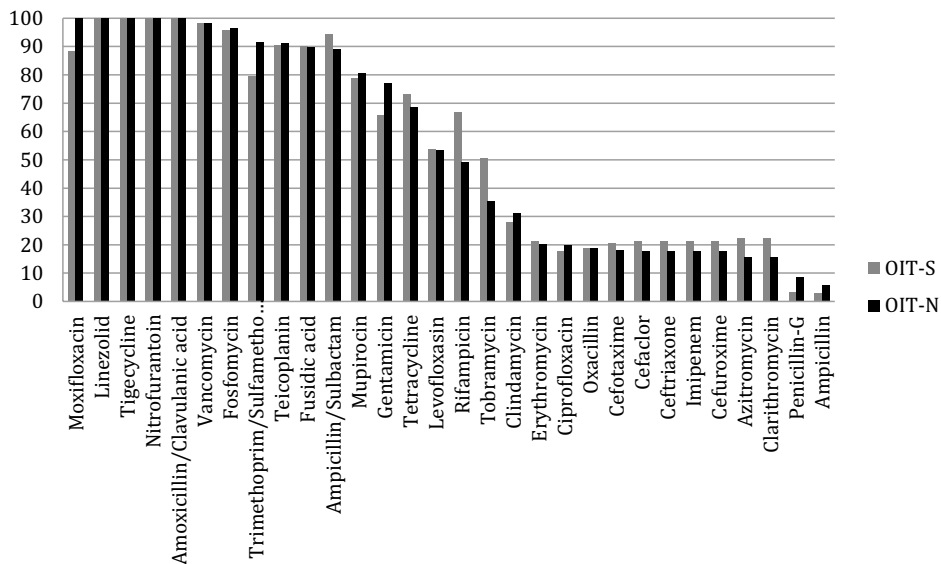


Rycina 2. Najczęściej izolowane gatunki drobnoustrojów u pacjentów leczonych w OIT-N

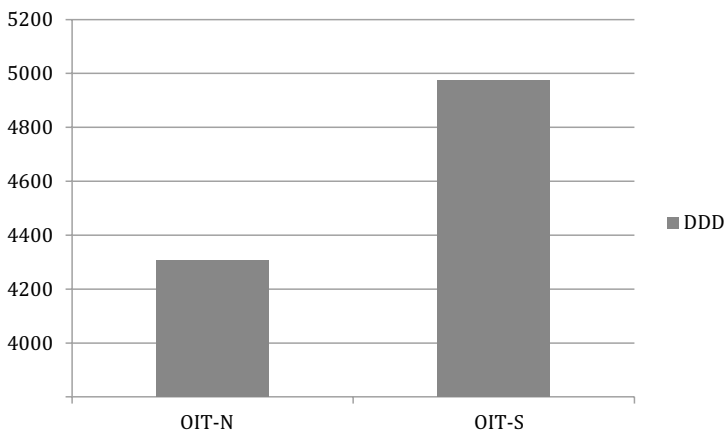
Figure 2. The most commonly isolated species of microorganisms from patients treated in ICU-N



Rycina 3. Wrażliwość hodowanych szczepów *Escherichia coli* na poszczególne antybiotyki; wartości średnie
 Figure 3. Sensitivity of cultivated *Escherichia coli* strains for different antibiotics; mean values

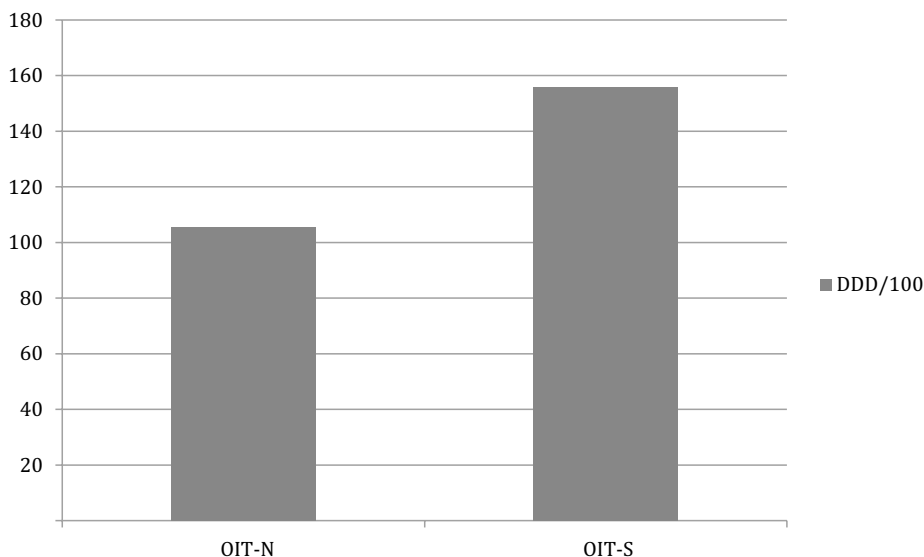


Rycina 4. Wrażliwość hodowanych szczepów *Staphylococcus epidermidis* na poszczególne antybiotyki; wartości średnie
 Figure 4. Sensitivity of cultivated *Staphylococcus epidermidis* strains for different antibiotics; mean values



Rycina 5. Zużycie antybiotyków w OIT-N i w OIT-S wyrażone w DDD, $p > 0,05$

Figure 5. Antibiotics consumption in the ICU-N and in the ICU-S, expressed as DDD, $p > 0,05$



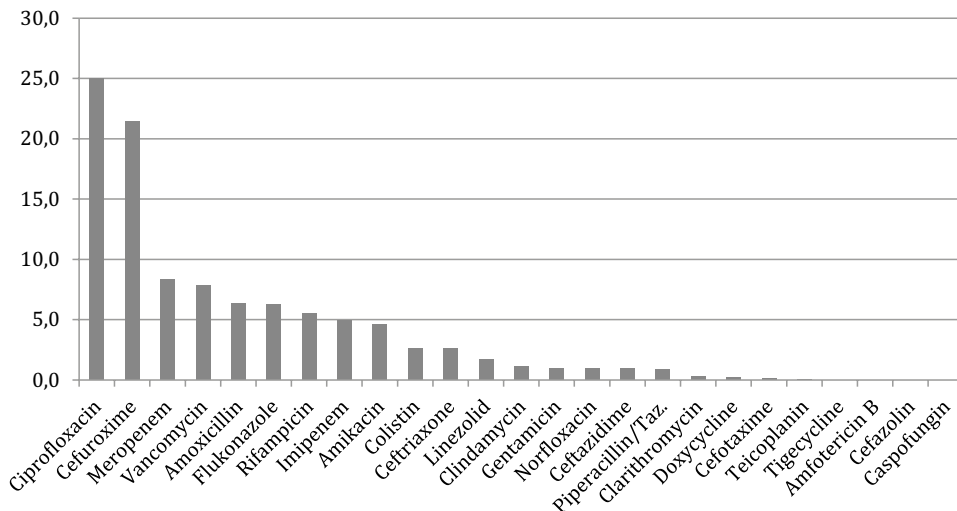
Rycina 6. Łączne zużycie antybiotyków wyrażone w DDD/100 osobodni hospitalizacji dla pododdziałów OIT-N i OIT-S, $p > 0,05$

Figure 6. Cumulative antibiotics consumption expressed as DDD/100 person-days of hospitalization in the ICU-N and in the ICU-S, $p > 0.05$

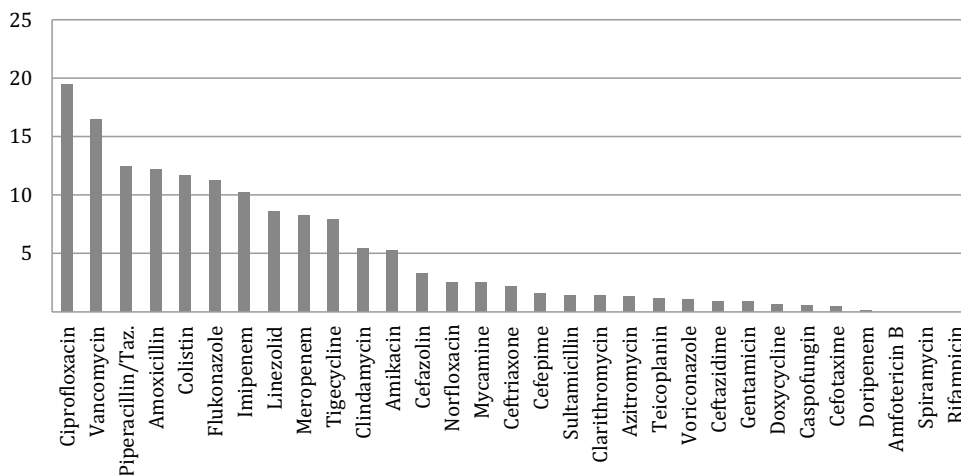
Omówienie

Analiza porównawcza badanych parametrów: całkowitej liczby osobodni, osobodni przeliczonych na stanowisko intensywnej terapii, osobodni stosowania wentylacji mechanicznej, także w przeliczeniu na stanowisko intensywnej terapii, czasu utrzymywania

kaniuli (w żyłę centralnej i w tętnicy), czasu stosowania leków wazoaktywnych wykazuje istotne statystycznie różnice występujące pomiędzy pododdziałami OIT-N oraz OIT-S. Z wyjątkiem stosowania leków wazoaktywnych w przeliczeniu na stanowisko intensywnej terapii oraz średniego czasu leczenia, pozostałe badane czynniki posiadają większe wartości w pododdziale



Rycina 7. Zużycie antybiotyków w OIT-N pokazane jako DDD/100 osobodni hospitalizacji
 Figure 7. Antibiotics consumption in the ICU-N, expressed as DDD/100 person-days of hospitalization



Rycina 8. Zużycie antybiotyków w OIT-S pokazane jako DDD/100 osobodni hospitalizacji
 Figure 8. Antibiotics consumption in the ICU-S, expressed as DDD/100 person-days of hospitalization

OIT-N w stosunku do OIT-S.

U chorych OIT-S hodowano głównie: grzyby *Candida albicans* oraz bakterie *Escherichia coli*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecium*, *Streptococcus viridans*, *Staphylococcus haemolyticus* i *Enterococcus faecalis*. Przewaga hodowanych pałeczek Gram-ujemnych jest pochodną wyjściowych, „jelitowo-moczowych” przyczyn powstania zaburzeń będących wskazaniem do przyjęcia do OIT. Izolacja grzybów *Candida albicans*, stanowi konsekwencję ich namnażania się wynikającą z konieczności stosowa-

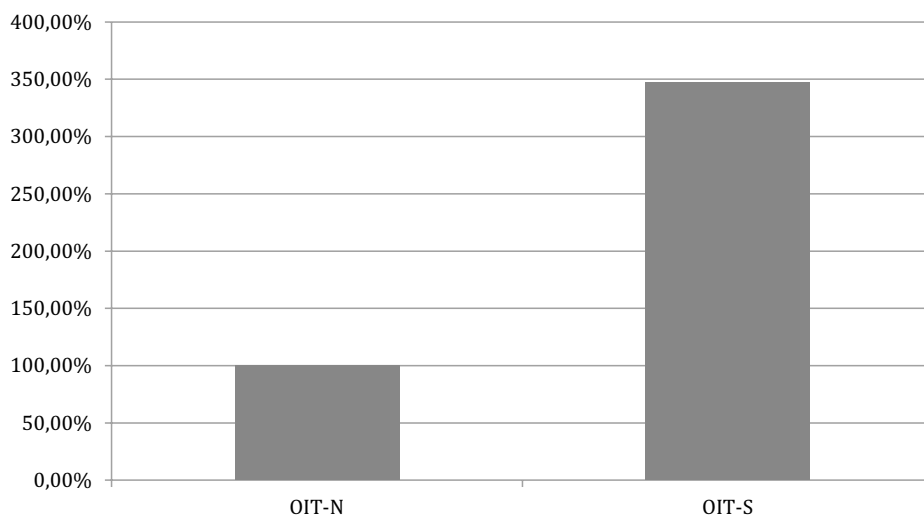
nia szerokospektralnej antybiotykoterapii. Izolacja bakterii Gram-dodatnich, szczególnie *Staphylococcus epidermidis*, z których ok 80% to szczepy metycylinoporne (rycina 4. pokazuje wrażliwość *Staphylococcus epidermidis* na oxacylinę) świadczy o zakażeniu chorych szczepami szpitalnymi i jest charakterystyczna dla obu pododdziałów [8].

W OIT-N dominującym gatunkiem, hodowanym głównie z dróg oddechowych hospitalizowanych pacjentów, jest *Acinetobacter baumannii*, pałeczka niefermentująca, typowa dla zakażeń szpitalnych

Tabela 2. Zużycie antybiotyków (najczęściej używanych) w OIT-N i OIT-S jako DDD/100 osobodni hospitalizacji

Table 2. Antibiotics consumption in the ICU-N and in the ICU-S, expressed as DDD/100 person-days of hospitalization

OIT-S	DDD/100 osobodni hospitalizacji	OIT-N	DDD/100 osobodni hospitalizacji
Ciprofloxacin	19,4	Ciprofloxacin	25,0
Vancomycin	16,5	Cefuroxime	21,5
Piperacillin/Taz.	12,4	Meropenem	8,3
Amoxicillin	12,2	Vancomycin	7,9
Colistin	11,7	Amoxicillin	6,4
Flukonazole	11,3	Flukonazole	6,2
Imipenem	10,2	Rifampicin	5,5
Linezolid	8,6	Imipenem	4,9
Meropenem	8,3	Amikacin	4,6
Tigecycline	7,9	Colistin	2,6
Clindamycin	5,4	Ceftriaxone	2,6
Amikacin	5,2	Linezolid	1,7
Cefazolin	3,3	Clindamycin	1,1
Norfloxacin	2,5	Gentamicin	1,0
Mycamine	2,5	Norfloxacin	1,0
Ceftriaxone	2,1	Ceftazidime	1,0

Rycina 9. Koszty antybiotykoterapii dla OIT-N i OIT-S w omawianym okresie; przyjęto jako 100% koszt antybiotyków stosowanych w OIT-N, $p < 0,001$ Figure 9. Cost of antibiotics therapy for ICU-N and ICU-S in the period, taken as 100% the cost of antibiotics used in the ICU-N, $p < 0,001$

- patogen wielooporny, bytujący w środowisku wilgotnym. Występowanie pozostałych izolowanych patogenów, w tym szczególnie *Staphylococcus aureus* i *Streptococcus viridans* wynika z istotnego odsetka

chorych operowanych ze wskazań neurochirurgicznych, którzy przyjmowani są do OIT-N po długotrwałych i skomplikowanych zabiegach operacyjnych. Z analizy danych dotyczących zużycia antybio-

tyków wynika, że w obu częściach OIT najczęściej stosowanym antybiotykiem, z uwzględnieniem różnic w DDD/100 osobodni hospitalizacji, była ciprofloksacyna, (w badanym okresie poza grupą antybiotyków objętych szpitalnym programem ochrony antybiotyków, mogąca być zlecaną w nieskomplikowany sposób), wielokrotnie zlecana zapewne w sposób empiryczny, gdyż najczęściej izolowane w OIT-S i OIT-N patogeny wykazywały bardzo duży odsetek oporności na ciprofloksacynę. Poza ciprofloksacyną jedynie meropenem stosowany był w podobnych ilościach w OIT-S i OIT-N.

Analiza dotycząca całkowitej ilości stosowanych antybiotyków w obu pododdziałach OIT, przedstawiona zarówno jako DDD i jako DDD/100 osobodni hospitalizacji, nie wykazała różnic istotnych statystycznie ($p > 0,05$). Dopiero porównanie całkowitych kosztów antybiotyków stosowanych w OIT-N i OIT-S wykazało istotną statystycznie różnicę ($p < 0,001$).

Tak różne gatunki oraz różna liczba izolowanych drobnoustrojów, uzyskane od pacjentów leczonych w obu częściach OIT uwarunkowane są zdecydowanie odmiennym profilem chorych leczonych w obu pododdziałach OIT. Wyższa wartość punktacji w skali TISS 28/100 osobodni hospitalizacji dla pododdziału OIT-S w połączeniu z dłuższym czasem stosowania leków wazoaktywnych/stanowisko intensywnej terapii, dłuższym średnim czasem leczenia chorych, prawie dwukrotnie większą ilością wykonywanych badań bakteriologicznych wskazują wyraźnie na cięższy stan leczonych tam chorych. Wskazuje na to także zdecydowanie istotny, ponad trzykrotnie wyższy koszt stosowanych w OIT-S antybiotyków, przy braku istotnych różnic w DDD/100 osobodni hospitalizacji.

Analiza doniesień z piśmiennictwa, wyraźnie wskazuje na potrzebę całkowitej izolacji leczonych w OIT pacjentów w taki sposób aby każde stanowisko intensywnej terapii spełniało funkcje izolatki [9,10]. Wg autorów dane uzyskane na podstawie powyższej analizy pozwalają to potwierdzić, zakładając, że podział omawianego OIT stanowi swoistą formę izolacji obu grup pacjentów.

Zaprojektowanie stanowisk intensywnej terapii, stwarzających możliwość izolacji od momentu przyjęcia chorego, powinno skutkować obniżeniem tak ilości, jak i całkowitych kosztów stosowanych antybiotyków w wyniku zmniejszenia całkowitej liczby zakażeń (z zakażeniami krzyżowymi włącznie), przyczyniając się tym samym do skrócenia czasu leczenia poszczególnych chorych. Zmniejszenie zużycia antybiotyków, wraz z rygorystycznym stosowaniem podstawowych procedur zapobiegających szerzeniu się zakażeń, z których najważniejszą jest higieniczna dezynfekcja rąk [11,12] powinny skutkować zmniejszeniem liczby hodowanych drobnoustrojów, także wieloopornych oraz przyczynić się do ochrony stosowanych w szpitalach antybiotyków [13,14].

Wnioski

Zróznicowanie kosztów antybiotykoterapii pomiędzy pododdziałami OIT-N i OIT-S wynika ze zdecydowanie odmiennego profilu leczonych w nich krytycznie chorych.

Przy projektowaniu nowych oddziałów intensywnej terapii należy uwzględnić możliwość izolacji każdego leczonego w oddziale pacjenta.

Adres do korespondencji:

Maciej Błaszyk

Klinika Anestezjologii, Intensywnej Terapii i Leczenia Bólu

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

ul. Przybyszewskiego 49; 60-355 Poznań

☎ (+48 61) 869 13 57, (+48 61) 869 12 03

✉ blaszyk.maciej@spsk2.pl

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Piśmiennictwo

1. Sharff S. Challenges of Working in a 100-Bed Intensive Care Unit. An interview with Professor Julian Bion - Part Two. *ICU Management* 2010;4:13.
2. www.aszk.wroc.pl/index.php?option=com_content&view=article&id=57&Itemid=97
3. www.cls.org
4. www.eucast.org
5. www.whocc.no/atc_ddd_index
6. Hutchinson JM, Patrick DM, Marra F, Ng H, Bowie WR, Heule L, et al. Measurement of antibiotic consumption: A practical guide to the use of the Anatomical Therapeutic Chemical classification and Defined Daily Dose system methodology in Canada. *Can J Infect Dis* 2004;15:29-35.
7. Natsch S, Hekster YA, de Jong R, Heerdink ER, Herings RM, van der Meer JW. Application of the ATC/DDD methodology to monitor antibiotic drug use. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998;17:20-4.
8. Dzierżanowska D (red.). Zakażenia szpitalne. Bielsko-Biała: α-medica press; 2008. p. 20.
9. Levin PD, Golovanevski M, Moses AE, Sprung CL, Benenson S. Improved ICU design reduces acquisition of antibiotic-resistant bacteria: a quasi-experimental observational study. *Crit Care* 2011;15:R211.
10. Teltsch DY, Hanley J, Loo V, et al. Infection Acquisition Following Intensive Care Unit Room Privatization. *Arch Intern Med* 2011;171:32-8.
11. Eggimann P, Pittet D. Infection control in the ICU. *Chest* 2001;120:2059-93.
12. WHO Guidelines on Hand Hygiene in Health Care 2009.
13. Rogues AM, Dumartin C, Amadéo B, Venier AG, Marty N, Parneix P, et al. Relationship between rates of antimicrobial consumption and the incidence of antimicrobial resistance in *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* isolates from 47 French hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007;28:1389-95.
14. www.antybiotyki.edu.pl