



T.C. Sağlık Bakanlığı
Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu



Cilt:2 Sayı:1
Ocak 2015

Türkiye Akılcı İlaç Kullanımı Bülteni



Akılcı İlaç Kullanımı ve İlaç Tedarik Yönetimi Dairesi

Türkiye Akılcı İlaç Kullanımı Bülteni, doktorlara ve diğer sağlık hizmet sunucularına ilaçlar ve tedavi stratejileri hakkında kapsamlı, karşılaştırmalı, güncel, güvenilir ve tarafsız bilgi sağlayarak ülkemizde ilaçların akılcı kullanımının yaygınlaştırılmasına katkı sunmayı amaçlamaktadır.

www.akilcilac.gov.tr

Çeviri Editörü	Yayın Kurulu	Danışma Kurulu
Ecz. Emre Umut GÜRPINAR	Prof. Dr. İrfan ŞENCAN	Prof. Dr. Ahmet AKICI
Düzeltilen	Prof. Dr. Özkan ÜNAL	Prof. Dr. Ayşe GELAL
Uzm. Dr. Kubilay ORANSAY	Dr. Ali ALKAN	Prof. Dr. İsmail BALIK
Kapak Tasarımı	Ecz. Mesil AKSOY	Prof. Dr. Serhat ÜNAL
Engin AYAR	Uzm. Ecz. Elif SARIGÖL	Doç. Dr. Sibel AŞÇIOĞLU
	Dr. Dyt. Pınar GÖBEL	Doç. Dr. Yusuf ÜSTÜ
	Uzm. Dr. Kutluhan TEZCAN	

İLETİŞİM ADRESİ: Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Söğütözü Mahallesi 2176. Sok. No:5
PK 06520 Çankaya/ANKARA

Tel:+90 (312) 218 30 00 F:+90 (0312) 218 34 60

Soru ve önerilerinizi akilci.ilac@titck.gov.tr e-posta adresine gönderebilirsiniz.

İçindekiler

Editörün Önsözü	3
Antibiyotiklerin Reçetelenmesi:	
Antibiyotik Direncinin Ortaya Çıkması Nasıl Geciktirilir?	4
John Ferguson (Aust Prescr 2004;27:39–42)	
Çeviren: Ecz. Emre Umut GÜRPINAR	

Editörün Önsözü

Günümüzde, yeni antibiyotiklerin keşfi önemli ölçüde yavaşlamış ve halihazırdaki antibiyotiklerin yaygın kullanımı birçok çoklu dirence sahip bakteriyel patojenin ortaya çıkmasına sebep olmuştur. Elimizdeki antibiyotiklerin etkinliklerini mümkün olduğunca uzun süre koruyabilmek için, antibiyotikler sadece enfeksiyonun ciddi olduğu ve tedaviye önemli ölçüde yanıt vereceği durumlarda tedaviye eklenmelidir. Birçok çalışma göstermiştir ki; antibiyotiklerin daha akılcı kullanımı, geleneksel enfeksiyon kontrol önlemlerinden bağımsız olarak direnç gelişimini azaltmıştır. Akılcı İlaç Kullanımı Bülteni'nin bu sayısında, antibiyotiklerin reçetelenmesinde dikkat edilmesi gereken konular ele alınmıştır.

Antibiyotiklerin Reçetelenmesi: Antibiyotik Direncinin Ortaya Çıkması Nasıl Geciktirilir?

(*Australian Prescriber* dergisinin izniyle orijinal metinden çevrilmiştir.)

Orijinal makaleye aşağıdaki bağlantı üzerinden ulaşılabilir.

[*John Ferguson, Aust Prescr 2004;27:39–42*](#)

Özet

Günümüzde, yeni antibiyotiklerin keşfi önemli ölçüde yavaşlamış ve halihazırdaki antibiyotiklerin yaygın kullanımı birçok çoklu dirence sahip bakteriyel patojenin ortaya çıkmasına sebep olmuştur. Elimizdeki antibiyotiklerin etkinliklerini mümkün olduğunca uzun süre koruyabilmek için, antibiyotikler sadece enfeksiyonun ciddi olduğu ve tedaviye önemli ölçüde yanıt vereceği durumlarda tedaviye eklenmelidir. Akılcı bir şekilde yapılan reçeteleme, bakteri üzerindeki seçici baskıyı azaltmakta ve böylece direncin ortaya çıkmasını yavaşlatmaktadır. Gelecekte, immünizasyon yoluyla korunma ve enfeksiyonların yayılmasının engellenmesi (enfeksiyon kontrolü), antibiyotik kullanımı ve bakteriyel direnç etkileşmesinin geciktirilmesinde daha büyük bir önem taşıyacaktır. Üst solunum yolu enfeksiyonu olan çoğu hastada, antibiyotiklerin ampirik (deneysel) kullanımından kaçınmak özellikle önemlidir.

Anahtar kelimeler: İlaç Kullanımı

Giriş

Antibiyotiklerin kullanımı, antibiyotiklere dirençli organizmaların ortaya çıkmasında ve yayılmasında ana faktör olmaya devam etmektedir. İnsanlarda ve hayvanlarda gereksiz antibiyotik kullanımının en aza indirilmesinin önemi,¹ birçok yazar tarafından vurgulanmıştır. Antibiyotik kullanımının direnç gelişimiyle direkt olarak ilişkili olduğuna dair -metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA), vankomisine dirençli enterokok, dirençli gram negatif basili ve *Clostridium difficile* gibi- kanıtlar bulunmaktadır. Son zamanlarda toplumda MRSA suşlarından kaynaklanan ciddi hastalıkların ortaya çıkışı, antibiyotiklerin seçici baskısını azaltma gerekliliğinin aciliyetini göstermiştir.

Birçok çalışma göstermiştir ki; antibiyotiklerin daha akılcı kullanımı, geleneksel enfeksiyon kontrol önlemlerinden bağımsız olarak direnç gelişimini azaltmıştır.^{2,3,4,5} Buna rağmen durum, direncin kendisi gibi kompleks olup, gelişen direnç, seçici baskı ortadan kalksa bile devam edebilmektedir. Dirençli bakterinin, dirençle ilişkili ek genetik materyali kalıcı hale getirmesi daha yüksek bir metabolik yüke sebep olsa da, birçok suş bunu ileri mutasyonel değişiklik veya gerekli olmayan DNA'nın delesyonu yoluyla telafi etmektedir. Bakterinin virülans özellikleri ve antibiyotik direnç genlerinin kombinasyonu, patojenin daha iyi bir şekilde yayılmasına, kolonize olmasına ve hassas bir bireyi istila etmesine neden olabilmektedir.

El hijyeninin sağlanması gibi enfeksiyon kontrol kurallarına uyum yolu ile sağlık hizmetlerinde çapraz enfeksiyonun önlenmesi, enfeksiyon hastalıklarının kontrolünde önemli bir faktördür. Bu önlemler, tedavide antibiyotiklerin kullanım ihtiyacının etkili bir şekilde azalmasını sağlamaktadır.

Antibiyotik Reçetelemenin Prensipleri

Antibiyotikler üç nedenle reçete edilmektedirler:

- Profilaksi: Tanımlanmış bir risk durumunda ciddi bir enfeksiyonu önleme amacıyla tasarlanmış uygulamadır.
- Ampirik Tedavi: Enfeksiyondan kaynaklanabilecek bir klinik sendromda, elde edilen kanıtlar enfeksiyon varlığını veya nedenini doğrulamadan önce uygulanan tedavidir.
- Hedefe Yönelik Tedavi: Enfeksiyon kaynağı olduğu kanıtlanan mikroorganizmalara yönelik uygulanan tedavidir.

Her tedavi şekli için, antibiyotik kullanımını en aza indirmeyi ve aynı zamanda antibiyotik direncini düzeltmeyi amaçlayan prensipler vardır (Kutu 1).⁶

Kutu 1

Uygun Antibiyotik Kullanımının Prensipleri⁶

- Kanıtla dayalı endikasyonlarda kullanılmalı
- Mümkün olduğu durumlarda mikrobiyoloji, tedaviye rehberlik etmeli
- Dar spektrum tercih edilmeli
- Enfeksiyonun yerine, tipine ve ciddiyetine göre uygun doz ve süre kullanılmalı
- Güncel kılavuzlar kontrol edilmeli

Antibiyotik Profilaksisi

Profilaksi, medikal (romatizmal ateşin tekrarlamasının veya meningokok enfeksiyonlarının yayılmasının engellenmesi gibi) ve cerrahi (yara enfeksiyonlarının önlenmesi) amaçlarla kullanılmaktadır. Cerrahi operasyonun belirli bir türü için antibiyotik profilaksisi önerileri aşağıdakiler dikkate alındıktan sonra yapılmalıdır:

- Cerrahi yara enfeksiyonu insidansı
- Bu enfeksiyonun olağan etkisi
- Bu enfeksiyonların önlenmesinde antibiyotik profilaksisinin gösterdiği etkinlik (randomize deneysel kanıt)

Antibiyotik Profilaksisi ile Bakteriyel Direnç Seleksiyonunun Azaltılması

Cerrahi antibiyotik profilaksisine maruziyet, genellikle bir hastanın hastaneye girişteki bakteriyel florasına seçici baskı yapılması demektir. Hastanın florasının, daha dirençli hastane bakterilerinin kolonizasyonunu (ve potansiyel takip eden enfeksiyonu) kolaylaştıran bir hal almasına neden olmaktadır. Bu advers etkinin azaltılması ve maksimum antibiyotik profilaksisi etkisinin sağlanması için, dar spektrumlu antibiyotikler mümkün olan en kısa süre ile kullanılmalıdır (Tablo 1).

Ampirik Tedavi

Hastalar, genellikle enfeksiyondan kaynaklanabilecek semptomları taşımaktadırlar. Bu durumda karar, nedenin enfeksiyon olma olasılığına ve ilaç tedavisi gerektirip gerektirmediğine göre verilmelidir. Zaman zaman, ampirik tedavi, minör bir enfeksiyondan kaynaklanabilecek komplikasyonların önlenmesi için de kullanılmaktadır.

Antibiyotikler Kullanılmalı mı?

Belirli bir klinik durumda, antibiyotik kullanımına karar vermek karmaşık bir süreçtir. Bu karar, hastalığın veya sendromun doğal seyri, hastalığın sonucunun potansiyel ciddiyeti, antibiyotiklerin bu sonuçları etkilediğine dair kanıtlar ve antibiyotik tedavisinin potansiyel advers etkileriyle denge içerisinde olmalıdır. Günümüzde, antibiyotiklerin değerli kaynaklar oldukları, birçok ölümcül enfeksiyonun (menenjit gibi) kontrolünde çok önemli oldukları bilinmektedir. Gelecekte, bu hastalıklarda antibiyotiklerin etkinliğini koruyabilmek adına, hastanelerde ve halk arasında görülen hafif ve kendini sınırlayan durumlarda antibiyotiklere olan bağlılığımızın azaltılması gerekmektedir.

Hastane

Zorluklar, genellikle yoğun bakım gibi klinik özelliklerin spesifik olmadığı yerlerde ortaya çıkmaktadır. Örneğin; antibiyotikler genellikle ağır hastalarda akciğer konsolidasyonu* için verilmesine rağmen, bu hastaların %50'sinden daha azının konsolidasyon için enfektif bir sebebe sahip olduğu tahmin edilmektedir.⁷ (* ÇN: Akciğer Konsolidasyonu; akciğer dokusunun su (eksuda) ile dolmasıyla beliren radyopak bir görünüm)

Halk

Antibiyotiklerin çoğu, üst solunum yolu enfeksiyonu (akut otitis media, farenjit, sinüzit) ve akut bronşiti olan hastalar için reçete edilmektedir. Bu enfeksiyonlar, çoğu zaman virüs kaynaklı olup kendini sınırlayan bir süreç göstermektedirler. Randomize çalışmalar göstermiştir ki; bu vakalarda antibiyotiklerin etkileri ya çok sınırlıdır; ya da herhangi bir etkileri yoktur. Therapeutic Guidelines⁶ tarafından yayımlanan antibiyotik kılavuzları, etkili semptom yönetiminin (antibiyotiksiz), immünizasyon gibi koruyucu önlemlerin ve eğer mümkünse antibiyotik tedavisinden yararlanabilecek olan hastaların kanıta dayalı şekilde seçilmesinin önemine vurgu yapmaktadır. Örneğin; akut otitis media vakalarında, yüksek ateş ve kusma gibi sistemik semptomlar gösteren çocukların, bu semptomlara sahip olmayan çocuklara kıyasla antibiyotik tedavisinden yararlanmaları daha olasıdır.^{8,9} Otitis medianın tedavisinde, antibiyotiklerin, mastoidit gelişiminin önlenmesi amacıyla kullanımı haklı çıkarılamaz, çünkü veriler, gelişmiş ülkelerde bu komplikasyonun nadir olarak ortaya çıktığını göstermektedir (1000 kişiden 1'i veya daha azı).¹⁰

Antibiyotiğin Seçimi

Eğer bir antibiyotik kullanılacaksa, bakteriyel direnç gelişimini sınırlandıracak şekilde bir ilaç seçilmesi gerekmektedir (Tablo 2). Ayrıca ilacın seçimi, olası patojenler ve lokal direnç paternlerinden de etkilenmektedir.

Ampirik Tedavinin Süresi

Hastanelerde, hastalar ampirik tedavinin 24-48 saatinden sonra, enfeksiyon olasılığı olup olmadığı (olası değilse tedavi kesilmeli) veya kesin tanı konulup konulamayacağı konusunda tekrar değerlendirilmelidir [tedavi tanıya uygun olarak değiştirilmelidir (ayrıca Tablo 2'ye de göz atın)]. Genel uygulamada, genel kural olarak, "Therapeutic Guidelines:Antibiotic"^{te6} belirtilen minimum tedavi süreleri doğrultusunda reçeteleme yapılmalıdır.

Tablo 1 Antibiyotiklerle Cerrahi Profilaksidede Bakteriyel Direnç Seçiliminin Azaltılması

Premsipler	Sık Düşülen Yanlışlar
Cerrahi profilaksiyi sadece güçlü kanıta dayalı bir endikasyon olduğunda kullanın	Prostetik materyal kullanılmadığında, kasık fıtığı onarımında kullanımını destekleyen az sayıda kanıt bulunmaktadır.
Gerekli olan en dar spektrumlu antibiyotiği seçin	'Üçüncü kuşak' bir sefalosporinin cerrahi profilaksidede kullanımı: Geniş spektrumlu olmaları, onları, <i>C. difficile</i> , metisiline dirençli <i>Staphylococcus aureus</i> ve vankomisine dirençli enterokoklar için etkili seçiciler konumuna getirmektedir. Ek olarak, bu ilaçların bazıları <i>Staphylococcus aureus</i> 'e karşı yeterli etkinliğe sahip olmayabilir.
Operasyon yapılan bölgede, insizyon zamanından kapatma zamanına kadar yeterli ilaç konsantrasyonlarını sağlamak için ilk doz zamanını doğru belirleyin	Başlangıç dozundaki gecikme, profilaktik etkiyi önemli ölçüde azaltmaktadır. Uzun süreli bir operasyon esnasında, kısa etki süreli ilaçların doz tekrarındaki başarısızlıklar sık karşılaşılan durumlardandır.
Profilaksinin postoperatif dozlarını en aza indirin	Cerrahi drenajlar çıkarılana kadar dozlama yapılması (bu, enfeksiyonun azaltılmasında ek bir fayda sağlamaz. Daha büyük olasılıkla antibiyotik dirençli bakterinin süperenfeksiyonuna neden olur).

Tablo 2 Antibiyotiklerle Ampirik Tedavide Bakteriyel Direnç Seleksiyonunun Azaltılması

Prensipler	Sık Düşülen Yanlışlar
Tedavi öncesi hastayı dikkatli bir şekilde değerlendirin	Yanlış teşhisin konulması: Örneğin; akut otitis media: Orta kulak sıvısının tespiti çoğu kez tutarlı değildir ve hatalı teşhise neden olur
Enfeksiyonu tedavi edin; kontaminasyonu değil	Deri ile kontamine olmuş kan kültürünü hedef alan antibiyotikler
Enfeksiyonu tedavi edin; kolonizasyonu değil	Şu hedeflere yönelik antibiyotikler: *hücre sayımı veya idrar tespitleri ne olursa olsun asemptomatik hastadaki üriner izolatlar *kronik bacak veya ayak ülserlerindeki gram negatif yara izolatları
Yerel duyarlılık paternleri bilgisi doğrultusunda ampirik tedavide olası patojenleri hedef alın: * uygun kültürleri alın * uygun ilacı/ilaçları, uygun dozda ve uygulama yolundan kullanın *Therapeutic Guidelines: Antibiotic ve/veya yerel klinik kılavuzları kaynak alın	Sepsis sendromu: Yetersiz sayıda kan kültürünün alınması veya hiç alınmaması Ağır pnömoni: Viral enfeksiyon için testlerin yapılmaması
Stafilokoklarda ve enterokoklarda vankomisin direnci oluşumunu azaltmak için vankomisin fazla kullanımından kaçının ¹¹	Beta laktam dirençli Gram pozitif mikroorganizmalar yönünden kan kültürü negatif olan hastalarda olası enfeksiyonlar için vankomisin ampirik tedavisinin sürdürülmesi
Hastanelerde, ampirik tedaviye başlanan hastaları 24-48 saat sonrasında tekrar değerlendirin ve karar verin: * bakteriyel enfeksiyon olası değil ise antibiyotiği kesin *mikrobiyolojik kanıt var ise hedefe yönelik tedaviye geçin	Tedaviye başlamadan önce yapılan mikrobiyolojik testlerin yetersiz olması (örneğin; toplum kökenli ağır pnömoniyeye sahip hastada viral çalışmalar) Mikrobiyolojik kültür testlerinin incelenmemesi Spesifik bir tanı olmamasına karşın hastanın antibiyotik tedavisi altında olması

Hedefe Yönelik Tedavi

Bir enfeksiyonun kaynağı doğrulandığında, antibiyotik tedavisi o enfeksiyona sebep olan mikroorganizmaları hedef alacak şekilde seçilmektedir. Doğrulama, klinik veya patolojik bilgilerden elde edilebilmektedir. Mikrobiyolojik doğrulama, doğru antibiyotiğin seçilmesi açısından en büyük güvenceyi vermesi nedeniyle tercih edilmektedir. Spesifik patojenin bulaşıp bulaşmadığı; mikroskoptan, kültürden veya nükleik asit amplifikasyonunun direkt tayininden elde edilen kanıtlarla (örneğin; kandaki veya serebrospinal sıvıdaki meningokok için polimeraz zincir reaksiyon testi) belirlenebilmektedir.

Therapeutic Guidelines: Antibiotic,⁶ yaygın enfeksiyonlar için kanıta dayalı hedefe yönelik tedavi tavsiyeleri sağlamaktadır. Antibiyotiğin doğru seçimi, dozu ve uygulama yolu; tedavi esnasında direnç gelişimini en aza indirmek açısından çok önemlidir. Örneğin, *Pseudomonas aeruginosa* kaynaklı solunum yolu enfeksiyonunda yaygın yapılan oral siprofloksasin ile uzun süreli (10 günden fazla) monoterapi reçeteleme uygulaması, genellikle bu organizmanın kararlı üst düzey siprofloksasin direnci geliştirmesine neden olmaktadır. Bir başka sık düşülen yanlış ise; MRSA'ya bağlı enfeksiyonlarda rifampisin, fusidik asit veya siprofloksasinle yapılan oral monoterapide direncin genellikle tedavi esnasında ortaya çıkmasıdır. Bu iki durumda da, daha dirençli bakteriler oluşmakta, bu da sıklıkla hastanın tedavisinde terapötik güçlüklerle veya tedavi edilen hastadan diğer insanlara dirençli suşların bulaşmasına neden olmaktadır.

Tedavinin Süresi

Antibiyotik tedavisinin uygulanması için uygun minimum süre, sadece birkaç enfeksiyon hastalığı için araştırılmıştır. Bunlar; bakteriyel endokardit, kemik ve eklem hastalığı ve menenjittir. Ne yazık ki, akciğer gibi sık karşılaşılan bazı enfeksiyon bölgeleri için tedavi süresi iyi bir şekilde araştırılmamıştır. Bu durumlarda, tedaviyi kesmek için verilecek karar genellikle klinik kriterlere dayanmaktadır. Mümkün olan durumlarda, tedavi süresinin en aza indirilmesi, direncin ortaya çıkışının azaltılmasında önemli bir anahtardır.

Antibiyotik Reçetelemesinin İyileştirilmesi

Antibiyotik direncinde insanın etkisi çok önemlidir ve giderek de artmaktadır. Sağlık çalışanlarının, direnç gelişimini azaltacak tutum sergileme konusunda sorumlulukları vardır (Kutu 2).

National Prescribing Service (NPS)'in pratisyen hekimlikte uygun antibiyotik reçeteleme konusunda verdiği tavsiyeler:

- NPS çalışanlarının birebir eğitim ziyaretleri
- Vaka tartışma toplantılarının yapılması
- Gerçek vakalardan veri toplanması ve bunun analizi
- Bültenler, hasta bilgilendirme broşürleri ve diğer kaynaklar

Kutu 2

Direnci azaltmak için neler yapabilirim?

- Anahtar hastalıklar için anahtar antibiyotik sorunlarını bilin (Therapeutic Guidelines: Antibiotic ve yerel kılavuzlar) ve mümkün olan durumlarda kanıta dayalı kılavuzları takip edin^{6,12}
- Hastalarınızı antibiyotikler, bunların potansiyel advers etkileri ve kendini sınırlayan üst solunum yolu enfeksiyonları gibi hastalıklarda antibiyotik kullanımından kaçınılması konularında eğitin
- Antibiyotik direncinin lokal paternleri ve bunların nasıl değiştiği konusunda dikkatli olun (yerel patoloji servisleriniz bu imkanı sağlıyor olmalı)
- Spesifik klinik durumlarda kullanılan antibiyotikleri denetleyin (National Prescribing Service (NPS), hastane ilaç kullanımı değerlendirmesi)

Hastane uygulamalarında, antibiyotiklerin reçetelenmesini iyileştirmek; enfeksiyon hastalıkları bölümü, mikrobiyoloji bölümü ve eczacılık servislerinin ortaklaşa gayretiyle gerçekleştirilebilir.¹³ Başarılı hastane programları ek olarak şu bileşenleri içermektedir:

- Antibiyotik kullanımı ve ilaç kullanımı değerlendirmelerinin düzenli olarak izlenmesi ve reçeteleme yapan kişilere bunlar ile ilgili geribildirim verilmesi¹⁴
- Klinisyenlerin, fikir birliği geliştirilmesi ve yaygınlaştırılmasına aktif katılımı, antibiyotik kullanımı için kanıta dayalı kılavuzlar

- Klinik karar destek sistemleri ve tedavi kartları veya cep bilgisayar kılavuzları gibi diğer destekler
- Karmaşık vakaların tedavisinde, tavsiye amacıyla bulaşıcı hastalık konsültasyon servislerinin kullanılması
- Enfektif sendromların daha spesifik tanısında, teşhis teknolojisinin ve mikrobiyolojinin kullanımındaki gelişmeler
- Gelişigüzel kullanımı azaltmak amacıyla belli geniş spektrumlu ilaçların formüller kontrolü

Sonuç

Antibiyotikler, değerli terapötik maddelerdir. Bunların yaygın kullanımları, hastanelerde ve halk arasında çok sayıda çoklu-dirençli bakterilerin ortaya çıkmasına yol açmıştır. Mevcut antibiyotiklerin etkisini korumak için; profilaksi, ampirik ve hedefe yönelik tedavi için kullanımları, sadece enfeksiyon varlığı ile ilgili kesin kanıtın olduğu ve enfeksiyonun ciddi olduğu durumlarla sınırlandırılmalıdır. Üst solunum enfeksiyonu olan çoğu hastada, antibiyotiklerin ampirik tedavide kullanımından kaçınılması ve semptomatik tedavinin sürdürülmesi giderek artan bir öneme sahiptir.

Kaynaklar

1. Turnidge J. Antibiotics in animals – much ado about something. *Aust Prescr* 2001;24:26-7.
2. Quale J, Landman D, Saurina G, Atwood E, DiTore V, Patel K. Manipulation of a hospital antimicrobial formulary to control an outbreak of vancomycin-resistant enterococci. *Clin Infect Dis* 1996;23:1020-5.
3. Saurina G, Quale JM, Manikal VM, Oydna E, Landman D. Antimicrobial resistance in Enterobacteriaceae in Brooklyn, NY: Epidemiology and relation to antibiotic usage patterns. *J Antimicrob Chemother* 2000;45:895-8.
4. McNulty C, Logan M, Donald IP, Ennis D, Taylor D, Baldwin RN, et al. Successful control of *Clostridium difficile* infection in an elderly care unit through use of a restrictive antibiotic policy. *J Antimicrob Chemother* 1997;40:707-11.
5. Landman D, Chockalingam M, Quale JM. Reduction in the incidence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and ceftazidime-resistant *Klebsiella pneumoniae* following changes in a hospital antibiotic formulary. *Clin Infect Dis* 1999;28:1062-6.
6. Writing group for Therapeutic Guidelines: Antibiotic. *Therapeutic Guidelines: Antibiotic*. 12th edition. Melbourne: Therapeutic Guidelines Ltd.; 2003.
7. Wunderink RG, Woldenberg LS, Zeiss J, Day CM, Ciemins J, Lacher DA. The radiologic diagnosis of autopsy-proven ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1992;101:458-63.
8. Little P, Gould C, Moore M, Warner G, Dunleavey J, Williamson I. Predictors of poor outcome and benefits from antibiotics in children with acute otitis media: pragmatic randomised trial. *Br Med J* 2002;325:22.
9. Kaleida PH, Casselbrant ML, Rockette HE, Paradise JL, Bluestone CD, Blatter MM, et al. Amoxicillin or myringotomy or both for acute otitis media: results of a randomized clinical trial. *Pediatrics* 1991;87:466-74.
10. Takata GS, Chan LS, Shekelle P, Morton SC, Mason W, Marcy SM. Evidence assessment of management of acute otitis media: I. The role of antibiotics in treatment of uncomplicated acute otitis media. *Pediatrics* 2001;108:239-47.
11. Recommendations for preventing the spread of vancomycin resistance. Recommendations of the hospital infection control practices advisory committee (HICPAC). *MMWR* 1995 Sept 22;44(RR-12):1-13.
12. Ashley D, Watson R. Antibiotic guidelines: improved implementation is the challenge. *Med J Aust* 2002;176:513-4.
13. Tiley S, Ferguson J. Surveillance of antimicrobial utilisation. *Aust Infect Control J* 2003;8:3-4.
14. Australian Infection Control Association National Advisory Board. Draft surveillance indicator definitions: Antimicrobial utilisation. *Aust Infect Control J* 2001;6:134-5.