

Spremljanje skladnosti uporabe protimikrobnih zdravil pri okužbah sečil s smernicami v Splošni bolnišnici Jesenice

Monitoring of compliance with guidelines for antimicrobial therapy of urinary tract infections in Jesenice general hospital

Brigita Mavsar – Najdenov, Katja Dežman, Aleš Mrhar

Povzetek: Okužbe sečil so med najpogostejšimi problemi bolnikov, tako v ambulantah splošne medicine, kakor tudi v bolnišnicah, kjer predstavljajo okoli tretjino bolnišničnih okužb. Zaradi vse večje odpornosti najpogostejšega povzročitelja okužb sečil, *Escherichiae coli*, proti najbolj uporabljenim protimikrobnim zdravilom, kot so kombinacija trimetoprima s sulfametoksazolom in fluorokinoloni, je potrebna racionalna uporaba teh zdravil. Pri večini sprejetih bolnikov v bolnišnico je potrebno s protimikrobnim zdravljenjem začeti preden dobimo rezultate mikrobioloških preiskav. Zdravnik se mora odločiti za najprimernejši način izkustvenega zdravljenja. Pri tem so mu v pomoč smernice za zdravljenje okužb sečil Sekcije za kemoterapijo Slovenskega zdravniškega društva in smernice, ki jih je uredilo združenje nefrologov Kliničnega oddelka za nefrologijo Univerzitetnega Kliničnega Centra v Ljubljani

Ključne besede: protimikrobna zdravila, okužbe sečil, smernice, bolnišnica

Abstract: Urinary tract infections (UTI) are among the most common problems of patients in general practice as well as in hospitals, where they represent about one third of nosocomial infections. Increasing resistance of *Escherichia coli*, the most common cause of UTI, to the commonly used antimicrobials trimethoprim with sulfamethoxazole and fluoroquinolones, requires a rational use of these drugs. In most admitted patients with infections, there is necessary to start antimicrobial treatment before getting results of microbiological testing. To start most appropriate empirical antimicrobial treatment, physicians are supported with guidelines of Chemotherapeutic Society of the Slovenian Medical Association and Slovenian Society of Nephrology.

Key words: antimicrobials, urinary tract infections, guidelines, hospital

Uvod

Okužbe sečil so pri ljudeh vseh generacij, poleg okužb dihal, najpogostejše (1, 2, 3). So med najpogostejšimi vzroki obiskov bolnikov v ambulantah splošne medicine. V bolnišnicah predstavljajo okoli tretjino vseh bolnišničnih okužb (4). Okužba sečil pomeni vdor mikroorganizmov v sečila (1, 3), kjer se razmnožijo in povzročajo vnetje (1). V odraslem obdobju najpogosteje zbole vajo mlajše ženske. Najpogostejši povzročitelji so bakterije, redkeje glive, virusi in paraziti. Nezapletene okužbe sečil v pribl. 80% povzročata *Escherichia coli* (*E. coli*). Pri mladih ženskah, je pogost povzročitelj tudi saprofitni stafilokok (1, 2, 3), redkejša sta *Proteus mirabilis* in *Enterococcus faecalis* (1). Večino zapletenih okužb sečil povzročajo po Gramu negativne bakterije, med katerimi prevladuje *E. coli*, drugi so še *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Proteus vulgaris*, *Citrobacter spp.*,

Klebsiella spp., *Enterococcus spp.* in drugi (1, 2, 3). Glede na mesto vnetja, okužbe sečil razdelimo na okužbe spodnjih sečil (prostatitis, uretritis in cistitis) in okužbe zgornjih sečil (akutni pielonefritis, ledvični ali obledvični - perinefritični absces) (1, 3). Okužba je lahko akutna ali kronična. Najpomembnejša je opredelitev okužbe sečil kot nezapleteno ali zapleteno okužbo sečil, kar določa vrsto preiskav in način zdravljenja (1). Za nezapletenimi okužbami sečil praviloma zbole vajo ženske v rodnem obdobju, ki niso noseče. Le -te predstavljajo tudi največji odstotek bolnikov z okužbami sečil (2). Pri vseh drugih bolnikih, kot so moški, nosečnice, starostniki, osebe s funkcijskimi, presnovnimi ali anatomskimi nepravilnostmi, s tučki v sečilih (sečni kamni, katetri) ali po uroloških posegih, vedno pomislimo na zapleteno okužbo sečil (2). Za zagotovitev učinkovitega zdravljenja, je pred uvedbo protimikrobnega zdravila (PMZ), poleg pregleda sedimenta seča, nujen odvzem urinokulture za mikrobiološko opredelitev vrste in

občutljivosti povzročitelja za protimikrobna zdravila. Pri izbiri PMZ moramo dobro poznati njegove farmakokinetične in farmakodinamične lastnosti, ki določajo njegovo učinkovitost, stranske učinke, način in pogostost aplikacije ter učinek na normalno črevesno in nožnično bakterijsko floro (1, 3). Izbira PMZ in trajanje zdravljenja sta odvisna od zapletenosti okužbe in starosti ter od spola bolnika (1). Pri izkustvenem (empiričnem) zdravljenju okužb predpišemo PMZ glede na mesto okužbe, ob predpostavki, da je povzročitelj predvidljiv in ima poznano občutljivost (ali odpornost) za PMZ (1). Pomembno pri izkustvenem predpisovanju je, da bakterijska odpornost proti izbranemu PMZ v populaciji ne presega 10-20 % (1, 2). Če je odpornost višja, je empirično zdravljenje s takšnim PMZ, zaradi slabšega delovanja na bakterije in posledičnega neustreznega kliničnega odziva, nezanesljivo (1, 2, 3). Zaradi pogoste uporabe kombinacije trimetoprima s sulfametoksazolom pri zdravljenju okužb sečil, v Evropi in v ZDA odpornost *E. coli* v določenih geografskih področjih narašča (1, 2, 3). Sočasno z naraščanjem odpornosti *E. coli* proti kombinaciji trimetoprima s sulfametoksazolom, se zaradi pogoste uporabe povečuje tudi odpornost proti fluorokinolonom (1, 2). Za preprečevanje naraščanja odpornosti mikrobov in ohranjanje učinkovitosti PMZ, je tovrstna zdravila potrebno uporabljati odgovorno in preudarno. Uporabljamo PMZ z ozkim spektrom delovanja, usmerjenim na povzročitelja. Izkustveno izbrano PMZ širšega spektra po prejemu mikrobiološkega izvida urinokulture zamenjamo z ustreznim PMZ ožjega spektra (2, 3).

V prispevku prikazujemo del rezultatov raziskave usklajenosti uporabe PMZ in obravnave bolnika z okužbo sečil s slovenskimi smernicami v realnem bolnišničnem okolju.

Metodologija

Podatke za retrospektivno študijo smo pridobili iz kliničnega okolja Splošne bolnišnice Jesenice. V študijo smo vključili odrasle bolnike, ki so se v letu 2008 zdravili na internem oddelku, z diagnozo bakterijske okužbe sečil in tiste, pri katerih je bilo vnetno dogajanje v sečilih posledica sečnih kamnov.

Podatke o posameznem bolniku smo pridobili iz popisov bolnikov. V nabor podatkov smo vključili:

- spol, starost in telesno maso
- čas zdravljenja na oddelku za interno medicino (ID), čas zdravljenja v enoti za intenzivno terapijo (IIT) ali čas zdravljenja na dnevnem oddelku interne medicine
- vse opredeljene diagnoze
- vsa predpisana PMZ, njihovo odmerjanje in način uporabe
- čas zdravljenja s PMZ
- sekvenčno protimikrobno zdravljenje
- predpisana PMZ v zadnjih 6 mesecih in ambulantno ali bolnišnično predpisana predhodna PMZ za zdravljenje okužbe sečil
- gibanje vrednosti telesne temperature

- vse opravljene mikrobiološke preiskave (preiskava seča po Sanfordu, preiskava Uroquick, hemokulture, preiskave iz katetrov odvzetih vzorcev, preiskava na prisotnost MRSA, VRE in bakterij z ESBL.)
- urinske preiskave (proteini, nitriti, eritrociti, levkociti, bakterije v sedimentu, eritrociti v sedimentu, levkociti v sedimentu)
- vse opravljene hematološke in biokemijske preiskave (kazalci vnetja, kazalci delovanja ledvic in drugo)
- izmerjene serumske koncentracije gentamicina
- slikovne preiskave (RTG sečil ali RTG trebuha, UZ trebuha, CT trebuha)
- podatke iz epikriz
- klinični izid
- podatke o urinskem katetru (vrsta, vstavitvev, odstranitvev, zamenjava, komentar)
- navodila glede nadaljevanja protimikrobnega zdravljenja po odpustu
- priporočila glede kontrolnih preiskav in pregledov po odpustu

Pri vrednotenju skladnosti predpisovanja PMZ smo uporabljali slovenske smernice Sekcije za kemoterapijo Slovenskega zdravniškega društva, z naslovom »Kako predpisujemo protimikrobna zdravila v bolnišnicah« iz leta 2007 (5) in smernice združenja nefrologov Slovenije, z naslovom »Bolezni ledvic« iz leta 2008 (3).

Za vrednotenje obravnave bolnikov glede ustreznosti odvzetih vzorcev seča za mikrobiološke preiskave in menjave urinskega katetra pred začetkom zdravljenja s PMZ, smo upoštevali smernice združenja nefrologov »Bolezni ledvic« iz leta 2008 (3).

Pri pregledu odpustnice posameznega bolnika smo preverjali, če vsebuje popolne podatke in vsa potrebna navodila za pravilno jemanje PMZ po odpustu bolnika iz bolnišnice glede vrste, odmerjanja in trajanja zdravljenja s PMZ. Prav tako smo preverjali, ali je bil bolnik odpuščen z receptom za PMZ, ali s priporočilom osebnemu zdravniku za nadaljevanje s protimikrobnim zdravljenjem.

V skladu s priporočili »Bolezni ledvic« (3), smo v odpustnici posameznega bolnika preverjali, če vsebuje priporočilo osebnemu zdravniku za kontrolo urinokulture po zaključenem protimikrobnem zdravljenju.

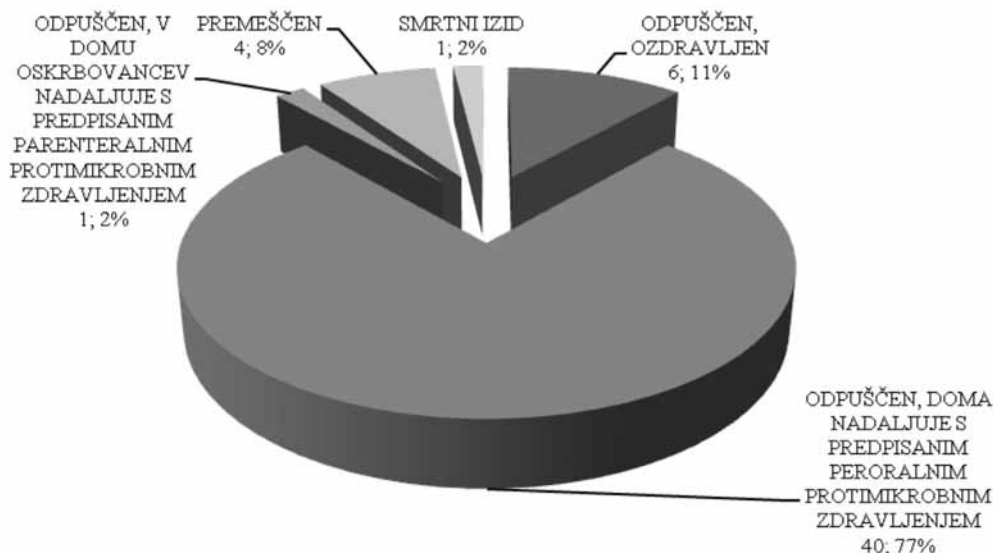
Rezultati in razprava

Na internem oddelku SBJ so v letu 2008 obravnavali 52 bolnikov z diagnozo bakterijske okužbe sečil ali sečnih kamnov, ki so bili zdravljeni s PMZ. Izključili smo bolnike z bakterijsko okužbo sečil, ki so se zdravili na oddelku zaradi drugih bolezni; bolnike, pri katerih bakterijska okužba sečil diagnostično ni bila dokazana; bolnike z diagnozo sečnih kamnov, ki niso bili zdravljeni s PMZ; bolnike, pri katerih je šlo le za sum na bakterijsko okužbo sečil in bolnike, ki so že zaključili ambulantno predpisano protimikrobno zdravljenje.

Kot smo pričakovali, glede na podatke iz literature, je bila pogostost okužbe sečil večja pri ženskah (65%). Povprečna starost bolnikov je bila 43,6 let. Čeprav moški, mlajši od 55 let, redkokdaj zbolijo zaradi

Razpredelnica 1: Značilnosti bolnikov v preučevani populaciji, povprečen čas zdravljenja na oddelku in po odpustu iz bolnišnice

Parameter	Vrednost/število Value/number
Število bolnikov / Number of patients	
Ženske / female	34
Moški / male	18
Starost (leta) / Age (years)	
Vsi /all	43,6
Ženske / female	47,6
Moški / male	41,5
Povprečen čas zdravljenja s PMZ na oddelku za interno medicino (dnevi)	
Akutno nezapleteno vnetje sečnega mehurja	3,0
Akutno vnetje ledvičnih čašic	4,8
Zapletena okužba sečil	7,2
Povprečen čas nadaljevanja zdravljenja s PMZ po odpustu iz bolnišnice (dnevi)	
Akutno nezapleteno vnetje sečnega mehurja	1,7
Akutno vnetje ledvičnih čašic	5,6
Zapletena okužba sečil	5,4



Slika 1: Klinični izid v preučevani skupini bolnikov

okužbe sečil, je bilo v preučevani skupini kar 56% bolnikov, ki so bili mlajši od 55 let. 65% žensk je bilo mlajših od 50 let, kar potrjuje tudi podatek iz literature, da v odrasli dobi najpogosteje zbolevajo mlajše ženske. (Razpredelnica 1)

Pred sprejemom v bolnišnico je bilo PMZ ambulantno predpisano 34,6% bolnikom.

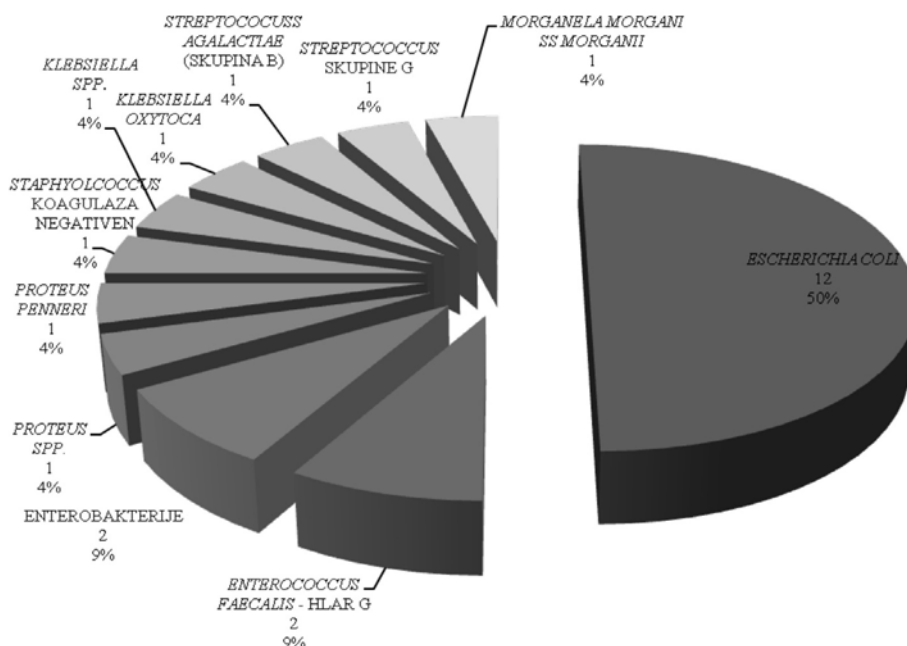
V preučevani skupini je bila kar slaba polovica (43%) bolnikov opredeljena z zapleteno okužbo sečil. Ocenjujemo, da je takšen rezultat posledica dejstva, da se v bolnišničnem okolju zdravijo pretežno bolniki z različnimi pridruženimi bolezenskimi stanji (moški, bolniki s sladkorno boleznijo, bolniki z ledvično boleznijo, imunskooslabljeni bolniki, bolniki z nevrogenim sečnim mehurjem) in z drugimi dejavniki tveganja (trajni urinski katetri, nedavno zdravljenje s

PMZ), pri katerih okužbo sečil obravnavamo kot zapleteno. Med zapletenimi okužbami sečil je bilo 50% bolnikov z okužbo spodnjih sečil, 36% bolnikov z okužbo zgornjih sečil, pri ostalih 14% pa mesta okužbe ni bilo mogoče opredeliti. Pri bolnikih z nezapletenimi okužbami sečil so prevladoval okužbe zgornjih sečil (65%). Vse okužbe sečil v preučevani skupini bolnikov so bile akutne.

Klinični izid v preučevani skupini bolnikov prikazuje slika 1.

Urinokultura

Preiskava seča po Sanfordu je bila opravljena pri 46% bolnikih in v 71% je bil izvid pozitiven. Najpogosteje je bila osamljena *E. coli*, v 50%, kar je v skladu s podatki v literaturi (1, 2, 3).

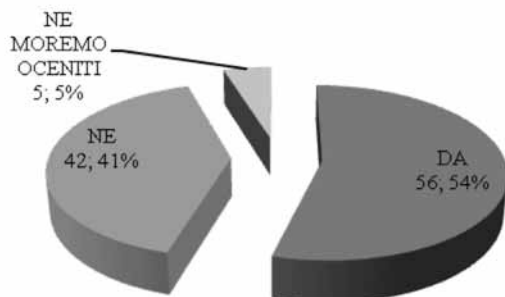


Slika 2: Vrste in deleži osamljenih povzročiteljev okužb sečil v preučevani skupini bolnikov

Izbira vrste PMZ

89% vseh predpisanih PMZ je bilo izkustveno, 11% pa usmerjeno - glede na mikrobiološki izvid.

Izkustvena zbir vrste PMZ je bila skladna s smernicami približno v polovici primerov (54%) (slika 3). Od teh je šlo za prvo izbiro v 45% primerov in za alternativno v 55% primerov.

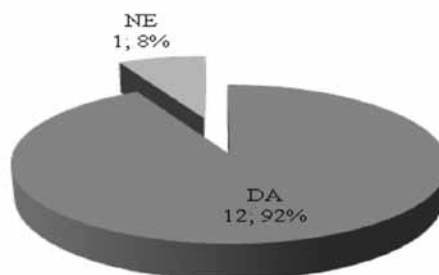


Slika 3: Skladnost izbire vrste PMZ s smernicami

Usmerjena izbira vrste PMZ, glede na mikrobiološki izvid, je bila v 92% ustrezna (slika 4).

Največjo usklajenost izbire vrste s smernicami smo ugotovili pri predpisovanju ciprofloksacina. Najpogosteje predpisano PMZ je bil cefuroksim - cefalosporin 2. generacije, ki ga smernice predvidevajo kot alternativno izbiro prednostni izbiri ciprofloksacina ali kombinacije gentamicina z ampicilinom, pri izkustvenem zdravljenju akutnega vnetja ledvičnih časic (akutni pielonefritis). Kombinacija trimetoprima s

sulfametoksazolom (TMP/SMX), ki jo smernice predvidevajo kot prvo izbiro pri zdravljenju akutnega nezapletenega vnetja sečnega mehurja (akutni cistitis), kot alternativno izbiro pri zdravljenju akutnega vnetja ledvičnih časic (akutni pielonefritis), kot alternativno izbiro pri zdravljenju kroničnega prostatitisa in kot protimikrobno zaščito pred ponavljajočimi se okužbami sečil, je bila predpisana le pri 4 bolnikih. Ocenjujemo, da je to posledica vse večje odpornosti *Escherichiae coli*, ki je najpogostejši povzročitelj bakterijskih okužb sečil, kakor tudi razmeroma visokega deleža bolnikov z zapleteno okužbo sečil.



Slika 4: Skladnost izbire vrste PMZ z mikrobiološkim izvidom

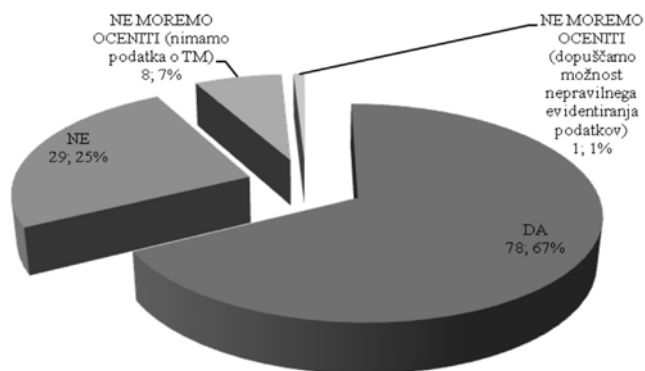
Največjo skladnost s smernicami smo ugotovili pri odmerjanju (67%), najmanjšo pa pri trajanju zdravljenja (42%).

Odmerjanje PMZ

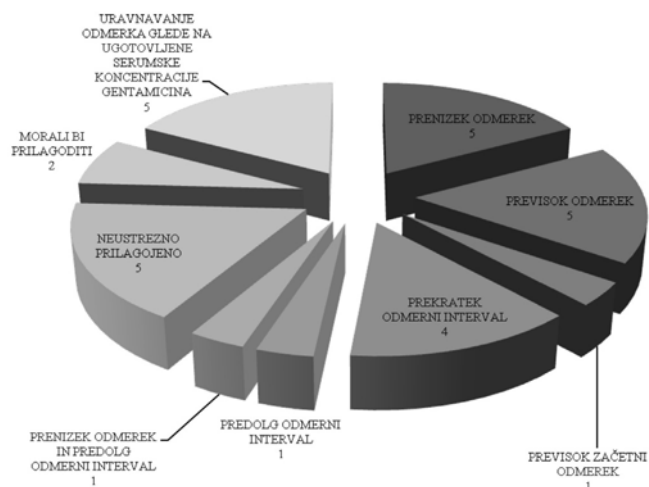
Odmerjanje je bilo v 67% skladno s smernicami.

Najpogostejši razlogi za neustrezno odmerjanje so bili: prenizek ali previsok odmerek, neustrezna prilagoditev delovanju ledvic,

neustrezna prilagoditev glede na plazemsko koncentracijo gentamicina in prekratek odmerni interval (slika 6).



Slika 5: Skladnost odmerjanja PMZ s smernicami



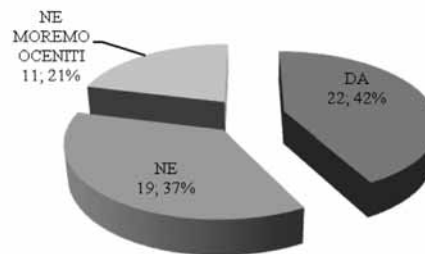
Slika 6: Razlogi za ocenjeno neustrezno odmerjanje PMZ s smernicami

Trajanje zdravljenja s PMZ

Ocenjevali smo celokupno trajanje zdravljenja okužbe sečil; trajanje zunajbolnišničnega, ambulantno predpisanega zdravljenja pred sprejemom v bolnišnico, čas zdravljenja v bolnišnici in priporočeno trajanje zdravljenja s PMZ po odpustu iz bolnišnice. Usklajenost s smernicami glede trajanja zdravljenja je bila 42%. Pri razmeroma velikem deležu (21%) nismo mogli oceniti usklajenosti trajanja zdravljenja s smernicami, zaradi pomanjkanja podatkov o trajanju predhodnega ambulantnega zdravljenja ali o trajanju zdravljenja po odpustu in pred oziroma po premestitvi bolnikov v drugo bolnišnico.

Trajanje zdravljenja posameznih vrst okužb sečil na oddelku prikazujemo v tabeli 1; bolniki v preučevani skupini so se pri akutnem nezapletenem vnetju sečnega mehurja v povprečju zdravili 4,7 dni, pri akutnem vnetju ledvičnih čašic (zunajbolnišnična okužba) 10,4 dni, pri zapletenem vnetju ledvic (zapletena vnetja sečnega mehurja,

zapletena vnetja ledvičnih čašic, epididimitisi, prostatitisi in sečni kamni) pa 12,6 dni, kar je v veliki meri usklajeno s priporočenim trajanjem zdravljenja v smernicah (tabela 1).



Slika 7: Skladnost trajanja PM zdravljenja s smernicami

Uskladitev PMZ z mikrobiološkim izvidom

Po prejemu mikrobioloških izvidov je bila v vseh primerih, kjer je bilo to potrebno in možno (v 53%), izvedena ustrezna prilagoditev protimikrobnega zdravljenja ugotovljeni vrsti povzročitelja in njegovi občutljivosti za PMZ. Od teh so v 25% lahko prešli na PMZ z ožjim spektrom delovanja (deeskalacija).

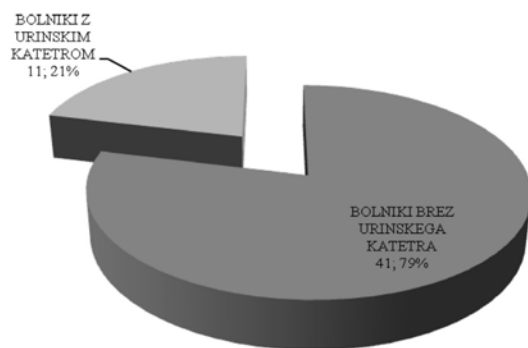
Prehod s parenteralnega na peroralno zdravljenje

Predpisano PMZ je ves čas zdravljenja v bolnišnici prejelo parenteralno 15,4% bolnikov, peroralno 23,1% bolnikov, pri 3,8% bolnikih je bil narejen prehod s peroralnega na parenteralno in pri ostalih 57,7% s parenteralnega na peroralno zdravljenje. Izmed vseh primerov, pri katerih bi bil prehod s parenteralne na peroralno zdravljenje mogoč, je bil prehod dejansko izveden v 83% - v povprečju po 5,7 dneva protimikrobnega zdravljenja.

Največkrat (v 67%) so prehod s parenteralnega na peroralno zdravljenje naredili ob odpustu bolnika iz bolnišnice.

Menjava urinskega katetra

Indikacija za vstavev trajnega urinskega katetra je predvsem retenca seča (npr. zaradi hiperplazije prostate ali nevrogenega sečnega mehurja). Kateterizacija zaradi inkontinence ni upravičena. V skupini preučevanih bolnikov so imeli trajni urinski kateter le 4 bolniki (7,7%), kar je manj kot smo pričakovali. Petim bolnikom so urinski kateter uvedli ob sprejemu v bolnišnico, dvema pa med zdravljenjem v bolnišnici. Enemu izmed teh bolnikov so ob odpustu uvedli trajni urinski kateter, drugemu urinskega katetra ob odpustu niso odstranili. Ostalim 5 bolnikom so že med zdravljenjem urinski kateter odstranili. Smernice, zaradi nastanka biofilma, priporočajo odstranitev ali vsaj zamenjavo urinskega katetra pred začetkom protimikrobnega zdravljenja. Pri vseh 4 bolnikih s trajnim urinskim katetrom je bil le-ta zamenjan pred uvedbo PMZ, kar je v skladu s smernicami.



Slika 8: Struktura preučevane skupine bolnikov glede na vstavljen urinski kateter

Podatki v odpustnici

Pri vrednotenju vseh potrebnih navodil v odpustnici za pravilno zdravljenje s PMZ po odpustu bolnika iz bolnišnice smo ugotovili, da sta izbira vrste in odmerjanje navedena v odpustnici v enakem odstotku (oboje v 91%). Navodilo za trajanje zdravljenja s PMZ po odpustu iz bolnišnice je bilo napisano pri 82% bolnikov, kar ni optimalen podatek. 60% bolnikov je bilo iz bolnišnice odpuščenih s priporočilom osebnemu zdravniku za nadaljevanje PM zdravljenja. 36% bolnikov je v bolnišnici prejelo recept za PMZ.

Pri vseh bolnikih, razen pri ženskah v rodni dobi z znaki okužbe spodnjih sečil, ki trajajo manj kot 7 dni in niso noseče, je potrebno urinokulturo ponoviti v prvem tednu po končanem zdravljenju. V preučevani skupini je bilo takšnih bolnikov kar 44 (84,6%) in le pri 2 je bilo v odpustnici napisano priporočilo osebnemu zdravniku za ponovitev analize urinokulture po končanem zdravljenju.

Pri pregledu odpustnic posameznih bolnikov smo opazili, da se pre pogosto uporablja izraz »uroinfekt«, ki nam ne pove ničesar o mestu in o zapletenosti okužbe seči. Na to pomanjkljivost še posebej opozarjajo smernice združenja nefrologov.

Zaključki

S spodbujanjem smiselne uporabe protimikrobnih zdravil bistveno prispevamo k kakovosti in varnosti zdravljenja bolnikov v bolnišnicah ter k ohranjanju učinkovitosti PMZ. Pomembno je na izsledkih temelječe dobro poznavanje lastnega bolnišničnega okolja glede mikrobioloških

značilnosti, načina predpisovanja PMZ in izvajanja zdravljenja s PMZ. Za doseganje teh ciljev je pomemben multidisciplinaren pristop k upravljanju s PMZ, z vsemi načrtovanimi intervencijami, ki zagotavljajo, da hospitaliziran bolnik, ob ugotovljeni indikaciji, dobi ustrezno PMZ, v ustreznem odmerku, na ustrezen način, ob pravem času in ustrezno dolgo.

Na podlagi rezultatov retrospektivne študije usklajenosti s smernicami pri predpisovanju protimikrobnih zdravil, diagnostični in klinični obravnavi bolnikov ter posredovanju priporočil v odpustnici osebnemu zdravniku, glede nadaljevanja protimikrobnega zdravljenja bolnika po odpustu iz bolnišnice, smo ocenili, da stanje ni optimalno. Na podlagi ugotovitev pričujoče raziskave, so potrebne izboljšave glede: natančne opredelitve diagnoze okužbe sečil, rednega izvajanja mikrobiološke diagnostike, uskladitve protimikrobnega zdravljenja z mikrobiološkim izvidom, pogostejše izbire PMZ prvega izbora, prilagoditve odmerjanja delovanju ledvic in glede navedb točnih navodil osebnemu zdravniku za dokončanje protimikrobnega zdravljenja bolnika po odpustu iz bolnišnice.

Za zagotavljanje kakovostne oskrbe bolnikov z okužbami sečil bi bilo smiselno tudi poenotiti obe vrsti slovenskih smernic v enotna priporočila za zdravljenje okužb sečil.

Zahvala

Za sodelovanje pri raziskavi in pri vrednotenju rezultatov se zahvaljujemo Igorju Rusu, specialistu interne medicine in docentki dr. Ivici Avberšek Lužnik specialistki klinične biokemije s Splošne Bolnišnice Jesenice ter Heleni Ribič, specialistki klinične mikrobiologije z Zavoda za zdravstveno varstvo Kranj.

Literatura

1. Kocijančič A, Mravlje F, Štajer D. Interna medicina, 3. izdaja, Založba Littera picta d.o.o., Ljubljana, 2005: 1023-31 Kovač D, Lindič J, Malovrh M, Kaplan Pavlovčič S. Bolezni ledvic, Klinični oddelek za nefrologijo, Univerzitetni klinični center, Ljubljana, 2008: 131-40
2. Lindič J. Okužbe sečil. Krka Med Farm 2003; 24 Suppl 1: 11-62
3. Kaplan Pavlovčič S, Lindič J, Kovač D, Malovrh M. Bolezni ledvic in arterijska hipertenzija, 2. dopolnjena izdaja, Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika, Klinični center, Ljubljana, 2003: 77-88
4. Walker R, Whittlesea C. Clinical Pharmacy and Therapeutics. 4th Ed. Churchill Livingstone Elsevier; 2007
5. Čižman M, Beovi B. Kako predpisujemo protimikrobna zdravila v bolnišnicah. Sekcija za kemoterapijo Slovenskega zdravniškega društva, Ljubljana, 2007: 55-9, 104-7, 119-21