

KEBIJAKAN UNTUK MEMINIMALKAN RISIKO TERJADINYA RESISTENSI BAKTERI DI UNIT PERAWATAN INTENSIF RUMAH SAKIT

Iwan Dwiprahasto

Bagian Farmakologi & Toksikologi/Clinical Epidemiology & Biostatistics Unit,
Fakultas Kedokteran UGM, Yogyakarta

ABSTRACT

Patients admitted to intensive care units (ICUs) are at a greater risk of hospital acquired infection than other hospitalised patients and are more likely to die of that infection as a result of a multitude of compounding factors. Patients admitted to ICU's are usually critically ill and require frequent monitoring. Recent reports show that the rapidity of emergence of multiple antibiotic-resistant organisms in the ICU is not being reflected by the same rate of development of new antimicrobial agents. It is, therefore, conceivable that patients with serious infections will soon no longer be treatable with currently available antimicrobials. Strict management of antibiotic policies and surveillance programmes for multiple resistant organisms, together with infection control procedures, need to be implemented and continuously audited. This review considers the epidemiology of antimicrobial resistance in the ICU, their consequences and proposes strategies to minimize the risk of antimicrobial resistance

Keywords: antimicrobial resistance, ICU, minimum inhibitory concentration, antibiotic's cycling, crop rotation

PENGANTAR

Sejarah resistensi bakteri terhadap antibiotika diawali dari ditemukannya *staphylococcus* yang resisten terhadap penicillin pada awal 1940-an. Sejak itu resistensi tunggal maupun multiple (*multidrug resistance*) yang dimediasi oleh plasmid yang dapat dipindahkan dari satu ke lain mikroorganisme di traktus gastrointestinal juga dilaporkan sekitar tahun 1950-an. Pada pertengahan 1970-an gena-gena resisten ditemukan semakin menyebar di berbagai pelayanan kesehatan dan bahkan melibatkan organisme-organisme yang bersifat komensal di traktus respiratorius dan genitourinarius penderita yang dirawat di rumah sakit. Penyebaran bakteri resisten semakin dramatik di medio 1990-an.

Dua faktor penting ikut berperan dalam penyebaran resistensi yaitu kemampuan organisme untuk mentransfer, memperoleh dan merekayasa gena resisten, serta penekanan selektif bakteri akibat penggunaan antibiotika spektrum luas (*broad spectrum*) secara berlebihan. Interaksi antara dua komponen utama inilah (yang lebih dikenal sebagai *drug resistance equation*) yang hingga saat ini menjadi bagian dari masalah resistensi bakteri yang tak pernah terpecahkan secara tuntas.¹

Jika akhir-akhir ini masalah resistensi kembali menjadi isu sentral di pusat-pusat pelayanan kesehatan, hal yang sebenarnya paling

menggelisahkan adalah bahwa angka resistensi bakteri umumnya dilaporkan lebih tinggi di ICU (*intensive care unit*) dibanding di area pelayanan lain di rumah sakit.^{1,2} Di samping tingginya angka resistensi di ICU muncul pula kekhawatiran terjadinya *multidrug resistant* yang pada gilirannya akan semakin mempersulit proses terapi penderita penyakit infeksi.^{3,4} Salah satu dampak dari resistensi bakteri ini adalah semakin terbatasnya pilihan antibiotika untuk mengatasi infeksi-infeksi yang berat. Keadaan ini tentu sangat mengkhawatirkan karena umumnya pasien yang dirawat di ICU menderita infeksi berat. Selain memberikan dampak biaya yang cukup besar serta meningkatkan mortalitas dan morbiditas⁵ berbagai penelitian melaporkan bahwa pasien-pasien yang terinfeksi oleh bakteri yang resisten umumnya memiliki *outcome* yang buruk serta terpaksa harus dirawat lebih lama di rumah sakit daripada pasien penderita infeksi lainnya.⁶

Resistensi bakteri terhadap antimikroba terjadi melalui banyak mekanisme dan cenderung semakin rumit pendeteksiannya. Berbagai mekanisme genetik ikut terlibat, termasuk di antaranya mutasi khromosom, ekspresi gena-gena resisten khromosom laten, didapatnya resistensi genetik baru melalui pertukaran langsung DNA, bakteriofag, atau plasmid DNA ekstrakromosom, ataupun didapatnya DNA melalui mekanisme transformasi.⁵

Materi genetik mampu membuat bakteri menjadi resisten melalui tiga mekanisme utama berikut, yaitu (1) produksi enzim yang menginaktivasi atau merusak antibiotika; (2) mengubah tempat target yang menjadi sasaran antibiotika; dan (3) mencegah akses ke tempat target.⁵

Di tingkat rumah sakit mekanisme terjadinya resistensi bakteri diduga melalui beberapa hal berikut: (1) terpaparnya populasi bakteri oleh organisme resisten; (2) ditemukannya resistensi akibat mutasi spontan strain-strain yang sensitif atau transfer genetik; (3) ekspresi resistensi pada bakteri-bakteri yang sebelumnya telah ada di dalam populasi; dan (4) menyebarnya organisme resisten melalui mekanisme transmisi silang.⁷

Meskipun pada kenyataannya penggunaan antibiotika relatif lebih ekstensif di komunitas tetapi reservoir mikroorganisme resisten terbesar adalah rumah sakit, karena hampir sebagian besar pasien akan mendapat antibiotika profilaksi ataupun terapi yang polanya sangat beragam dan cenderung sulit dikendalikan melalui regulasi biasa.⁸ Penyebaran bakteri resisten melalui kontaminasi silang umumnya lebih mudah di antara pasien-pasien penderita infeksi yang dirawat di rumah sakit. Adapun faktor-faktor yang berperan dalam terjadinya resistensi bakteri di rumah sakit disajikan pada Tabel 1.

Tabel 1. Faktor-faktor yang berperan dalam terjadinya resistensi bakteri di rumah sakit⁹

1.	Pasien-pasien umumnya menderita penyakit serius
2.	Pasien-pasien <i>immunocompromized</i> (transplantasi organ, penyakit keganasan, kegagalan berbagai organ/ <i>multiorgan failure</i> , infeksi HIV)
3.	Penggunaan alat serta prosedur-prosedur medik, bedah, dan diagnostik baru (transplantasi sumsum tulang, pemasangan kateter)
4.	Meningkatnya paparan organisme resisten dari komunitas atau fasilitas-fasilitas pelayanan kesehatan lainnya
5.	Pengendalian infeksi yang tidak efektif serta ketidaktaatan terhadap prosedur-prosedur medik aseptik
6.	Peningkatan penggunaan antibiotika profilaksi
7.	Peningkatan penggunaan antibiotika kombinasi yang tidak didasarkan pada indikasi yang jelas
8.	Tingginya penggunaan antimikroba oleh berbagai kalangan mulai dari dokter praktik, perawat, apotek, hingga untuk hewan di peternakan-peternakan

Di tingkat rumah sakit, organisme yang sering ditemukan resisten antara lain adalah *methicillin-resistant staphylococcus aureus* (MRSA), *coagulase-negative staphylococci*, *vancomycin-resistant enterococcus faecalis* dan *enterococcus faecium* (VRE), enterobacteriaceae dengan *plasmid-encoded extended-spectrum beta-lactamases* (ESBL), dan strain *multi-drug-resistant* dari *Strep-*

tococcus pneumoniae dan *Pseudomonas aeruginosa*.³

PEMBAHASAN

Resistensi bakteri terhadap antibiotika di ICU

Identifikasi terhadap pola resistensi bakteri di ICU merupakan langkah penting untuk mencegah penyebaran lebih lanjut. *Surveilens* semacam ini akan sangat bermanfaat dalam memandu pemilihan antimikroba secara lebih rasional dan penerapan kebijakan pengendalian infeksi yang juga bertujuan untuk mencegah terjadinya resistensi. Berita sangat mengejutkan yang dilaporkan oleh *the European Epic Study*¹⁰ mencatat adanya pola resistensi *S. aureus*, dan *P. aeruginosa* di ICU. Dari isolat *S. aureus* yang diteliti, 60% diantaranya merupakan MRSA. Di antara *S. aureus* yang menyebabkan bakteremia, 72% berupa MRSA. Pola resistensi *P. aeruginosa* bahkan dilaporkan bersifat multipel, termasuk terhadap gentamicin (46%), imipenem (21%), ceftazidime (27%), ciprofloxacin (26%), dan ureidopenicillin (37%). Berita tersebut sempat menimbulkan keprihatinan yang sangat mendalam karena kedua bakteri tersebut selama ini tergolong penyebab kematian yang sangat tinggi di rumah sakit.¹⁰

Perkembangan selanjutnya juga mengisyaratkan bahwa di ICU juga telah ditemukan organisme yang resisten terhadap beberapa antimikroba sekaligus, termasuk di antaranya adalah acinetobacter dan VRE (*vancomycin resistance enterococcus*) yang ternyata juga resisten terhadap teicoplanin. Meskipun patogenitasnya relatif rendah acinetobacter memiliki kemampuan tinggi untuk menyebar secara mudah dari satu pasien ke pasien yang lain. Oleh sebab itu, masalah klinis yang ditimbulkan biasanya serius, khususnya di lingkungan ICU.¹¹

Suatu studi melaporkan bahwa 45 dari 70 ICU di Inggris terbukti terkontaminasi oleh acinetobacter yang sebagian besar merupakan kasus-kasus yang bersifat sporadik. Acinetobacter paling sering berkaitan dengan kolonisasi dan infeksi saluran pernapasan bagian bawah. Telaah lebih lanjut juga menunjukkan bahwa bakteri basilus gram-negatif yang diisolasi dari pasien-pasien yang dirawat di ICU ternyata resisten terhadap cephalosporin generasi ketiga, khususnya untuk *Klebsiella pneumoniae* dan spesies Enterobacter. Bakteri-bakteri tersebut juga sering resisten terhadap aminoglikosida dan ciprofloxacin.¹²

Diduga resistensi yang terjadi berkaitan dengan meningkatnya jumlah bakteri penghasil *extended spectrum beta lactamase* (ESBL) akibat penggunaan cephalosporin generasi tiga secara

berlebihan. Selain itu di ICU juga telah dilaporkan adanya *P. aeruginosa* yang resisten terhadap berbagai antimikroba (*multi-drug resistant*), khususnya berasal dari pasien luka bakar.¹³ Dari laporan tersebut juga ditunjukkan adanya *P. aeruginosa* yang resisten terhadap piperacillin, ceftazidime, aztreonam, imipenem, ciprofloxacin, dan aminoglikosida. Studi yang lain juga menemukan bahwa *P. aeruginosa* yang resisten terhadap berbagai antimikroba ternyata lebih sering didapatkan di ICU daripada tempat-tempat lain di rumah sakit.¹⁴

Bagaimana mencegah terjadinya resistensi bakteri terhadap antibiotika

Salah satu cara untuk mencegah resistensi bakteri, antara lain: (1) mendorong penggunaan antibiotika secara rasional (antibiotika hanya diberikan untuk indikasi yang jelas), dan (2) mengurangi penggunaan yang tidak perlu baik untuk profilaksi maupun terapi, dan (3) proses seleksi antibiotika termasuk dosis, frekuensi, dan lama pemberian harus dilakukan secara lebih seksama untuk meningkatkan efektivitas antibiotika dalam menanggulangi infeksi.¹⁵ Dalam Tabel 2 disajikan beberapa strategi untuk mengendalikan penggunaan antibiotika dalam rangka mencegah terjadinya resistensi bakteri.

Tabel 2. Beberapa strategi untuk mengendalikan penggunaan antibiotika^{8, 16,17}

1. Penggunaan *clinical practice guideline/clinical pathway*
2. Sistem informasi terkomputasi untuk membantu seleksi jenis antibiotika
3. Penggunaan form peresepan antibiotika secara terkendali
4. Pelaporan sensitivitas selektif antibakteri
5. Edukasi dan advokasi kepada praktisi
6. Penggunaan formularium obat rumah sakit
7. Rotasi penggunaan antibiotika secara terjadwal (*cycling* dan *crop rotation*)

Kollef *et al.*¹⁸ melakukan studi mengenai perubahan/penjadwalan penggunaan antibiotika di ICU dari ceftazidime ke ciprofloxacin. Dari studi tersebut dilaporkan bahwa sejak dilakukan perubahan penjadwalan penggunaan antibiotika, angka kejadian VAP yang disebabkan oleh bakteri gram negatif resisten menurun secara bermakna dibanding sebelum diberlakukannya intervensi tersebut. Beberapa hal yang perlu dipertimbangkan dalam hal ini adalah riwayat resistensi bakteri sebelumnya, pemilihan urutan antibiotika untuk penjadwalan, potensi dari antibiotika terpilih, dan interval penjadwalan antar obat.^{5,19}

Namun demikian Cunha²⁰ mengemukakan bahwa rotasi penggunaan antibiotika sebetulnya tidak diperlukan apabila: (1) antibiotika yang digunakan sebagai lini pertama adalah antibiotika yang relatif tidak mudah menimbulkan resistensi, dan (2) antibiotika yang berpotensi tinggi menjadi resisten digunakan secara terbatas untuk kasus-kasus tertentu. Antibiotika yang tergolong berpotensi untuk menimbulkan risiko resistensi antara lain adalah ampicillin, aztreonam, ceftazidime, ciprofloxacin, erythromycin, gentamicin, imipenem, dan vancomycin.

Mencegah penyebaran resistensi bakteri

Penyebaran bakteri yang resisten sebenarnya dapat diminimalkan dengan seawal mungkin mengenali masalah resistensi dan menerapkan pengendalian infeksi secara konsisten. Pengendalian infeksi menggunakan hanya satu metode dilaporkan tidak cukup adekuat untuk mencegah terjadinya resistensi bakteri.¹⁰ Praktek pengendalian infeksi antara lain meliputi cuci tangan secara teratur menggunakan antiseptik dan senantiasa menggunakan sarung tangan setiap kali bersentuhan dengan pasien, bahan biologis, atau bahan yang berpotensi menimbulkan resistensi.^{8,20}

Selain upaya-upaya tersebut John dan Fishman²⁶ menganjurkan perlunya pengendalian infeksi oleh tim yang bersifat multidisiplin. Di ICU pengendalian resistensi perlu menggunakan strategi yang lebih khusus, yaitu (1) mempertimbangkan gambaran bakteri setempat dan antibiotika yang umum digunakan serta (2) memahami kebiasaan pelaksanaan pelayanan setempat, misalnya apakah perawat selalu cuci tangan setiap kali akan kontak dengan pasien.

Optimalisasi farmakoterapi

Secara prinsip, pemilihan antimikroba yang tepat harus mempertimbangkan aktivitas mikrobiologik dan farmakodinamik masing-masing terhadap pola sensitivitas kuman setempat. Dosis efektif antimikroba merupakan fungsi dari kadar hambat minimal (*minimum inhibitory concentration/ MIC*), kemampuan pertahanan tubuh individu, lokasi infeksi, dan profil farmakokinetika antimikroba.¹⁵

Profil farmakokinetika antimikroba dapat bersifat tergantung kadar (*concentration dependent*), misalnya aminoglikosida dan fluoroquinolone, atau tergantung waktu (*time-dependent*), misalnya beta-lactam dan vancomycin. Untuk antimikroba yang bersifat tergantung kadar, peningkatan kadar antimikroba dalam darah akan meningkatkan pula kecepatan daya bunuhnya. Sedangkan antimikroba yang bersifat tergantung

waktu, penurunan densitas bakteri ditentukan oleh berapa lama konsentrasi obat dalam darah melebihi MIC.¹⁵

Bagi antibiotika yang bersifat tergantung kadar, penurunan densitas bakteri tergantung pada rasio antara kadar maksimum obat dalam darah (Cmax) dan MIC atau AUC (*area under the curve*) terhadap MIC.²² Terhadap antibiotika golongan ini dianjurkan untuk meningkatkan dosis yang besarnya diperhitungkan berdasarkan MIC untuk bakteri patogen yang dicurigai. Interval waktu pemberian antibiotika juga harus panjang dan disesuaikan dengan waktu paruh obat dalam tubuh.¹⁵

Atas dasar konsep tersebut aminoglikosida umumnya diberikan sekali sehari. Hal ini berkaitan dengan tujuan terapi dengan aminoglikosida, yaitu mencapai kadar puncak dalam serum minimal setara dengan 10-12 kali MIC.^{23,24}

Untuk memprediksi *outcome* klinik hasil terapi pada pemberian fluoroquinolon, konsep yang digunakan adalah area di bawah kadar hambat (AUIC) yang setara dengan AUC/MIC. Sebagai contoh, untuk infeksi akibat bakteri usus gram negatif, *outcome* klinik terbaik umumnya diperoleh jika fluoroquinolon diberikan pada AUIC yang setara atau lebih besar dari 125, sedangkan untuk bakteri Gram positif angka ini harus mencapai sekitar 40 atau lebih.²³

Rasio antara kadar puncak antibiotika (Cmax) dan MIC juga telah diteliti pada levofloxacin. Jika ingin mendapatkan *outcome* klinik dan respons mikrobiologi sekitar 80-100% maka rasio Cmax terhadap MIC untuk levofloxacin haruslah mencapai minimal 12,2 dan tergantung pada lokasi infeksi.²⁵ Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa untuk mencapai tujuan terapi yang diharapkan maka pemberian fluoroquinolon selain harus mencapai AUIC = 125 (untuk bakteri Gram negatif) atau = 40 (untuk bakteri Gram positif) juga rasio Cmax/MIC hendaknya mencapai = 12,2.

Untuk antibiotika yang tergolong "*time-dependent antibiotics*" (seperti penicillin, cephalosporin, carbapenem, monobactam and vancomycin) maka pemberian obat harus dilakukan sedemikian rupa agar kadarnya di atas MIC. Untuk penicillin dan cephalosporin, kadar obat dalam serum harus lebih besar dari MIC untuk 50-70% dosis interval agar diperoleh daya bunuh bakteri maksimum.²⁴

Agar kadar antibiotika beta-lactam yang melebihi MIC berlangsung cukup panjang dalam darah maka ada beberapa cara yang dapat ditempuh, antara lain: (1) menggunakan obat yang dapat memperpanjang waktu paruh (misalnya probenecid); (2) frekuensi pemberian ditambah; (3) menaikkan dosis; (4) menggunakan antibiotika yang memiliki waktu paruh panjang; dan (5)

pemberian antibiotika diberikan intravenosa melalui infus.²³

KESIMPULAN

Resistensi bakteri yang terjadi secara cepat umumnya terjadi akibat perilaku peresepan antibiotika dan perilaku petugas kesehatan yang masih jauh dari rasional. Faktor risiko yang paling sering ditemukan adalah penggunaan antibiotika tanpa indikasi yang jelas dan tidak menerapkan konsep-konsep aseptik saat menangani pasien. Yang cukup memprihatinkan, resistensi bakteri di ICU relatif lebih tinggi daripada di bangsal perawatan.

Pada dasarnya ada beberapa upaya yang dapat dilakukan untuk meminimalkan risiko resistensi, antara lain melakukan optimalisasi terapi, seleksi antibiotika secara lebih seksama, penetapan dosis, cara, dan lama terapi yang lebih rasional, serta dalam situasi tertentu melakukan rotasi atau penjadwalan penggunaan antibiotika. Penggunaan pedoman terapi infeksi juga harus didorong, khususnya dengan memanfaatkan bukti-bukti ilmiah terbaru (*current best evidence*) yang lebih dapat dipercaya validitasnya. Akhirnya pendekatan multidisiplin yang melibatkan berbagai komponen, seperti *clinical epidemiologist*, apoteker, ahli infeksi nosokomial, dan petugas yang berkompeteren harus senantiasa menjadi prioritas dalam rangka meminimalkan risiko terjadinya resistensi bakteri.

KEPUSTAKAAN

1. Hospital Infections Program. National Center for Infectious Diseases, Centers for Disease Control. Intensive Care Antimicrobial Resistance Epidemiology (ICARE) surveillance report, data summary from January 1996 through December 1997. *Am J Infect Control*. 1999;27:279-84.
2. Fridkin, S.K., Steward, C.D., Edwards, J.R. Surveillance of antimicrobial use and antimicrobial resistance in United States hospitals: project ICARE phase 2. *Clin Infect Dis*. 1999;29:245-52.
3. Fridkin, S.K., Gaynes, R.P. Antimicrobial resistance in intensive care units. *Clin Chest Med*. 1999;20:303-16.
4. McGowan, J.E., Tenover, F. Antimicrobial resistance in the intensive care unit: impact of new patterns. *Int J Clin Pract Suppl*. 1998;95:14-22.
5. Shlaes, D.M., Gerding, D.N., John, J.F. Society of Healthcare Epidemiology of America and Infectious Disease Society of America joint committee on the prevention of antimicrobial

- resistance: guidelines for the prevention of antimicrobial resistance in hospitals. *Clin Infect Dis.* 1997;25:584-99.
6. Schiappa, D.A., Hayden, M.K., Matushek, M.G. Ceftazidime-Resistant *Klebsiella Pneumoniae* and *Escherichia Coli* Bloodstream Infection: a Case-Control and Molecular Epidemiologic Investigation. *J Infect Dis.* 1996;174:529-36.
 7. McGowan, J.E. Antimicrobial Resistance in Hospital Bacteria: Current Patterns, Modes of Appearance or Spread, and Economic Impact. *Rev Med Microbiol.* 1991;2:161-69.
 8. Bhavnani, S.M. Antimicrobial Use and Resistance: Need for Continuing Surveillance. *Pharmaguide to Clinical Medicine.* 1999;11(5):1-7.
 9. Hospital Infections Program. National Center for Infectious Diseases Centers for Disease Control. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS System Report, Data Summary from January 1990-May 1999, Issued June 1999. www.cdc.gov/ncidod/hip/NNIS/sar99net.pdf.
 10. Vincent, J.L., Bihari, D.J., Suter, P.M. The Prevalence of Nosocomial Infection in Intensive Care Units in Europe. *JAMA.* 1995; 274: 639-44.
 11. Bergogne-Bérézin E., Towner, K.J. *Acinetobacter* Spp. As Nosocomial Pathogens: Microbiological, Clinical, and Epidemiological Features. *Clin Microbiol Rev.* 1996; 9: 148-65
 12. Itokazu, G.S., Quinn, J.P., Bell-Dixon, C., Kahan, F.M., Weinstein, R.A. Antimicrobial Resistance Rates Among Aerobic Gram-Negative Bacilli Recovered From Patients in Intensive Care Units: Evaluation of a National Postmarketing Surveillance Program. *Clin Infect Dis.* 1996; 23: 779-84.
 13. Hsueh, P.R., Teng, L.J., Yang, P.C., Chen, Y.C., Ho, S.W., Luh, K.T. Persistence of a Multidrug-Resistant *Pseudomonas Aeruginosa* Clone in an Intensive Care Burn Unit. *J Clin Microbiol.* 1998; 36: 1347-51.
 14. Bert, N., Lambert-Zechovsky, N. Comparative Distribution of Resistance Patterns and Serotypes in *Pseudomonas Aeruginosa* Isolates From Intensive Care Units and Other Wards. *J Antimicrob Chemother.* 1996; 37: 809-13.
 15. Polk, R. Optimal Use of Modern Antibiotics: Emerging Trends. *Clin Infect Dis.* 1999;29:264-74.
 16. McGowan, J.E. Do Intensive Hospital Antibiotic Control Programs Prevent The Spread of Antibiotic Resistance? *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1994;15:478-83.
 17. Mainardi, J.L., Carlet, J., Acar, J. Antibiotic Resistance Problems in the Critical Care Unit. *Crit Care Clin.* 1998;14:199-219.
 18. Kollef, M.H., Vlasnik, J., Sharpless, L. Scheduled Change of Antibiotic Classes. A Strategy to Decrease the Incidence of Ventilator-Associated Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;156:1040-8.
 19. Niederman, M.S. Is "Crop Rotation" of Antibiotics The Solution To a "Resistant" Problem In The ICU? *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;156:1029-31.
 20. Cunha, B.A. Antibiotic resistance. Control Strategies. *Crit Care Clin.* 1998;14:309-27.
 21. John, J.F., Fishman, N.O. Programmatic Role of the Infectious Disease Physician In Controlling Antimicrobial Costs In The Hospital. *Clin Infect Dis.* 1997;24:471-85.
 22. Craig, W.A. Pharmacokinetic Pharmacodynamic Parameters: Rationale for Antibacterial Dosing of Mice and Men. *Clin Infect Dis.* 1998;26:1-12.
 23. Ambrose, P.G., Owens, R.C., Quintiliani, R. Antibiotic Use in the Critical Care Unit. *Critical Care Clinics.* 1998;14:283-308
 24. Drusano, G.L. Infection in the Intensive Care Unit: Beta-Lactamase-Mediated Resistance among Enterobacteriaceae and Optimal Antimicrobial Dosing. *Clin Infect Dis.* 1998;27(Suppl 1):S111-16.
 25. Preston, S.L. Drusano, G.L., Berman, A.L. Pharmacodynamics of Levofloxacin: a New Paradigm for Early Clinical Trials. *JAMA* 1998;279:125-9.