

הוריות לטיפול מושכל באנטיביוטיקה מטעם האיגוד הישראלי למחלות זיהומיות - למי הן מכוונות?

עמוס מ' ינון^{2,1}
מרים וינברגר^{5,4,3}

¹האגף לרפואה פנימית והיחידה למחלות זיהומיות, המרכז הרפואי שערי צדק
²הפקולטה לרפואה של האוניברסיטה העברית והדסה, ירושלים
³היחידה למחלות זיהומיות, מרכז רפואי אסף הרופא, צריפין
⁴הפקולטה לרפואה סאקלר, אוניברסיטת תל אביב, רמת אביב
⁵האיגוד הישראלי למחלות זיהומיות

ר' מאמרם של נשר וסטריכלביץ "העקרונות של טיפול מושכל באנטיביוטיקה בישראל" בעמוד 321

באנטיביוטיקה בבתי החולים בישראל היו הגבלת הטיפול בתרופות אנטיביוטיות רחבות טווח על ידי צורך באישור מומחה למחלות זיהומיות (authorization) בשיטות שונות, ביקורות (audits) ומעקב פרוספקטיבי אחר חולים עם בעיות זיהומיות, כתיבת הנחיות מבוססות-ספרות ותפורות לצרכים המשתנים של בית החולים לטיפול במגוון זיהומים, כתיבת פרוטוקולים – לטיפול מניעתי סב-ניתוחי (peri-operative prophylaxis), מעקב אחר צריכת האנטיביוטיקה והתפתחות עמידות לאנטיביוטיקה בבית חולים ובקהילה, חינוך והטמעה ומדידת הצלחת התוכניות והתערבויות שונות לשיפור ההיענות [8] (טבלה 1).

במקביל לעשייה הגדולה בשלושה-ארבעה העשורים שחלפו מאז הקמת היחידות למחלות זיהומיות, עסקו המומחים למחלות זיהומיות גם במחקר בנושאי רבים ומגוונים הקשורים לטיפול מושכל באנטיביוטיקה, כפי שמעידים מאות מאמרים שפרסמו בעיתונים מבוקרי-עמיתים, שמן הסתם ניתן להביא כאן רק דוגמאות בודדות מהם (טבלה 1). מאמרים אילו עסקו בין השאר בגורמי סיכון ומגמות של עמידות לאנטיביוטיקה בבתי החולים ובקהילה, טיפול מיטבי באנטיביוטיקה בעידן העמידות לאנטיביוטיקה, ניתוח הבסיס המדעי להמלצות מקובלות לטיפול באנטיביוטיקה, המשאבים הדרושים לתכניות טיפול באנטיביוטיקה ואף בבעיות האתיות שבטיפול מושכל באנטיביוטיקה [9,10]. על רקע זה קשה להניח שקהל היעד המרכזי של נייר העמדה והמאמר היו דווקא המומחים למחלות זיהומיות.

במהדורה זו של 'הרפואה', המוקדשת כולה לתחום מחלות זיהומיות, מופיע מאמרם של נשר וסטריכלביץ [1] המתואם עם נייר העמדה של האיגוד הישראלי למחלות זיהומיות¹. המחברים מתארים את הרקע למסמך, קרי מחד גיסא העלייה הדוהרת בעמידות החיידקים לאנטיביוטיקה המאיימת על יסודות הרפואה המודרנית, ומאיך גיסא העובדה שרוב הרופאים הרושמים מרשמים לאנטיביוטיקה אינם מומחים בתחום, וגוף מחקר רב מתעד ומכמת שטיפול זה לעיתים אינו מוצדק או מושכל. נשאלת השאלה: למי כיוונו המחברים והאיגוד הישראלי למחלות זיהומיות את נייר העמדה והמאמר המבוסס עליו?

מספר סיבות: בראש וראשונה המשבר העולמי של התייבשות קווי הייצור לתכשירי אנטיביוטיקה חדשים בעוד שהחיידקים מפתחים בהתמדה עמידות נרחבת לתכשירים הקיימים, לעיתים לכל אנטיביוטיקה מוכרת ("bad bugs no" drugs) [2]. סיבה נוספת הייתה דרישות אדמיניסטרטיביות לתוכניות טיפול מושכל באנטיביוטיקה בבתי החולים, הן כחלק מתהליכי ההכרה (אקרדיטציה) בבתי החולים והן כחלק מדרישות חברות ביטוחי הבריאות הגדולות [3]. לבסוף, בשל ההכרה שאת התכניות לטיפול מושכל באנטיביוטיקה צריכים להוביל מומחים למחלות זיהומיות ולא רוקחים או מיקרוביולוגים, כפי שנעשה במוסדות רבים [4]. נוצר מינוח חדש – antibiotic stewardship, נכתבו הנחיות ואפיונים, ואף הועלה הצורך בהכשרה מתאימה למתמחים בתחום זה [5,6].

היחידות למחלות זיהומיות בבתי החולים בישראל עסקו מאז תחילת שנות השמונים הלכה למעשה בכל המרכיבים שהוגדרו מאוחר יותר בספרות האמריקאית כמרכיבים המרכזיים (core elements) של תכניות טיפול מושכל באנטיביוטיקה [7]. אכן, המרכיבים העיקריים של תוכניות טיפול מושכל

ראשית, ולכאורה הסביר ביותר, שהאיגוד למחלות זיהומיות כיוון את המסמך למומחים למחלות זיהומיות כדי ליצור בסיס מידע משותף וקונצנזוס בנושא. בכל בתי החולים בישראל נושאים המומחים למחלות זיהומיות את דגל הטיפול המושכל באנטיביוטיקה, שהוא ליבת פעילותם. ברוב בתי החולים בארץ הוקמו יחידות למחלות זיהומיות בשנות ה-80 ובשנות ה-90 של המאה העשרים. שלוש המשימות שנטלו על עצמן היחידות הללו היו מלכתחילה: ייעוץ מקצועי לחולים הלוקים בזיהומים, ובעיקר בזיהומים מורכבים, בקרה על טיפול מושכל באנטיביוטיקה ובקרה/צמצום הזיהומים הנרכשים בבתי החולים.

שתי המשימות האחרונות לא היו בין תחומי העיסוק של היחידות המקבילות בארה"ב. ברוב היחידות גם הוכשרו מתמחים למחלות זיהומיות ומספר המומחים בישראל גדל מכתריסר מומחים בתחילת הדרך ל-250 מומחים פעילים כיום. בארה"ב לעומת זאת, רק בעשור האחרון נכנסו היחידות למחלות זיהומיות בצורה משמעותית לתחום בקרת הטיפול באנטיביוטיקה. תרמו לכך

¹https://www.ima.org.il/userfiles/image/Ne113_Antib.pdf

למחלות זיהומיות, המאגד את רוב המומחים בתחום. הוויכוח המקצועי הגיע לשיבות ועדת ביקורת המדינה של הכנסת ולעיתונות³. ההסתדרות הרפואית בישראל התייצבה מאחורי העמדה המקצועית של המומחים למחלות זיהומיות עם הקביעה שהרגולטור אינו יכול לאכוף את התורה המקצועית על המומחים. כדי להצליח במשימה הלאומית של מלחמה בעמידות הגואה לאנטיביוטיקה מתבקש שיתוף פעולה הדוק בין הרגולטור והגורמים המקצועיים, בדומה לשיתוף הפעולה המוצלח למיגור ה-CRE. לא ברור כיצד ניתן לוותר על הניסיון הרב והמקצועיות שנצברו אצל כ-250 מומחים למחלות זיהומיות הפועלים בישראל ולא לשתפם בקביעת התכניות הלאומיות.

אכן, נייר העמדה של האיגוד למחלות זיהומיות והמאמר של **נשר וסטרכלבניץ** [1] מהווים מעין תגובה למרכז הארצי למניעת זיהומים ושימוש באנטיביוטיקה וליחידה הארצית למניעת זיהומים, ובין השורות ניתן לקרוא את ההזמנה לבחור בדרך של הידברות, תעדוף ותיאום. המקצוענות והמנהיגות מבורכים, ודרך של אימון הדדי ובניית שיתוף פעולה הכרחיים להשגת המטרות.

רביעית ואחרונה, ההנחיות נכתבו ככל הנראה גם לרופאים בכל המקצועות, בבתי חולים ובקהילה, למנתחים ולפנימאים, לרופאי הנשים ולרופאי הילדים ולרופאי המשפחה. על רקע משבר העמידות לאנטיביוטיקה העולמי, לכל רופא ורופא תפקיד חשוב ומחויבות לשמירת יעילות האנטיביוטיקה לאורך זמן [20]. על המומחים למחלות זיהומיות מוטלת המשימה הבלתי מתפשרת להנחיל את עקרונות השימוש המושכל באנטיביוטיקה לכל ציוותי בית החולים, אך להצלחת משימתם יש צורך במחויבות ההנהלות, בהפגנת מנהיגות ותמיכה בתכניות לטיפול מושכל באנטיביוטיקה. להנהלות חייבת להיות מחויבות להשגת המשאבים הדרושים לתכניות הן מבחינת מצבת כוח האדם (תקנים נוספים למומחים למחלות זיהומיות, רוקחים קליניים ומנהלי נתונים) והן מבחינת הכלים הטכנולוגיים הדרושים לייעול התכניות, ובעיקר תשתיות מיחשוביות מודרניות.

מתקדמות ומצליחות לטובת התוכניות לטיפול מושכל באנטיביוטיקה כמו גם מערכות לתמיכה בהחלטות על טיפול באנטיביוטיקה, אך ברוב בתי החולים תשתיות המחשוב הישנות והתקצוב החסר מגבילים מאוד את ההתפתחות בתחום זה. אם כן, נייר העמדה והמאמר מופנים גם כלפי קובעי המדיניות, רשויות הבריאות והנהלות בתי החולים להשקיע ולהפנות המשאבים הדרושים לתכניות טיפול מושכל באנטיביוטיקה, בבתי החולים ובקהילה, לתכנן את הכשרת כוח האדם מתאים ולפתח תשתיות מתאימות של מחשוב מודרני בבתי החולים [11-14].

שלישית, סביר שנייר העמדה והמאמר מופנים למשרד הבריאות, אשר מנסה לפתח יוזמות מרכזיות בתחום באמצעות המרכז הארצי למניעת זיהומים וטיפול באנטיביוטיקה ויחידה הארצית למניעת זיהומים. שתי היחידות האחרונות הוקמו ביוזמת האיגוד הישראלי למחלות זיהומיות בשנת 2007 במטרה לתת מענה לאומי להתפרצות חמורה של חיידקי קלבסיאלה רבי-עמידים. חיידקי קלבסיאלה אילו פיתחו עמידות לרוב תכשירי האנטיביוטיקה היעילים, לרבות קבוצת האנטיביוטיקות רחבות הטווח ביותר – הקרבפנמים, ונודעו בשם carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* (CRE). אכן, בשיתוף פעולה ראוי לציון עם היחידות למחלות זיהומיות בבתי החולים בישראל ההתפרצות נבלמה, והחיידק נשאר אנדמי, אך לא מאיים על הפעילות השוטפת של בתי החולים. הישג דומה נרשם לאחרונה גם במוסדות לאשפוז כרוני. בעשור שלאחר מכן הובילו המרכז הארצי והיחידה הארצית קו פעולה של ניהול מרכזי של נושא מניעת הזיהומים על ידי משרד הבריאות באמצעות שורת הנחיות של מנהל רפואה, ולאחרונה מודל תמרוץ למניעת זיהומים בבתי חולים. תוכניות אלו נקבעו ללא שיתוף הגורמים המקצועיים בשטח, לרבות מנהלי היחידות למחלות זיהומיות והאיגוד הישראלי למחלות זיהומיות. בעוד שההצלחה בטיפול בהתפרצות ה-CRE בישראל זכתה להערכה בקהילה הבינלאומית, הרי שבישראל ההתנהלות החד-צדדית עוררה מחלוקת ואנטגוניזם [9]. הרוחות סערו במיוחד כאשר הותוו תוכניות כפויות לטיפול מושכל באנטיביוטיקה בניגוד לעמדה המקצועית של המומחים למחלות זיהומיות והאיגוד הישראלי

שנית, אולי נכתבו הנחיות אלה לקובעי המדיניות ומנהלי בתי החולים. ברור שאם קיימות הנחיות לטיפול מושכל באנטיביוטיקה בבתי החולים ולאחרונה בחלק מקופות החולים, ולמרות זאת קיים פער בין הרצוי למצוי בטיפול מושכל באנטיביוטיקה, הרי שמדובר בבעיה של היענות. לצורך היענות מיטבית, יש צורך בראש ובראשונה בתשתיות כוח אדם שיוציא לפועל את הדרישות המתברות של תוכניות טיפול מושכל באנטיביוטיקה [11-14], דהיינו מומחים למחלות זיהומיות, רוקחים קליניים, מעבדי נתונים, וכן תמיכה חזקה של מעבדות למיקרוביולוגיה. בתחום היקף המומחים למחלות זיהומיות בבתי החולים ובקהילה בישראל, עוד הדרך ארוכה, וכל היחידות מתמודדות עם מחסור בכח אדם וריבוי משימות. עד היום אין תיקון של היחידות למחלות זיהומיות או קו כוונות מוסדר בהסכמי העבודה. רוב הרופאים למחלות זיהומיות עובדים בבתי החולים ורק בודדים מועסקים בקהילה, למרות שהרוב המכריע של הטיפול האנטיביוטי מתבצע בקהילה. קובעי המדיניות נקראים לתמרץ את מקצוע ההתמחות במחלות זיהומיות ולייצר מישורת נוספות של מומחים בקהילה. בתחום רוקחים קליניים אנחנו בתחילתו של תהליך ציוותם למומחים למחלות זיהומיות בבתי החולים, בעיקר בזכות דרישות האקרדיטציה של ה-JCI שכל בתי החולים בישראל עוברים, ובחלקו בשל מודל התמרוץ למניעת זיהומים נרכשים בבתי החולים בישראל². אך גם כאן אין תכנון כוח אדם מתאים שכן קיים מחסור ברוקחים קליניים בישראל. כדי לבנות צוותים של טיפול מושכל באנטיביוטיקה על קובעי המדיניות לתת את הדעת כיצד לתמרץ ולהאיץ את ההכשרה של רוקחים קליניים. אין ספק כי מחשוב מודרני ושימוש בטכנולוגיית מידע (information technology) כמו גם רתימת הטכנולוגיה המודרנית, כגון טלפונים חכמים, עשויים לייעל במידה ניכרת את הטמעת התוכניות, הבקרה על טיפול באנטיביוטיקה בבתי החולים ובקהילה, וכן לשמש כלי למדידת היענות לתכניות טיפול מושכל באנטיביוטיקה ומדידת הצלחתן [15-18]. אכן, יחידות למחלות זיהומיות בבתי חולים שונים בישראל הצליחו לפתח תוכניות מחשב

³ <https://m.knesset.gov.il/Activity/committees/StateControl/Pages/CommitteeTVarchive.aspx>, <https://www.ynet.co.il/articles/0,7340,L-5372127,00.html>

² https://www.health.gov.il/NewsAndEvents/SpokemanMessegas/Pages/25012017_1.aspx

מחבר מכותב: עמוס מ' ינון
 האגף לרפואה פנימית, המרכז הרפואי
 שערי צדק, ת.ד. 3235, ירושלים 91031
טלפון: 02-6555076
פקס: 02-6666840
דוא"ל: yinnon@szmc.org.il

במשותף לביעור הבעיה הלאומית של
 עמידות לאנטיביוטיקה. הבסיס הרחב של
 הידע והעשייה שנצברו על ידי המומחים
 בישראל בהחלט יכולים להיות דוגמה
 לחיקוי ואור לגויים. אם תרצו אין זו
 אגדה! ●

המסקנה היא, אם כן, ש**נשר**
וסטרכילביץ' [1] כיוונו את מאמרים
 להנחיית שימוש מושכל באנטיביוטיקה
 עבור כל הגורמים וקבוצות הרופאים
 שהוזכרו לעיל. במדינה קטנה כישראל
 בוודאי ניתן לשלב כוחות ולפעול

ביבליוגרפיה

- Nesher L & Strachilevitz J, [Principles of appropriate antibiotic usage in Israel, a roadmap]. Harefuah. 2018.
- Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS & al, Bad bugs, no drugs: no ESCAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2009;48(1):1-12.
- The Joint Commission on Hospital Accreditation. APPROVED: new antimicrobial stewardship standard. 2016;36(7):1, 3-4, 8. Jt Comm Perspect. 2016;36:1, 3-4, 8.
- Ostrowsky B, Banerjee R, Bonomo RA & al, Infectious Diseases Physicians: Leading the Way in Antimicrobial Stewardship. Clin Infect Dis. 2018;66(7):995-1003.
- Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM & al, Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. Clin Infect Dis. 2016;62(10):e51-77.
- Luther VP, Shnekendorf R, Abbo LM & al, Antimicrobial Stewardship Training for Infectious Diseases Fellows: Program Directors Identify a Curriculum Need. Clin Infect Dis. 2018;67(8):1285-7.
- CDC. Core Elements of Hospital Antibiotic Stewardship Programs. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2014. Available at: <https://www.cdc.gov/antibiotic-use/healthcare/pdfs/core-elements.pdf>.
- Finkelstein JA, Davis RL, Dowell SF & al, Reducing antibiotic use in children: a randomized trial in 12 practices. Pediatrics. 2001;108(1):1-7.
- Greenhouse I, Babushkin F, Finn T & al, Long-term outcomes of inappropriate antibiotic therapy for upper urinary tract infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: a retrospective cohort study. Diagn Microbiol Infect Dis. 2017;89(3):222-9.
- Pogue JM, Kaye KS, Cohen DA & al, Appropriate antimicrobial therapy in the era of multidrug-resistant human pathogens. Clin Microbiol Infect. 2015;21(4):302-12.
- Pulcini C, Beovic B, Howard P & al, Human resources estimates and funding for antibiotic stewardship teams are urgently needed: authors' response. Clin Microbiol Infect. 2018;24(5):557.
- Ten Oever J, Harmsen M, Schouten J & al, Human resources required for antimicrobial stewardship teams: a Dutch consensus report. Clin Microbiol Infect. 2018.
- Le Coz P, Carlet J, Roblot F & al, Human resources needed to perform antimicrobial stewardship teams' activities in French hospitals. Med Mal Infect. 2016;46(4):200-6.
- Septimus EJ & Owens RC, Jr, Need and potential of antimicrobial stewardship in community hospitals. Clin Infect Dis. 2011;53 Suppl 1:S8-S14.
- Kullar R, Goff DA, Schulz LT & al, The "epic" challenge of optimizing antimicrobial stewardship: the role of electronic medical records and technology. Clin Infect Dis. 2013;57(7):1005-13.
- King A, Cresswell KM, Coleman JJ & al, Investigating the ways in which health information technology can promote antimicrobial stewardship: a conceptual overview. J R Soc Med. 2017;110(8):320-9.
- Bremmer DN, Trienski TL, Walsh TL & al, Role of Technology in Antimicrobial Stewardship. Med Clin North Am. 2018;102(5):955-63.
- Charani E, Gharbi M, Moore LSP & al, Effect of adding a mobile health intervention to a multimodal antimicrobial stewardship programme across three teaching hospitals: an interrupted time series study. J Antimicrob Chemother. 2017;72(6):1825-31.
- Fabre V & Cosgrove SE, A Coordinated and Sustained Response to the Threat of Antibiotic Resistance Is Critical: Lessons Learned From Israel. Clin Infect Dis. 2017;65(12):2150-2.
- Kesten JM, Bhattacharya A, Ashiru-Oredope D & al, The Antibiotic Guardian campaign: a qualitative evaluation of an online pledge-based system focused on making better use of antibiotics. BMC Public Health. 2017;18(1):5.



חברי ההסתדרות הרפואית בישראל

**בואו להיות לקוחות PREMIUM בלאומי
וליהנות מהצעה מצוינת:**

לראשונה! מענק השתתפות בדמי החבר לרופאים חברי הר"י

- ◀ הטבות בניהול חשבון עסקי ופרטי כולל הלוואות אטרקטיביות
- ◀ פטור מעמלות עו"ש ל- 3 שנים או הלוואה בגובה 30,000 ₪ ללא ריבית לפותחי חשבון חדש
- ◀ הטבות באשראי, במסחר בניירות ערך ובמט"ח
- ◀ כרטיס אשראי ייחודי לחברי הר"י



לאומי איתך. premium

הורידו את אפליקציית הבנקאות | חיגו 5522*
המתקדמת בישראל leumi.co.il

לאומי רשאי לשנות או להפסיק את התנאים בכל עת וללא הודעה מוקדמת < הטבות למצטרפים חדשים בכפוף לעמידה בתנאי המבצע > אי עמידה בפירעון ההלוואה עלול לגרור חיוב בריבית פיגורים והליכי הוצאה לפועל > פרטים מלאים ומחייבים בקשר להטבות ולאשראי בסניפי לאומי ובאתר.

טבלה 1:

מדגם של פרסומים מדעים על טיפול מושכל באנטיביוטיקה מיחידות למחלות זיהומיות בבתי חולים בישראל - על פי הסוגיות השונות*

מקורות (לשם נוחות מוזכר שמו של המחבר הראשון בלבד)	סוגיות בטיפול מושכל באנטיביוטיקה
<ul style="list-style-type: none"> <i>Potasman I</i>. Impact of a computerized integrated antibiotic authorization system. <i>Isr Med Assoc J</i>. 2012;14(7):415-9. <i>Bitterman R</i>. Reduction of Antibiotic Consumption in Rambam Health Care Campus - the Role of an Antibiotic Stewardship Program]. <i>Harefuah</i>. 2017;156(9):573-7. <i>Schwartzberg E</i>. Developing and implementing a model for changing physicians' prescribing habits - the role of clinical pharmacy in leading the change. <i>J Clin Pharm Ther</i>. 2006;31(2):179-85. 	<p>1. הגבלת השימוש בתרופות רחבות סווח והצורך באישור מומחה למחלות זיהומיות (Authorization)</p>
<ul style="list-style-type: none"> <i>Yinnon AM</i>. Whither infectious diseases consultations? Analysis of 14,005 consultations from a 5-year period. <i>Clin Infect Dis</i>. 2001;33(10):1661-7. <i>Raveh D</i>. Longitudinal surveillance of antibiotic use in the hospital. <i>QJM</i>. 2001;94(3): 141-52. <i>Drori-Zeides T</i>. Practical guidelines for vancomycin usage, with prospective drug-utilization evaluation. <i>Infect Control Hosp Epidemiol</i>. 2000;21(1):45-7. <i>Finkelstein R</i>. Surveillance of the use of antibiotic prophylaxis in surgery. <i>Isr J Med Sci</i>. 1996; 32 (11):1093-7. <i>Elhanan G</i>. Bacteremia in a Community and a University Hospital. <i>J Antimicrob Chemoth</i>. 1995;36(4):681-95. 	<p>2. ביקורות עם מעקב פרוספקטיבי (Audits) אחרי שימוש באנטיביוטיקה</p>
<ul style="list-style-type: none"> <i>Yinnon AM</i>. Guidelines for Appropriate Use of Antimicrobial Agents in Shaare Zedek Medical Center. 5th edition (Hebrew). Available at: https://www.researchgatenet/publication/publication/259198487 Guidelines for Appropriate Use of Antimicrobial Agents in Shaare Zedek Medical Center 5h edition Hebrew/download. 2010. 	<p>3. הנחיות כתובות מבוססות ספרות ונתונים מיקרוביולוגיים מקומיים</p>
<ul style="list-style-type: none"> <i>Vaisbrud V</i>. Surveillance of antimicrobial prophylaxis for surgical procedures. <i>Infect Control Hosp Epidemiol</i>. 1999;20(9):610-3. <i>Abramov D</i>. Antibiotic prophylaxis in umbilical and incisional hernia repair: a prospective randomised study. <i>Eur J Surg</i>. 1996;162(12):945-8; discussion 9. 	<p>4. הנחיות כתובות לפרופיל קסיס לפני ניתוחים והתערבויות</p>
<ul style="list-style-type: none"> <i>Raz R</i>. The use of systemic antibiotics in seven community hospitals in Northern Israel. <i>J Infect</i>. 1998;37(3):224-8. <i>Low M</i>. Trends in outpatient antibiotic use in Israel during the years 2000-2010: setting target for an intervention. <i>Infection</i>. 2013;41(2):401-7. <i>Low M</i>. Infectious disease burden and antibiotic prescribing in primary care in Israel. <i>Ann Clin Microbiol Antimicrob</i>. 2018;17(1):26. <i>Chazan B</i>. Epidemiology and susceptibility to antimicrobials in community, hospital and long-term care facility bacteremia in northern Israel: a 6 year surveillance. <i>Isr Med Assoc J</i>. 2009;11(10):592-7. <i>Shalit I</i>. Antibiotic use in 26 departments of internal medicine in 6 general hospitals in Israel: variability and contributing factors. <i>J Antimicrob Chemother</i>. 2008;62(1):196-204. 	<p>5. מעקב אחרי צריכת השימוש באנטיביוטיקה והתפתחות עמידויות בבתי חולים וקהילה</p>
<ul style="list-style-type: none"> <i>Finkelstein R</i>. Surgical site infection rates following cardiac surgery: the impact of a 6-year infection control program. <i>Am J Infect Control</i>. 2005;33(8):450-4. <i>Chazan B</i>. Antibiotic consumption successfully reduced by a community intervention program. <i>Isr Med Assoc J</i>. 2007;9(1):16-20. <i>Regev-Yochay G</i>. Reduction in antibiotic use following a cluster randomized controlled multifaceted intervention: the Israeli judicious antibiotic prescription study. <i>Clin Infect Dis</i>. 2011;53(1):33-41. 	<p>6. חינוך והטמעה, מדידת הצלחת תוכניות שונות לשיפור ההיענות</p>
<ul style="list-style-type: none"> <i>Strahilevitz J</i>. Changes in qnr prevalence and fluoroquinolone resistance in clinical isolates of <i>Klebsiella pneumoniae</i> and <i>Enterobacter</i> spp. collected from 1990 to 2005. <i>Antimicrob Agents Ch</i>. 2007;51(8):3001-3. <i>Raz R</i>. The use of systemic antibiotics in seven community hospitals in Northern Israel. <i>J Infection</i>. 1998;37(3):224-8. <i>Wasseem R</i>. Ten-year surveillance of antimicrobial susceptibility of community-acquired uropathogens in northern Israel. <i>Int J Antimicrob Ag</i>. 2007;29:S308-S. <i>Ben-Ami R</i>. Antibiotic exposure as a risk factor for fluconazole-resistant <i>Candida</i> bloodstream infection. <i>Antimicrob Agents Chemother</i>. 2012;56(5):2518-23. <i>Yinnon AM</i>. Analysis of 5 years of bacteraemias: importance of stratification of microbial susceptibilities by source of patients. <i>J Infect</i>. 1997;35(1):17-23. <i>Marchaim D</i>. Epidemiology of bacteremia episodes in a single center: increase in Gram-negative isolates, antibiotics resistance, and patient age. <i>Eur J Clin Microbiol Infect Dis</i>. 2008;27(11):1045-51. <i>Friedmann R</i>. Prospective evaluation of colonization with extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing enterobacteriaceae among patients at hospital admission and of subsequent colonization with ESBL-producing enterobacteriaceae among patients during hospitalization. <i>Infect Control Hosp Epidemiol</i>. 2009;30(6):534-42. <i>Kassem DF</i>. Multidrug-Resistant Pathogens in Hospitalized Syrian Children. <i>Emerg Infect Dis</i>. 2017;23(1):166-8. <i>Smolyakov R</i>. Nosocomial multi-drug resistant <i>Acinetobacter baumannii</i> bloodstream infection: risk factors and outcome with ampicillin-sulbactam treatment. <i>J Hosp Infect</i>. 2003; 54 (1) :32-8. <i>Paul M</i>. <i>Acinetobacter baumannii</i>: emergence and spread in Israeli hospitals 1997-2002. <i>J Hosp Infect</i>. 2005;60(3):256-60. <i>Raveh D</i>. Use of time-trend analysis in the design of empirical antimicrobial treatment of urinary tract infection. <i>Eur J Clin Microbiol Infect Dis</i>. 2003;22(3):158-64. <i>Raveh D</i>. Susceptibility trends in bacteraemias: analyses of 7544 patient-unique bacteraemic episodes spanning 11 years (1990-2000). <i>J Hosp Infect</i>. 2003;55(3):196-203. 	<p>7. גורמי סיכון ומגמות לעמידות בבית החולים וקהילה</p>

מקורות (לשם נוחות מוזכר שמו של המחבר הראשון בלבד)	סוגיות בטיפול מושכל באנטיביוטיקה
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Fraser A.</i> Benefit of appropriate empirical antibiotic treatment: thirty-day mortality and duration of hospital stay. <i>Am J Med.</i> 2006;119(11):970-6. • <i>Paul M.</i> Importance of appropriate empirical antibiotic therapy for methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> bacteraemia. <i>J Antimicrob Chemother.</i> 2010;65(12):2658-65. • <i>Leibovici L.</i> Patients at risk for inappropriate antibiotic treatment of bacteraemia. <i>J Intern Med.</i> 1992; 231(4) :371-4. • <i>Grossman C.</i> Factors associated with suitability of empiric antibiotic therapy in hospitalized patients with bloodstream infections. <i>J Chemother.</i> 2017;29(3):159-63. • <i>Dagan R.</i> Appropriate treatment of acute otitis media in the era of antibiotic resistance. <i>Paediatr Drugs.</i> 2010;12 Suppl 1:3-9. • <i>Ashkenazi S.</i> Factors associated with increased risk in inappropriate empiric antibiotic treatment of childhood bacteraemia. <i>Eur J Pediatr.</i> 1996;155(7):545-50. 	<p>8. טיפול מיטבי בעידן עמידות לאנטיביוטיקה</p>
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Eliakim-Raz N.</i> Duration of antibiotic treatment for acute pyelonephritis and septic urinary tract infection - 7 days or less versus longer treatment: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. <i>J Antimicrob Chemother.</i> 2013; 68(10): 2183-91. • <i>Paul M.</i> Systematic review and meta-analysis of the efficacy of appropriate empiric antibiotic therapy for sepsis. <i>Antimicrob Agents Chemother.</i> 2010; 54(11): 4851-63. • <i>Robenshtok E.</i> Empiric antibiotic coverage of atypical pathogens for community acquired pneumonia in hospitalized adults. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2008(1):CD004418. • <i>Eliakim-Raz N.</i> Empiric antibiotic coverage of atypical pathogens for community-acquired pneumonia in hospitalized adults. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2012(9):CD004418. 	<p>9. ניתוח הבסיס המדעי להמלצות מקובלות לטיפול באנטיביוטיקה</p>
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Dickstein Y.</i> Staffing for infectious diseases, clinical microbiology and infection control in hospitals in 2015: results of an ESCMID member survey. <i>Clin Microbiol Infect.</i> 2016;22(9):812 e9-e17. 	<p>10. המשאבים הדרושים לתוכניות אלה</p>
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Leibovici L.</i> Ethical dilemmas in antibiotic treatment: focus on the elderly. <i>Clin Microbiol Infect.</i> 2015;21(1):27-9. • <i>Leibovici L.</i> Ethical dilemmas in antibiotic treatment. <i>J Antimicrob Chemother.</i> 2012;67(1):12-6. 	<p>11. בעיות אתיות עם אנטיביוטיקה</p>