

Κανόνες στη χρήση των αντιβιοτικών

Ν. Κ. Ακριτίδης
Παθολόγος
Δ/ντής Παθολογικής Κλινικής
ΠΓΝ Ιωαννίνων "Γ. Χατζηκώστα"

Εισαγωγή

Ο κλινικός γιατρός καθημερινά αντιμετωπίζει αρρώστους με λοιμώξεις. Όταν θα αποφασίσει πιο αντιβιοτικό θα χρησιμοποιήσει, είναι σωστό να επιλέξει εκείνο το οποίο είναι δραστικό, κλινικά ασφάλές και λιγότερο ακριβό. Καθημερινά καινούργια αντιβιοτικά τίθενται στην κυκλοφορία όπως κινολόνες και μακρολίδες και ως εκ τούτου η απόφαση για την χρήση του αντιβιοτικού θα πρέπει να στηρίζεται στη λογική προσέγγιση εκλογής του.

Η χρήση του ιδεώδους αντιβιοτικού προϋποθέτει ένα προσεκτικό ιστορικό μια καλή φυσική εξέταση και την κλινική εκτίμηση του αρρώστου. Πρέπει να απαντηθούν πριν καταλήξουμε στη σωστή επιλογή του αντιβιοτικού ⁽¹⁾.

Ερωτήματα

- Ενδείκνυται για την θεραπεία της λοίμωξης κάποιο αντιβιοτικό;
- Έχουν ληφθεί εξετάσεις και καλλιέργειες κατάλληλου δείγματος;
- Ποιοι είναι οι πιο πιθανοί μικροοργανισμοί;
- Εάν υπάρχουν διαθέσιμα κάποια αντιβιοτικά, πιο είναι το κατάλληλο;
- Είναι ο συνδυασμός των αντιβιοτικών κατάλληλος;
- Ποιοι είναι οι παράγοντες του ξενιστή που καθορίζουν τη χρήση των αντιβιοτικών;
- Ποια είναι η καλύτερη οδός χορήγησης των αντιβιοτικών;
- Ποια είναι η κατάλληλη δόση;
- Θα τροποποιηθεί η θεραπεία μετά τη λήψη των αποτελεσμάτων των καλλιεργειών;
- Ποια είναι η ιδεώδης διάρκεια της θεραπείας και αν είναι δυνατό να αναπτυχθεί αντίσταση κατά τη διάρκεια της θεραπείας.
- Τέλος πρέπει να τονιστεί η διαφορά στη χρήση των αντιβιοτικών στην κοινότητα και στο νοσοκομείο.

Οι απαντήσεις στα ερωτήματα αυτά πρέπει να δοθούν σύντομα γιατί από αυτό εξαρτάται η έκβαση του αρρώστου. Πολλές φορές έχει ταυτιστεί ο πυρετός με την λοίμωξη. Αυτό δεν υφίσταται συνήθως. Υπάρχουν νοσήματα όπως νεοπλάσματα, λεμφώματα, αγγείτιδες και συστηματικά νοσήματα, τα οποία έχουν συνήθη εκδήλωση πυρετό χωρίς την παρουσία απαραίτητα της λοίμωξης. Σε ιογενείς λοιμώξεις δε χρειάζεται η χορήγηση των αντιβιοτικών, αντίθετα η παρουσία εστιακής λοίμωξης όπως οξεία πυελονεφρίτιδα, πνευμονία, οξεία αρθρίτιδα, οξεία αμυγδαλίτιδα συνιστά τη χορήγηση αντιβιοτικών. Επίσης υπάρχουν λοιμώξεις όπου η χορήγηση των αντιβιοτικών πρέπει να είναι άμεση γιατί η ύπαρξη λοίμωξης είναι απειλητική για τη ζωή του αρρώστου. Τέτοια παραδείγματα μπορεί να αποτελούν η μηνιγγίτιδα, η υποξεία μικροβιακή ενδοκαρδίτιδα, ο λευκοπενικός άρρωστος, ο σηπτικός άρρωστος και η οξεί-

α νεκρωτική κυτταρίτιδα.

Η χρήση απλών εξετάσεων όπως η χρώση κατά Gram οποιουδήποτε υγρού του ανθρώπινου σώματος, μας κατευθύνει στην επιλογή του αντιβιοτικού ⁽²⁾.

Πάντα πριν την χορήγηση των αντιβιοτικών πρέπει να λαμβάνονται καλλιέργειες αερόβιες και αναερόβιες, οι οποίες πρέπει να παρακολουθούνται γιατί η θετικοποίησή τους μετά την αρχική θεραπευτική αποτυχία θα αποτελέσει λόγο αλλαγής του αρχικού θεραπευτικού σχήματος.

Η χρήση πινάκων, που αναγράφονται τα μικρόβια τα οποία είναι υπεύθυνα για τη λοίμωξη την οποία προκαλούν όπως και το αντιβιοτικό πρώτης εκλογής, είναι χρήσιμη για την εκλογή του κατάλληλου αντιβιοτικού.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1		Μικροοργανισμοί
Λοιμώξεις		κολοβακτηρίδιο
Λοιμώξεις ουροφόρων		
Υποτροπιάζουσες λοιμώξεις των ουροφόρων ή νοσοκομειακές		κολοβακτηρίδιο ψευδομονάδα-πρωτέας
Λοιμώξεις χοληφόρων		κολοβακτηρίδιο
Κυτταρίτιδα		S. aureus στρεπτόκοκκος
Σηπτική αρθρίτιδα		S. aureus Gram (-) μικρόβια
Οξεία οστεομυελίτιδα		S. aureus Gram (+) μικρόβια
Πνευμονία κοινότητας		στρεπτόκοκκος μυκόπλασμα
Μηνιγγίτιδα ανάλογα με την ηλικία	βρέφη-18 ετών	αιμόφιλος μηνιγγιτιδόκοκκος στρεπτόκοκκος
	28 - 50 ετών	μηνιγγιτιδόκοκκος στρεπτόκοκκος πνευμονίας
	>50 ετών	πνευμονιόκοκκος μηνιγγιτιδόκοκκος

ΠΙΝΑΚΑΣ 2	
ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ ΕΚΛΟΓΗΣ ΣΕ ΚΟΙΝΑ ΠΑΘΟΓΟΝΑ	
S. aureus	πενικιλίνη
Στρεπτόκοκκος A,B,C,G	πενικιλίνη
Εντερόκοκκος	πενικιλίνη ή αμπικιλίνη + αμινογλυκοσίδη
Μηνιγγιτιδόκοκκος E. coli	πενικιλίνη τριμεθοπρίμη - σουλφαμεθοξαζόλη
Αιμόφιλος ινφλουέντζας	κεφτριαξόνη ή τριμεθοπρίμη- σουλφαμεθοξαζόλη
P. aeruginosa	αμινογλυκοσίδη + αντιψευδομοναδική πενικιλίνη

Λοίμωξη και ηλικία

Η ηλικία του αρρώστου επίσης παρέχει χρήσιμες πληροφορίες για τον πιθανό μικροοργανισμό και ως τούτου καταλληλότερη επιλογή. Τέτοιο παράδειγμα είναι η μηνιγγίτιδα. Στα ηλικιωμένα άτομα το πιο συχνό αίτιο μηνιγγίτιδας είναι ο στρεπτόκοκκος της πνευμονίας, σε αντίθεση με τα βρέφη όπου ο αιμόφιλος της ινφλουέντζας είναι το σύνθηρες μικρόβιο, ενώ στα νεαρά άτομα ο μηνιγγιτιδόκοκκος ⁽³⁾.

Ένα άλλο πρόβλημα στα ηλικιωμένα άτομα είναι ότι στις λοιμώξεις, οι εκδηλώσεις είναι συχνά πιο άτυπες και η θνησιμότητα είναι πιο μεγάλη ⁽⁴⁾. Γι' αυτό το λόγο η αντιμετώπιση των λοιμώξεων σε ηλικιωμένα άτομα πρέπει να είναι πιο επιθετική, δηλαδή να χρησιμοποιούνται πιο συχνά ευρέως φάσματος αντιβιοτικά, να λαμβάνονται σοβαρά υπόψη η δυσλειτουργία άλλων οργάνων όπως οι νεφροί και το ήπαρ και να τροποποιείται η δόση όταν χρειάζεται ⁽⁵⁾.

Παρενέργειες των αντιβιοτικών

Οι πιο συχνές παρενέργειες των αντιβιοτικών είναι το κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα ή άλλες αλλεργικές αντιδράσεις.

Άλλες τοξικές παρενέργειες είναι:

- Νεφροτοξικότητα (βανκομυκίνη - αμινογλυκοσίδες)
- Ηπατοτοξικότητα (αντιφυματικά)
- Νευροτοξικότητα (ιμιπενέμη, πενικιλίνες)
- Υποπροθρομβιναιμία (κεφαλοσπορίνες)
- Καταστολή του μυελού (χλωροφαινικόλη, τριμεθοπρίμη σουλφαμεθοξαζόλη)
- Ψευδομεμβρανώδης εντεροκολίτιδα

Οι παρενέργειες των αντιβιοτικών πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψιν κατά τη χορήγησή τους όπως επίσης και η δραστηριότητά τους κάτω από ορισμένες συνθήκες. Έτσι δε χρησιμοποιούμε αντιβιοτικά στα οποία ο άρρωστος είναι αλλεργικός. Επίσης δεν χρησιμοποιούμε χλωροφαινικόλη για τον κίνδυνο απλασίας ή τετρακυκλίνες ή κινολόνες σε μικρά παιδιά γιατί σχετίζονται με τον αναστολή της ανάπτυξης των χόνδρων, των οστών και των οδόντων.

Η συγκέντρωση του αντιβιοτικού είναι σημαντική για την θεραπεία της λοίμωξης. Υπάρχουν όμως αντιβιοτικά όπου το ΡΗ παρεμποδίζει τη δραστηριότητά τους στο σημείο δράσης π.χ. αμινογλυκοσίδες.

Βακτηριοστατικό ή βακτηριοκτόνο

Συχνά τίθεται το ερώτημα αν η θεραπεία της λοίμωξης πρέπει να γίνει με βακτηριοκτόνο και όχι με βακτηριοστατικό αντιβιοτικό.

ΠΙΝΑΚΑΣ 3	ΒΑΚΤΗΡΙΟΚΤΟΝΑ	ΒΑΚΤΗΡΙΟΣΤΑΤΙΚΑ
Πενικιλίνες	Κεφαλοσπορίνες	Ερυθρομυκίνη
Αμινογλυκοσίδες	Αζιτρονόνη	Κλινδαμυκίνη
Αζιτρονόνη	Ιμιπενέμη	Τετρακυκλίνες
Κινολόνες	Μετρονιδαζόλη	Βανκομυκίνη
Μετρονιδαζόλη		Σουλφοναμίδες
		Χλωροφαινικόλη

Η θετική απάντηση, αυτόματα θα καταργούσε την ύπαρξη και την χρήση των βακτηριοστατικών. Το βακτηριοστατικό είναι αντιβιοτικό που χρησιμοποιείται καθημερινά σε ποικίλες λοιμώξεις όπως οι άτυπες πνευμονίες, οι ουρηθρίτιδες, η κυστίτιδα, η προστατίτιδα κ.α.

Τα βακτηριοστατικά αντιβιοτικά αναστέλλουν την ανάπτυξη των μικροβίων. Η καταστροφή των μικροβίων εξαρτάται από τους αμυντικούς μηχανισμούς του ξενιστή. Τα βακτηριοκτόνα αντιβιοτικά δρουν ανεξάρτητα από τους μηχανισμούς άμυνας του ξενιστή. Αυτά προτιμώνται σε λευκοπενικούς αρρώστους ή ανοσοκατεσταλμένους ή σε καταστάσεις όπως η μηνιγγίτιδα και η ενδοκαρδίτιδα. Σε ήπιες λοιμώξεις και οι δυο κατηγορίες είναι εξίσου δραστικές. Σε βαριές λοιμώξεις, απειλητικές για τη ζωή τα βακτηριοκτόνα αντιβιοτικά προτιμώνται.

Στενού και ευρέως φάσματος

Σε περιπτώσεις εμπειρικής θεραπείας συνήθως χρησιμοποιούνται ευρέως φάσματος αντιβιοτικά. Τα ευρέως φάσματος αντιβιοτικά είναι δραστικά έναντι πολλών κατηγοριών μικροβίων όπως βακτηρίδια ρικέτιες, μυκοπλάσματα, πρωτόζωα και σπειροχαίτες.

Αντίθετα τα στενού φάσματος αντιβιοτικά είναι δραστικά έναντι μιας ή δυο κατηγοριών μικροβίων.

Τα στενού φάσματος αντιβιοτικά θα πρέπει να χρησιμοποιούνται όπου είναι δυνατό για να μειωθεί ο κίνδυνος αποικισμού και επιλοίμωξης με ανθεκτικά μικρόβια.

Αντίθετα τα ευρέως φάσματος, όπου χρησιμοποιούνται υπερβολικά σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης πολύ ανθεκτικών μικροβίων⁽⁶⁾.

Παράγοντες του ξενιστή που λαμβάνονται υπόψη στην εκλογή του αντιβιοτικού

- Η κύηση αποτελεί έναν από τους παράγοντες που καθορίζουν όχι μόνο το είδος του αντιβιοτικού που πρέπει να χρησιμοποιείται αλλά και τον αποκλεισμό ομάδων αντιβιοτικών.

Κύηση και αντιβιοτικά

Κατηγορία

- A Μελέτες δείχνουν ότι δεν υπάρχει κίνδυνος
- B Δεν υπάρχει απόδειξη κινδύνου
- C Ο κίνδυνος δε μπορεί να αποκλειστεί
- D Υπάρχει απόδειξη κινδύνου
- E Αντενδείκνυται στην εγκυμοσύνη

- Γενετικοί παράγοντες όπως η έλλειψη G6PD καθιστούν αδύνατη τη χρήση σουλφοναμιδών και χλωραμφαινικόλης σε άτομα με γνωστή έλλειψη του ενζύμου.

- Η νεφρική και η ηπατική δυσλειτουργία είναι επίσης παράγοντες που θα καθορίσουν το είδος του αντιβιοτικού. Φάρμακα που μεταβολίζονται στο ήπαρ και τους νεφρούς πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή.

- Οπωσδήποτε σε λοιμώξεις απειλητικές για τη ζωή του αρρώστου όπως σηπτικές καταστάσεις, λευκοπενι-

κό άρρωστοι τα βακτηριοκτόνα φάρμακα είναι απαραίτητα⁽⁷⁾.

- Η χημική και η κυτταρική ανοσία του ξενιστή όπως επίσης και η ύπαρξη προθέσεων στα οστά είναι από τους σημαντικότερους παράγοντες που πρέπει να λαμβάνονται υπόψη πριν από τη χρήση των αντιβιοτικών. Τέτοια παραδείγματα αποτελούν η χρήση κυτταροστατικών, κορτικοστεροειδών όπως επίσης και η ύπαρξη προσθετικών ή τεχνητών βαλβίδων. Θα μπορούσα να αναφέρω ότι η ύπαρξη τεχνητής βαλβίδας στην καρδιά σε άρρωστο με πυρετό πρέπει να κατευθύνει τον γιατρό πρώτα σε λόγο που να έχει σχέση με τη βαλβίδα και μετά σε κάποια άλλη εστία.

Οδός χορήγησης

Η οδός χορήγησης των αντιβιοτικών εξαρτάται και αυτή από το είδος της λοίμωξης και τη γνώση των ιδιοτήτων των αντιβιοτικών. Για κοινές λοιμώξεις η χορήγηση αντιβιοτικών από του στόματος συνήθως αρκεί για τη θεραπεία της λοίμωξης.

Η από του στόματος λήψη αντιβιοτικών μπορεί να αποτελέσει και συμπλήρωμα της παρεντερικής χορήγησης σε βαριές λοιμώξεις. Έτσι μπορεί να συνεχίσουμε τη θεραπεία πνευμονίας από *Pneumocystis carinii* με τριμεθοπρίμη - σουλφαμεθοξαζόλη, όπως επίσης η χορήγηση από του στόματος κινολόνης να αποτελέσει το συμπλήρωμα της θεραπείας⁽⁸⁾.

Δόση αντιβιοτικών

Η γνώση των δόσεων των αντιβιοτικών είναι απαραίτητη, γιατί με αυτόν τον τρόπο μειώνονται οι παρενέργειες και το κόστος θεραπείας ενώ ταυτόχρονα αποφεύγονται οι επιλοίμωξεις.

Σε ηλικιωμένα άτομα η χρήση των αντιβιοτικών και η δόση τους πρέπει να είναι πολύ προσεκτική γιατί υπάρχει συχνά έκπτωση νεφρικής και ηπατικής λειτουργίας.

Διάρκεια αντιμικροβιακής θεραπείας

Η ιδεώδης διάρκεια θεραπείας έχει καθοριστεί για ορισμένα νοσήματα π.χ. για την οστεομυελίτιδα 4 εβδομάδες, για την φυματίωση 9 μήνες ή 6 μήνες ανάλογα, για την υποξεία μικροβιακή ενδοκαρδίτιδα 4 εβδομάδες. Για όλες τις υπόλοιπες λοιμώξεις αρκεί θεραπεία 10 ημερών και δεν πρέπει να συνεχιστεί επί μακρόν γιατί υπάρχει κίνδυνος παρενεργειών, ανάπτυξης αντίδρασης ή επιμόλυνσης⁽⁹⁾.

Διάρκεια αντιμικροβιακής θεραπείας

Μηνιγγιτιδοκοκκική μηνιγγίτιδα	7-10 ημέρες
Πνευμονιοκοκκική μηνιγγίτιδα	10-14 ημέρες
Μέση πυώδης ωτίτιδα	10 ημέρες
Ιγμορίτιδα	10-14 ημέρες
Πνευμονιοκοκκική πνευμονία	10-14 ημέρες
Πνευμονία από μυκόπλασμα	14 ημέρες
Πνευμονία από λεγιονέλλα	21 ημέρες
Περιτονίτιδα	10-14 ημέρες
Σηπτική αρθρίτιδα	14-21 ημέρες
Οστεομυελίτιδα	28 ημέρες
Υποξεία βακτηριακή ενδοκαρδίτιδα	28 ημέρες

Συνδυασμοί αντιβιοτικών

Σε καταστάσεις όπως η λευκοπενία, οι συνδυασμοί δυο ή περισσότερων αντιβιοτικών είναι απαραίτητοι για να παρέχουν δραστηριότητα έναντι Gram θετικών και αρνητικών μικροβίων.

Το ιδεώδες σχήμα για την θεραπεία των λοιμώξεων σε λευκοπενικούς αρρώστους δεν είναι γνωστό. Πολλές φορές η μονοθεραπεία μπορεί να είναι αρκετή. Επίσης σε καταστάσεις όπου δυο ή περισσότερα μικρόβια ενοχοποιούνται όπως π.χ. σε ενδοκοιλιακά αποστήματα, ενδοκοιλιακές λοιμώξεις η χρήση δυο ή περισσότερων αντιβιοτικών είναι επιβεβλημένη.

Ένα από τα αντιβιοτικά στις παραπάνω λοιμώξεις θα πρέπει να είναι δραστικό έναντι αναερόβιων (κλινδαμυκίνη ή μετρονιδαζόλη) και το άλλο έναντι Gram(-) μικροβίων π.χ. αμινογλυκοσίδη ή κεφαλοσπρίνη τρίτης γενεάς⁽¹²⁾.

Συνδυασμοί αντιβιοτικών που χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη είναι:

- Πενικιλίνη και αμινογλυκοσίδη για ενδοκαρδίτιδα από εντερόκοκκο.
- Αντιψευδομοναδική πενικιλίνη και αμινογλυκοσίδη για λοίμωξη από ψευδομονάδα.
- Κεφαλοσπορίνη και αμινογλυκοσίδη για θεραπεία πνευμονίας από Klebsiella.
- Ριφαμικίνη και τετρακυκλίνη για τη θεραπεία του μελταιού πυρετού.

Αντίσταση στα αντιβιοτικά

Η αντίσταση στα αντιβιοτικά είναι κύριο πρόβλημα στο νοσοκομείο. Ορισμένα μικρόβια έχουν αντίσταση από τη φύση τους σε διάφορα αντιβιοτικά λόγω της δομής τους ή των μεταβολικών διαφορών με άλλα είδη⁽²⁾.

Η πενικιλίνη G π.χ. είναι δραστική έναντι Gram (+) βακτηριδίων κυρίως λόγω του ότι τα Gram (-) βακτηρίδια είναι αδιαπέραστα σε αυτή.

Άλλα μικρόβια μπορεί να αποκτήσουν αντίσταση μετά από έκθεση σε αντιβιοτικά. Ανθεκτικά στελέχη μπορεί να εμφανιστούν επίσης αυτόματα μετά από παρατεταμένη έκθεση σε αντιβιοτικά.

Μικρόβια μπορεί επίσης να αποκτήσουν αντίσταση μεταφέροντας γενετικές πληροφορίες με την επαφή κυττάρων ή την απορρόφηση τμημάτων DNA από κατεστραμμένα κύτταρα.

Με αυτό τον τρόπο η αντίσταση μπορεί να μεταδοθεί από κύτταρο σε κύτταρο κάνοντας ένα μεγάλο πληθυσμό βακτηριδίων ανθεκτικών σε κάποιο αριθμό αντιβιοτικών.

Άλλα μικρόβια παράγουν ένζυμα (πενικιλινάσες τα οποία διασπούν τις πενικιλίνες - κεφαλοσπορίνες και τις καθιστούν ανενεργές).

Μικρόβια όπως ο *S. aureus* και η Ψευδομονάδα μπορεί να γίνουν ανθεκτικά με μετάδοση R παραγόντων από ένα μικρόβιο στο άλλο.

Η πιθανότητα αντίστασης μικροβίων μπορεί να μειωθεί:

- Χρησιμοποιώντας σύντομα θεραπευτικά σχήματα.
- Να είμαστε σίγουροι για τη συμμόρφωση του α-

σθενούς στη χορήγηση των αντιβιοτικών.

- Μειώνοντας την κατάχρηση των αντιβιοτικών Χρησιμοποιώντας αντιβιοτικά με συνέργια, ώστε το ένα να αυξάνει τη δράση του άλλου.

- Παίρνοντας άμεσα καλλιέργειες και αναφέροντας την ευαισθησία ή την αντίσταση στα αντιβιοτικά⁽¹³⁾.

- Χρησιμοποιώντας επαρκείς δόσεις για να μειώσουμε τον αριθμό των μικροβίων πριν εμφανιστούν ανθεκτικά στελέχη.

Συμπέρασμα

Η χρήση των αντιβιοτικών είναι ένα καθημερινό πρόβλημα. Αφορά τους γιατρούς όλων των ειδικοτήτων. Η σωστή χρήση προϋποθέτει γνώση, εμπειρία, εξοικείωση με το αντιβιοτικό και τη λοίμωξη.

Η κατάχρηση παρέχει το αίσθημα ψευδούς ασφάλειας και αυξάνει τα προβλήματα του αρρώστου⁽¹⁴⁾.

Είναι σπουδαίο να αναγνωρίσουμε ότι η θεραπευτική αποτυχία μπορεί αν είναι το αποτέλεσμα της κακής χρήσης, των ανεπαρκών δόσεων, ή ασύμβατων αντιβιοτικών. Η αντίσταση στα αντιβιοτικά είναι ένα αυξανόμενο πρόβλημα, παρόλα αυτά πρέπει να γίνει κατανοητό ότι τα αντιβιοτικά δεν πρέπει να αναγράφονται χωρίς λόγο όπως για παράδειγμα στις ιογενείς λοιμώξεις.

Βιβλιογραφία

1. A Practical Approach to Infectious Disease, Fourth Edition, Richard E., Reese Robert F. Betts.
2. British Medical Association and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain (1999) British National Formulary No. 37. London, British Medical Association and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain.
3. Dennesen P et al (1998) Multiresistant bacteria as a hospital epidemic problem. *Annals of Medicine* 30,2, 176-85.
4. Toshikawa, T.T. Unique Aspects of Infection in Older Adults. In T.T.Toshikawa and D.C. Norman (eds.), *Antimicrobial Therapy in the Elderly Patient*. New York: Marcel Dekker, 1994. Pp. 1-7. Useful textbook devoted to infections and antibiotic use in the elderly. See related papers by T.T. Yoshikawa and D.C. Norman, *Treatment of infections in elderly patients*. *Med. Clin. North Am.* 79:651, 1995; and K. B. Crossley and P.K.Peterson, *Infections in the elderly*. *Clin. Infect. Dis.* 22:209, 1996.
5. Norman, D.C. Clinical Approach to Diagnosis of Infection in Older Patients. In T.T.Toshikawa and D.C.Norman (eds.), *Antimicrobial Therapy in the Elderly Patient*. New York: Marcel Dekker, 1994. Pp 23-31. Emphasizes the atypical presentation of infections in the elderly.
- Gleckman, RA. Antibiotic concerns in the elderly: a clinician's perspective. *Infect. Dis. Clin. North Am.* 9:575, 1995.
6. Moellering, R., Jr. Principles of Anti-Infective Therapy. In G.L.Mandell, J.E. Bennett, and R. Dolin (eds), *Principles and Practice of Infectious Diseases* (4th ed) New York: Churchill Livingstone, 1995. Pp. 199-212.

7. Hughes, W.T. et al. Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *J. Infect. Dis.* 161:381, 1990. This report from the Infectious Disease Society of America reviews this controversial area. For a related paper, see J.C. Wade, Antibiotic therapy for the febrile granulocytopenic cancer patient: Combination therapy vs, monotherapy. *Rev. Infect. Dis.* 11:S1572, 1989.
8. Tschida, S.J., et al. Anti-infective agents and hepatic disease. *Med. Clin. North Am.* 79:895, 1995.
9. Singh, N., et al. B-lactam antibiotic-induced leukopenia in severe hepatic dysfunction: Risk factors and implications for dosing in patients with liver disease. *Am. J. Med.* 94:251, 1993.
10. Rehm, S.J., and Weinstein, A.J. Home intravenous antibiotic therapy: A team approach. *Ann. Intern. Med.* 99:383, 1983.
11. Eron, L. J., et al. Intravenous antibiotic therapy in ambulatory pediatric patients. *Pediatr. Infect. Dis.* 3:514, 1984.
12. Ingram, C., et al. Antibiotic therapy of osteomyelitis on outpatients. *Med. Clin. North Am.* 72:723, 1988. Reviews experience in 481 episodes.
13. Porerz, D.M. Home management of antibiotic therapy. *Curr. Clin. Top. Infect. Dis.* 10:27-42, 1989.
14. Bartlett, J.G. Antibiotic-associated diarrhea. *Clin. Infect. Dis.* 15:573, 1992. Good review published in October 1992. See related article by J.G. Bartlett. The 10 most common questions about *Clostridium difficile*-associated diarrhea and colitis. *Infect. Dis. Clin. Pract.* 1:254, 1992.
15. Levy, S.B. Confronting multidrug resistance: A role for each of us. *J.A.M.A.* 269:1840, 1993.