



UNIVERSITÀ
degli STUDI
di CATANIA



Ministero della Salute



Regione Siciliana



EUROPEAN
ANTIBIOTIC
AWARENESS DAY
A EUROPEAN
HEALTH INITIATIVE

Messaggi chiave generali per professionisti sanitari in ospedali e in altre strutture sanitarie

Qual è il problema?

1. La resistenza agli antibiotici minaccia la salute e la sicurezza dei pazienti in tutte le strutture sanitarie d'Europa [1].
2. La comparsa di batteri resistenti a più classi di antibiotici è particolarmente preoccupante. Tali batteri multiresistenti costituiscono una minaccia reale e costante per la pratica clinica in tutte le strutture sanitarie d'Europa [1].
3. Le infezioni da batteri multiresistenti possono essere gravi, letali e costose, oltre a poter determinare direttamente [2-11] [consenso di esperti]:
 - a) accesso ritardato a una terapia antibiotica efficace per i singoli pazienti, che provoca insuccessi terapeutici, malattie più lunghe, degenze prolungate in ospedale, nonché maggiore morbosità e mortalità;
 - b) ulteriori eventi avversi, in quanto sovente devono essere utilizzate terapie antibiotiche alternative, che sono più tossiche;
 - c) meno trattamenti antibiotici efficaci per pazienti immunodepressi e per quelli che sono sottoposti a operazioni chirurgiche;
 - d) ridotta qualità della degenza del paziente dovuta alla necessità di mettere in atto rigorose misure di controllo delle infezioni;
 - e) costi ospedalieri diretti e indiretti più elevati.

Esempi

- I pazienti con infezioni del torrente circolatorio presentano un tasso di mortalità tre volte più elevato, necessitano di degenze prolungate in ospedale e comportano costi maggiori se la loro infezione è dovuta a *Escherichia coli* resistente alle cefalosporine di terza generazione, rispetto agli isolati sensibili alle cefalosporine di terza generazione [12].
- I pazienti presentano un rischio di mortalità maggiore del 24% in presenza di infezione da *Pseudomonas aeruginosa* resistente agli antibiotici [13].
- I pazienti hanno una probabilità fino a tre volte superiore di morire se le infezioni sono causate da *Klebsiella pneumoniae* resistente ai carbapenemi, rispetto agli isolati sensibili ai carbapenemi [14].

4. L'uso improprio di antibiotici aumenta il rischio di infezioni da batteri multi resistenti [15]:

Esempio

I batteri Gram-negativi, quali, ad esempio, *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter* spp., stanno diventando resistenti alla maggior parte degli antibiotici disponibili [16,17].

5. Gli antibiotici vengono utilizzati in modo improprio quando sono prescritti inutilmente (ossia il trattamento antibiotico non è clinicamente necessario) o quando sono prescritti in modo inappropriato, vale a dire in uno dei seguenti modi [18]:
 - a) la somministrazione è ritardata in pazienti gravemente ammalati;
 - b) quando lo spettro della terapia antibiotica è troppo ristretto o troppo ampio;
 - c) quando la dose di antibiotico è troppo bassa o troppo alta;
 - d) quando la durata della terapia antibiotica è troppo breve o troppo lunga;
 - e) quando la terapia antibiotica non viene riconsiderata dopo 48-72 ore, oppure la scelta dell'antibiotico non è ottimizzata nel momento in cui i dati della coltura microbiologica divengono disponibili.
6. L'uso improprio di antibiotici aumenta l'incidenza di infezioni da *Clostridium difficile* [19-22].

Esempio

Negli ospedali europei le infezioni da *Clostridium difficile* possono portare fino a un aumento del 42% della mortalità, a 19 giorni in più di degenza ospedaliera e a oltre 14 000 EUR di costi aggiuntivi per paziente [23,24].

7. Molti medici prescrittori non conoscono i tassi di prevalenza relativi alla resistenza agli antibiotici nella loro realtà locale [25,26] e ravvisano carenze nella loro formazione per quanto riguarda l'uso degli antibiotici [27]. Disponibilità di linee guida, consulto con specialisti di malattie infettive e corsi di formazione rappresentano gli interventi più utili per promuovere un migliore uso degli antibiotici [25,27].
8. Solo pochi antibiotici nella *pipeline* di ricerca e sviluppo potrebbero essere efficaci contro i batteri multiresistenti esistenti [28-30].
9. La perdita di opzioni efficaci per il trattamento e la prevenzione delle infezioni è una minaccia globale alla sicurezza delle cure [31].

In che modo l'uso degli antibiotici contribuisce al problema?

10. L'uso improprio degli antibiotici accelera la comparsa e la diffusione della resistenza agli antibiotici [8,31-34].
11. Gli antibiotici vengono somministrati a molti pazienti ricoverati in ospedale [35,36].
12. La metà di tutti gli antibiotici utilizzati negli ospedali europei è inutile o inadeguata [6,37,38].
13. È più probabile che si sviluppi e si diffonda la resistenza agli antibiotici quando [39] [consenso di esperti]:
 - vengono utilizzati antibiotici ad ampio spettro;
 - vengono utilizzati cicli lunghi di terapia antibiotica;
 - vengono utilizzate dosi troppo basse di antibiotici.

Esempio

Cefalosporine, carbapenemi, fluorochinoloni e antibiotici anti-anaerobi presentano un elevato rischio di selezionare batteri Gram-negativi multi resistenti [40].

14. Gli antibiotici hanno effetti a lungo termine sullo sviluppo e sulla persistenza della resistenza agli antibiotici nel microbiota. Tale resistenza può essere trasferita ad altri batteri [41].
15. Gli antibiotici vengono spesso prescritti ai pazienti negli ospedali senza spiegare l'importanza del loro uso appropriato [consenso di esperti].

Perché gli ospedali dovrebbero promuovere la stewardship antibiotica?

16. La promozione dell'uso appropriato degli antibiotici costituisce una priorità sia per la sicurezza dei pazienti sia per la salute pubblica [31,42].

Esempio

Un numero crescente di Paesi europei dispone di raccomandazioni nazionali per i programmi di *stewardship* antimicrobica per medici ospedalieri. Il sito web dell'ECDC contiene risorse online per lo sviluppo di linee guida.

17. Le iniziative di gestione dell'utilizzo di antibiotici che promuovono l'uso prudente degli antibiotici sono chiamate programmi di *stewardship* antibiotica [19,42-45].

18. I programmi di *stewardship* antibiotica possono contribuire a [42,45,46] [consenso di esperti]:

- ottimizzare il modo in cui vengono trattate le infezioni;
- aumentare i tassi di cura delle infezioni e ridurre gli insuccessi terapeutici;
- ridurre gli eventi avversi da uso di antibiotici; e
- prevenire e ridurre la resistenza agli antibiotici, insieme a misure di prevenzione e controllo delle infezioni.

Esempi

In una recente indagine sugli ospedali che avevano messo in atto un programma di gestione degli antibiotici [47]:

- il 96 % degli ospedali ha segnalato una riduzione delle prescrizioni inadeguate;
- l'86 % ha segnalato una riduzione dell'uso di antibiotici ad ampio spettro;
- l'80 % ha segnalato una riduzione delle spese;
- il 71 % ha segnalato una riduzione delle infezioni correlate all'assistenza;
- il 65 % ha segnalato una riduzione della durata della degenza o della mortalità;
- il 58 % ha segnalato riduzioni della resistenza agli antibiotici.

19. I programmi di *stewardship* antibiotica possono ridurre con successo i tassi di infezione da *Clostridium difficile* [19,22,43,44,48].

Esempio

L'incidenza di infezioni da *Clostridium difficile* è diminuita nei reparti medici e chirurgici di un policlinico per malattie acute nel Regno Unito in risposta alla revisione delle linee guida in materia di trattamento antibiotico empirico per infezioni comuni e alle misure restrittive relative all'uso di fluorochinoloni e cefalosporine [48].

20. I programmi di *stewardship* antibiotica riescono a ridurre i costi per la cura dei pazienti [42,45,46].

Esempio

In un'analisi aggregata dei programmi di *stewardship* antibiotica il consumo totale di antibiotici è diminuito (del 19 % a livello di ospedale e del 40 % in unità di terapia intensiva), i costi complessivi per gli antibiotici sono diminuiti (di circa un terzo) e la durata della degenza ospedaliera si è ridotta (del 9 %). Questi miglioramenti non hanno provocato un aumento di esiti avversi nei pazienti [46].

Come funzionano i programmi di *stewardship* antibiotica?

21. I programmi di *stewardship* antibiotica si compongono di azioni multifunzionali, quali [19,42,43,44,48-57]:

- impegno della leadership per assicurare la disponibilità delle risorse necessarie in termini di personale, tecnologia e budget;
- nomina di leader responsabili del programma globale e dell'uso degli antibiotici;
- creazione di team negli ospedali che comprendono specialisti di malattie infettive, farmacisti e microbiologi clinici, per fornire sostegno ai medici prescrittori;
- audit proattivi delle prescrizioni di antibiotici con feedback ai membri del team;
- training e formazione per il personale medico, infermieristico e di supporto, per i farmacisti, per il personale del laboratorio nonché per i pazienti e le loro famiglie;
- utilizzo di politiche e linee guida evidence-based in materia di antibiotici; uso di misure restrittive per le prescrizioni di antibiotici (ad esempio, requisiti di pre-approvazione e post-autorizzazione per antibiotici specifici);
- monitoraggio della resistenza agli antibiotici e del loro uso, e disponibilità di queste informazioni per i medici prescrittori.

Esempi delle strategie di *stewardship* antibiotica, delle azioni e dei risultati nei paesi europei:

22. Francia - La limitazione dell'uso di fluorochinoloni ha ridotto il consumo di questa classe di antibiotici e ha diminuito il tasso di *Staphylococcus aureus* resistente alla meticillina in un ospedale universitario [58].

23. Francia - L'utilizzo del supporto informatico per le prescrizioni di antibiotici ha ridotto il consumo di antibiotici in molti ospedali [59].

24. Germania - L'attuazione di un sistema informatizzato di supporto decisionale ha portato a una maggiore aderenza alle linee guida adattate a livello locale, a un numero maggiore di giorni senza antibiotici e alla riduzione della mortalità in un periodo di cinque anni all'interno di cinque unità di terapia intensiva [60].

25. Ungheria - Il consulto di specialisti di malattie infettive in un'unità di terapia intensiva chirurgica, insieme a una politica di prescrizione limitata, ha portato a un utilizzo inferiore di tutti gli antibiotici e a una marcata riduzione dell'uso di antibiotici ad ampio spettro [61].

26. Italia - Un programma quadriennale di controllo delle infezioni ha ridotto l'incidenza delle stesche e la colonizzazione causate da batteri resistenti ai carbapenemi in un ospedale universitario. Il programma comprendeva misure di *stewardship* antibiotica mirate all'uso di carbapenemi [62].

27. Paesi Bassi - L'attuazione di una rapida elaborazione delle analisi microbiologiche ha aumentato la percentuale di pazienti che ricevono un trattamento adeguato entro le prime 48 ore in un ospedale universitario [63].

28. Paesi Bassi - Gli audit dei casi per la rivalutazione dell'uso degli antibiotici dopo 48 ore hanno ridotto il consumo di antibiotici e la durata della degenza in un reparto di urologia di un ospedale accademico e hanno inoltre avuto un positivo ritorno diretto sugli investimenti [64,65].

29. Polonia - Lo sviluppo di linee guida per le prescrizioni di antibiotici e la pre-approvazione per l'autorizzazione per antibiotici limitati hanno ridotto il consumo totale di antibiotici in un reparto di pediatria generale [66].

30. Spagna - Dopo un solo anno, la formazione sulle linee guida, unita a periodici feedback, ha portato a un miglioramento del 26 % del tasso di trattamenti adeguati e a una riduzione del 42 % del consumo di antibiotici in un ospedale universitario terziario [67].

31. Svezia - L'audit e i riscontri bisettimanali in un reparto di medicina interna hanno portato a una riduzione assoluta del 27 % dell'uso di antibiotici, in particolare di quelli ad ampio spettro (cefalosporine e fluorochinoloni), nonché a cicli di trattamento antibiotico più brevi e a un passaggio più precoce alla terapia orale [68].

Bibliografia:

1. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2014. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) Stockholm: ECDC; 2015. Available from: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-europe-2014.pdf>.
2. Zasowski EJ, Claeys KC, Lagnf AM, Davis SL, Rybak MJ. Time is of the essence: the impact of delayed antibiotic therapy on patient outcomes in hospital-onset enterococcal bloodstream infections. *Clin Infect Dis*. 2016 May 15;62(10):1242-50.
3. Lemos EV, de la Hoz FP, Einaron TR, McGhan WF, Quevedo E, Castaneda C, et al. Carbapenem resistance and mortality in patients with *Acinetobacter baumannii* infection: systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2014 May;20(5):416-23.
4. Falagas ME, Tansarli GS, Karageorgopoulos DE, Vardakas KZ. Deaths attributable to carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* infections. *Emerg Infect Dis*. 2014 Jul;20(7):1170-5.
5. Martin-Loeches I, Torres A, Rinaudo M, Terraneo S, de Rosa F, Ramirez P, et al. Resistance patterns and outcomes in intensive care unit (ICU)-acquired pneumonia. Validation of European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) and the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) classification of multidrug resistant organisms. *J Infect*. 2015 Mar;70(3):213-22.
6. Marquet K, Liesenborgs A, Bergs J, Vleugels A, Claes N. Incidence and outcome of inappropriate in-hospital empiric antibiotics for severe infection: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2015;19:63.
7. de Kraker ME, Davey PG, Grundmann H, Burden study group. Mortality and hospital stay associated with resistant *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* bacteremia: estimating the burden of antibiotic resistance in Europe. *PLoS Med*. 2011 Oct;8(10):e1001104.
8. World Health Organization. Global action plan on antimicrobial resistance. Geneva: WHO; 2015. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/193736/1/9789241509763_eng.pdf?ua=1.
9. Poulikakos P, Falagas ME. Aminoglycoside therapy in infectious diseases. *Expert OpinPharmacother*. 2013 Aug;14(12):1585-97.
10. Morgan DJ, Diekema DJ, Sepkowitz K, Perencevich EN. Adverse outcomes associated with Contact Precautions: a review of the literature. *Am J Infect Control*. 2009 Mar;37(2):85-93.
11. Teillant A, Gandra S, Barter D, Morgan DJ, Laxminarayan R. Potential burden of antibiotic resistance on surgery and cancer chemotherapy antibiotic prophylaxis in the USA: a literature review and modelling study. *Lancet Infect Dis*. 2015 Dec;15(12):1429-37.
12. de Kraker ME, Wolkewitz M, Davey PG, Koller W, Berger J, Nagler J, et al. Burden of antimicrobial resistance in European hospitals: excess mortality and length of hospital stay associated with bloodstream infections due to *Escherichia coli* resistant to third-generation cephalosporins. *J Antimicrob Chemother*. 2011 Feb;66(2):398-407.
13. Nathwani D, Raman G, Sulham K, Gavaghan M, Menon V. Clinical and economic consequences of hospital-acquired resistant and multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections: a systematic review and meta-analysis. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2014;3(1):32.
14. Hoxha A, Karki T, Giambi C, Montano C, Sisto A, Bella A, et al. Attributable mortality of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infections in a prospective matched cohort study in Italy, 2012-2013. *J Hosp Infect*. 2016 Jan;92(1):61-6.
15. Bell BG, Schellevis F, Stobberingh E, Goossens H, Pringle M. A systematic review and meta-analysis of the effects of antibiotic consumption on antibiotic resistance. *BMC Infect Dis*. 2014;14:13.
16. Carlet J, Jarlier V, Harbarth S, Voss A, Goossens H, Pittet D, et al. Ready for a world without antibiotics? The pensieresanantibioticresistance call to action. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2012;1(1):11.
17. Agodi A, Auxilia F, Barchitta M, Brusafiero S, D'Errico MM, Montagna MT, et al. Antibiotic consumption and resistance: results of the SPIN-UTI project of the GISIO-SItI. *Epidemiol Prev*. 2015 Jul-Aug;39(4 Suppl 1):94-8.
18. Dryden M, Johnson AP, Ashiru-Oredope D, Sharland M. Using antibiotics responsibly: right drug, right time, right dose, right duration. *J Antimicrob Chemother*. 2011 Nov;66(11):2441-3.
19. Davey P, Brown E, Charani E, Fenelon L, Gould IM, Holmes A, et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 (4):CD003543.
20. Slimings C, Riley TV. Antibiotics and hospital-acquired *Clostridium difficile* infection: update of systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2014 Apr;69(4):881-91.
21. Brown KA, Khanafer N, Daneman N, Fisman DN. Meta-analysis of antibiotics and the risk of community-associated *Clostridium difficile* infection. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013 May;57(5):2326-32.
22. Feazel LM, Malhotra A, Perencevich EN, Kaboli P, Diekema DJ, Schweizer ML. Effect of antibiotic stewardship programmes on *Clostridium difficile* incidence: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2014 Jul;69(7):1748-54.
23. Asensio A, Di Bella S, Lo Vecchio A, Grau S, Hart WM, Isidoro B, et al. The impact of *Clostridium difficile* infection on resource use and costs in hospitals in Spain and Italy: a matched cohort study. *Int J Infect Dis*. 2015 Jul;36:31-8.
24. Wiegand PN, Nathwani D, Wilcox MH, Stephens J, Shelbaya A, Haider S. Clinical and economic burden of *Clostridium difficile* infection in Europe: a systematic review of healthcare-facility-acquired infection. *J Hosp Infect*. 2012 May;81(1):1-14.
25. Pulcini C, Williams F, Molinari N, Davey P, Nathwani D. Junior doctors' knowledge and perceptions of antibiotic resistance and prescribing: a survey in France and Scotland. *Clin Microbiol Infect*. 2011 Jan;17(1):80-7.
26. Rezal RS, Hassali MA, Alrasheedy AA, Saleem F, Yusuf FA, Godman B. Physicians' knowledge, perceptions and behaviour towards antibiotic prescribing: a systematic review of the literature. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2015 May;13(5):665-80.
27. Navarro-San Francisco C, Del Toro MD, Cobo J, De Gea-Garcia JH, Vano-Galvan S, Moreno-Ramos F, et al. Knowledge and perceptions of junior and senior Spanish resident doctors about antibiotic use and resistance: results of a multicenter survey. *EnfermInfecc Microbiol Clin*. 2013 Apr;31(4):199-204.
28. Lee CR, Cho IH, Jeong BC, Lee SH. Strategies to minimize antibiotic resistance. *Int J Environ Res Public Health*. 2013 Sep;10(9):4274-305.
29. Freire-Moran L, Aronsson B, Manz C, Gyssens IC, So AD, Monnet DL, et al. Critical shortage of new antibiotics in development against multidrug-resistant bacteria-Time to react is now. *Drug Resist Updat*. 2011 Apr;14(2):118-24.
30. Livermore DM, British Society for Antimicrobial Chemotherapy Working Party on The Urgent Need: Regenerating Antibacterial Drug D, Development. Discovery research: the scientific challenge of finding new antibiotics. *J Antimicrob Chemother*. 2011 Sep;66(9):1941-4.
31. European Centre for Disease Prevention and Control. Proposals for EU guidelines on the prudent use of antimicrobials in humans. Stockholm: ECDC; 2017. Available from: TO BE DEFINED.
32. The Federal Council. Strategy on antibiotic resistance Switzerland, 2015. Available from: https://www.bundespublikationen.admin.ch/cshop_mimes_bbl/2C/2C59E545D7371EE5A7B100F51A6EBB0E.pdf.
33. World Health Organization. The evolving threat of antimicrobial resistance: options for action 2012. Geneva: WHO; 2012. Available from: http://whqlibdoc.who.int/publications/2012/9789241503181_eng.pdf.
34. Friedman ND, Temkin E, Carmeli Y. The negative impact of antibiotic resistance. *ClinMicrobiolInfect*. 2016 May;22(5):416-22.
35. De Luca M, Dona D, Montagnani C, Lo Vecchio A, Romanengo M, Tagliabue C, et al. Antibiotic prescriptions and prophylaxis in Italian children. Is it time to change? Data from the ARPEC Project. *PLoS One*. 2016;11(5):e0154662.
36. Akhloufi H, Stretekerk RH, Melles DC, de Steenwinkel JE, Schurink CA, Verkooijen RP, et al. Point prevalence of appropriate antimicrobial therapy in a Dutch university hospital. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2015 Aug;34(8):1631-7.
37. European Centre for Disease Prevention and Control. Point prevalence survey of healthcare associated infections and antimicrobial use in

- European acute care hospitals Stockholm: ECDC; 2013. Available from: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/healthcare-associated-infections-antimicrobial-use-PPS.pdf>.
38. European Centre for Disease Prevention and Control. Report on point prevalence survey of antimicrobial prescribing in European hospitals, 2009 ESAC-3: hospital care subproject group. Available from: http://ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/ESAC-Net/publications/Documents/report_survey_antimicrobial_prescriptions_eu_hospitals_2009.pdf.
39. Guillemot D, Carbon C, Balkau B, Geslin P, Leccoeur H, Vauzelle-Kervroedan F, et al. Low dosage and long treatment duration of beta-lactam: risk factors for carriage of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *JAMA*. 1998 Feb 04;279(5):365-70.
40. Gorska A, Marasca G, Schröder W, Tacconelli E. Selection of antibiotic-resistant bacteria is a predictable, severe, adverse drug event of the most used antibiotics in hospitalized patients. 25th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID); 25 - 28 April 2015, Copenhagen, Denmark. Available from: https://www.escmid.org/escmid_publications/escmid_elibrary/?q=election+of+antibiotic-resistant+bacteria+is+a+predictable%2C+severe%2C+adverse+drug+event+of+the+most+used+antibiotics+in+hospitalized+patients&id=2173&L=0&tx_solr%5Bfilter%5D%5B0%5D=author%253AEvelina%2BTacconelli&x=0&y=0.
41. Jernberg C, Lofmark S, Edlund C, Jansson JK. Long-term impacts of antibiotic exposure on the human intestinal microbiota. *Microbiology*. 2010 Nov;156(Pt 11):3216-23.
42. Centers for Disease Control and Prevention. Core elements of hospital antibiotic stewardship programs 2016. Available from: <http://www.cdc.gov/getsmart/healthcare/implementation/core-elements.html>.
43. Kaki R, Elligsen M, Walker S, Simor A, Palmay L, Daneman N. Impact of antimicrobial stewardship in critical care: a systematic review. *J Antimicrob Chemother*. 2011 Jun;66(6):1223-30.
44. Wagner B, Filice GA, Drekonja D, Greer N, MacDonald R, Rutks I, et al. Antimicrobial stewardship programs in inpatient hospital settings: a systematic review. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2014 Oct;35(10):1209-28.
45. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE, Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP, et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis*. 2007 Jan 15;44(2):159-77.
46. Karanika S, Paudel S, Grigoras C, Kalbasi A, Mylonakis E. Systematic review and meta-analysis of clinical and economic outcomes from the implementation of hospital-based antimicrobial stewardship programs. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016 Aug 60(8):4840-52.
47. Howard P, Pulcini C, Levy Hara G, West RM, Gould IM, Harbarth S, et al. An international cross-sectional survey of antimicrobial stewardship programmes in hospitals. *J Antimicrob Chemother*. 2015 Apr;70(4):1245-55.
48. Talpaert MJ, Gopal Rao G, Cooper BS, Wade P. Impact of guidelines and enhanced antibiotic stewardship on reducing broad-spectrum antibiotic usage and its effect on incidence of *Clostridium difficile* infection. *J Antimicrob Chemother*. 2011 Sep;66(9):2168-74.
49. Oppenheimer M, Rezwan N. CQUIN audit for prescription of antibiotics for urinary tract infections in an acute medical assessment unit. *BMJ Qual Improv Rep*. 2015;4(1).
50. Roque F, Herdeiro MT, Soares S, Teixeira Rodrigues A, Breitenfeld L, Figueiras A. Educational interventions to improve prescription and dispensing of antibiotics: a systematic review. *BMC Public Health*. 2014;14:1276.
51. van den Bosch CM, Geerlings SE, Natsch S, Prins JM, Hulscher ME. Quality indicators to measure appropriate antibiotic use in hospitalized adults. *Clin Infect Dis*. 2015 Jan 15;60(2):281-91.
52. Lee CR, Lee JH, Kang LW, Jeong BC, Lee SH. Educational effectiveness, target, and content for prudent antibiotic use. *Biomed Res Int*. 2015;2015:214021.
53. Pulcini C, Gyssens IC. How to educate prescribers in antimicrobial stewardship practices. *Virulence*. 2013 Feb 15;4(2):192-202.
54. Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, MacDougall C, Schuetz AN, Septimus EJ, et 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 May 15;62(10):e51-77.
55. Septimus EJ, Owens RC, Jr. Need and potential of antimicrobial stewardship in community hospitals. *Clin Infect Dis*. 2011 Aug;53 Suppl 1:S8-S14.
56. de With K, Allerberger F, Amann S, Apfalter P, Brodt HR, Eckmanns T, et al. Strategies to enhance rational use of antibiotics in hospital: a guideline by the German Society for Infectious Diseases. *Infection*. 2016 Jun;44(3):395-439.
57. Schuts EC, Hulscher ME, Mouton JW, Verduin CM, Stuart JW, Overdiek HW, et al. Current evidence on hospital antimicrobial stewardship objectives: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2016 Mar 2.
58. Charbonneau P, Parienti JJ, Thibon P, Ramakers M, Daubin C, du Cheyron D, et al. Fluoroquinolone use and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolation rates in hospitalized patients: a quasi experimental study. *Clin Infect Dis*. 2006 Mar 15;42(6):778-84.
59. Amadeo B, Dumartin C, Parneix P, Fourrier-Reglat A, Rogues AM. Relationship between antibiotic consumption and antibiotic policy: an adjusted analysis in the French healthcare system. *J Antimicrob Chemother*. 2011 Feb;66(2):434-42.
60. Nachtigall I, Tafelski S, Deja M, Halle E, Grebe MC, Tamarkin A, et al. Long-term effect of computer-assisted decision support for antibiotic treatment in critically ill patients: a prospective 'before/after' cohort study. *BMJ Open*. 2014;4(12):e005370.
61. Peto Z, Benko R, Matuz M, Csullog E, Molnar A, Hajdu E. Results of a local antibiotic management program on antibiotic use in a tertiary intensive care unit in Hungary. *Infection*. 2008 Dec;36(6):560-4.
62. Viale P, Tumietto F, Giannella M, Bartoletti M, Tedeschi S, Ambretti S, et al. Impact of a hospital-wide multifaceted programme for reducing carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* infections in a large teaching hospital in northern Italy. *Clin Microbiol Infect*. 2015 Mar;21(3):242-7.
63. Bruins M, Oord H, Bloembergen P, Wolfhagen M, Casparie A, Degener J, et al. Lack of effect of shorter turnaround time of microbiological procedures on clinical outcomes: a randomised controlled trial among hospitalised patients in the Netherlands. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2005 May;24(5):305-13.
64. Dik JW, Hendrix R, Lo-Ten-Foe JR, Wilting KR, Panday PN, van Gemert-Pijnen LE, et al. Automatic day-2 intervention by a multidisciplinary antimicrobial stewardship-team leads to multiple positive effects. *Front Microbiol*. 2015;6:546.
65. Dik JW, Hendrix R, Friedrich AW, Luttjeboer J, Panday PN, Wilting KR, et al. Cost-minimization model of a multidisciplinary antibiotic stewardship team based on a successful implementation on a urology ward of an academic hospital. *PLoS One*. 2015;10(5):e0126106.
66. Nitsch-Osuch A, Kuchar E, Zycinska K, Gyrczuk E, Miskiewicz K, Korzeniewski K. Implementation of hospital's antibiotic policy decreases antimicrobial use in the general pediatric ward. *AdvExpMedBiol*. 2015;857:67-74.
67. Cisneros JM, Neth O, Gil-Navarro MV, Lepe JA, Jimenez-Parrilla F, Cordero E, et al. Global impact of an educational antimicrobial stewardship programme on prescribing practice in a tertiary hospital centre. *Clin Microbiol Infect*. 2014 Jan;20(1):82-8.
68. Nilholm H, Holmstrand L, Ahl J, Mansson F, Odenholt I, Tham J, et al. An audit-Bbsed, infectious disease specialist-guided antimicrobial stewardship program profoundly reduced antibiotic use without negatively affecting patient outcomes. *Open Forum Infect Dis*. 2015 Apr;2(2):ofv042.
69. Public Health England. Antibiotic Guardian. Available from: <http://antibioticguardian.com/>.
70. Public Health England. Start smart then focus 2011 [updated 2015]. Available from: <https://www.gov.uk/government/publications/antimicrobial-stewardship-start-smart-then-focus>.
71. The National Institute for Health and Care Excellence. Antimicrobial stewardship: systems and processes for effective antimicrobial medicine use. NICE guidelines [NG15] August 2015. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng15>.
72. Bretonniere C, Leone M, Milesi C, Allaouchiche B, Armand-Lefevre L, Baldesi O, et al. Strategies to reduce curative antibiotic therapy in intensive care units (adult and paediatric). *Intensive Care Med*. 2015 Jul;41(7):1181-96.
73. European Centre for Disease Prevention and Control. Systematic review and evidence-based guidance on perioperative antibiotic prophylaxis. Stockholm: ECDC; 2013. Available from: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Perioperative%20antibiotic%20prophylaxis%20-%20June%202013.pdf>.
74. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med*. 2013 Feb;39(2):165-228.

75. Meeker D, Linder JA, Fox CR, Friedberg MW, Persell SD, Goldstein NJ, et al. Effect of behavioral interventions on inappropriate antibiotic prescribing among primary care practices: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2016 Feb 09;315(6):562-70.
76. Wickens HJ, Farrell S, Ashiru-Oredope DA, Jacklin A, Holmes A, Antimicrobial Stewardship Group of Department of Health Advisory Committee on Antimicrobial Resistance Health Care Associated Infections. The increasing role of pharmacists in antimicrobial stewardship in English hospitals. *J Antimicrob Chemother*. 2013 Nov;68(11):2675-81.
77. May L, Cosgrove S, L'Archeveque M, Talan DA, Payne P, Jordan J, et al. A call to action for antimicrobial stewardship in the emergency department: approaches and strategies. *Ann Emerg Med*. 2013 Jul;62(1):69-77 e2.
78. Westphal JF, Jehl F, Javelot H, Nonnenmacher C. Enhanced physician adherence to antibiotic use guidelines through increased availability of guidelines at the time of drug ordering in hospital setting. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2011 Feb;20(2):162-8.
79. Agarwal R, Schwartz DN. Procalcitonin to guide duration of antimicrobial therapy in intensive care units: a systematic review. *Clin Infect Dis*. 2011 Aug;53(4):379-87.
80. Schuetz P, Muller B, Christ-Crain M, Stolz D, Tamm M, Bouadma L, et al. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. *Evid Based Child Health*. 2013 Jul;8(4):1297-371.
81. Yong MK, Buising KL, Cheng AC, Thursky KA. Improved susceptibility of Gram-negative bacteria in an intensive care unit following implementation of a computerized antibiotic decision support system. *J Antimicrob Chemother*. 2010 May;65(5):1062-9.
82. World Health Organization. Guidelines on core components of infection prevention and control programmes at the national and acute health care facility level. Geneva: WHO; 2016. Available from: <http://www.who.int/gpsc/ipc-components-guidelines/en/>.
83. Pulcini C, Botelho-Nevers E, Dyar OJ, Harbarth S. The impact of infectious disease specialists on antibiotic prescribing in hospitals. *Clin Microbiol Infect*. 2014 Oct;20(10):963-72.
84. Cook E, Marchaim D, Kaye KS. Building a successful infection prevention program: key components, processes, and economics. *Infect Dis Clin North Am*. 2011 Mar;25(1):1-19.
85. European Centre for Disease Prevention and Control. Core competencies for infection control and hospital hygiene professionals in the European Union. Stockholm: ECDC; 2013. Available from: <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/publications/infection-control-core-competencies.pdf>.
86. Tacconelli E, Cataldo MA, Dancer SJ, De Angelis G, Falcone M, Frank U, et al. ESCMID guidelines for the management of the infection control measures to reduce transmission of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in hospitalized patients. *Clin Microbiol Infect*. 2014 Jan;20 Suppl 1:1-55.
87. Wilson AP, Livermore DM, Otter JA, Warren RE, Jenks P, Enoch DA, et al. Prevention and control of multi-drug-resistant Gram-negative bacteria: recommendations from a Joint Working Party. *J Hosp Infect*. 2016 Jan;92 Suppl 1:S1-44.
88. Spyridopoulou K PM, Sypsa V, Goukos D, Miriagou V, Markogiannakis A, Karapanou A, Flevari P, Gainaru G, Koutsis K, Meletis J, Daikos G.L. Successful control of carbapenemase-producing producing *Klebsiella pneumoniae* (CP-Kp) transmission in a haematology unit: The pivotal role of active surveillance. 25th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; Copenhagen, Denmark, 25-28 April 2015. e-poster EP0432015.
89. Ducloux G, Fabry J, Nicolle L, World Health Organization. Department of Communicable Disease S, Response. Prevention of hospital-acquired infections : a practical guide. Geneva: WHO; 2002. Available from: <http://www.who.int/csr/resources/publications/whocdscsreph200212.pdf>.
90. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med*. 2013 Feb;41(2):580-637.
91. Pugh R, Grant C, Cooke RP, Dempsey G. Short-course versus prolonged-course antibiotic therapy for hospital-acquired pneumonia in critically ill adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 (8):CD007577.
92. Shraytey ZM, Rahal MK, Malaeb DN. Practice of switch from intravenous to oral antibiotics. *Springerplus*. 2014;3:717.
93. Vouloumanou EK, Rafailidis PI, Kazantzi MS, Athanasiou S, Falagas ME. Early switch to oral versus intravenous antimicrobial treatment for hospitalized patients with acute pyelonephritis: a systematic review of randomized controlled trials. *Curr Med Res Opin*. 2008 Dec;24(12):3423-34.
94. Gilchrist M, Wade P, Ashiru-Oredope D, Howard P, Sneddon J, Whitney L, et al. Antimicrobial stewardship from policy to practice: experiences from UK antimicrobial pharmacists. *Infectious diseases and therapy*. 2015 Sep;4(Suppl 1):51-64.
95. Ashiru-Oredope D, Budd EL, Bhattacharya A, Din N, McNulty CA, Micallef C, et al. Implementation of antimicrobial stewardship interventions recommended by national toolkits in primary and secondary healthcare sectors in England: TARGET and Start Smart Then Focus. *J Antimicrob Chemother*. 2016 May;71(5):1408-14.
96. Edwards R, Drumright L, Kiernan M, Holmes A. Covering more territory to fight resistance: considering nurses' role in antimicrobial stewardship. *J Infect Prev*. 2011 Jan;12(1):6-10.
97. Gillespie E, Rodrigues A, Wright L, Williams N, Stuart RL. Improving antibiotic stewardship by involving nurses. *Am J Infect Control*. 2013 Apr;41(4):365-7.
98. Avdic E, Carroll KC. The role of the microbiology laboratory in antimicrobial stewardship programs. *Infect Dis Clin North Am*. 2014 Jun;28(2):215-35.
99. Baron EJ, Miller JM, Weinstein MP, Richter SS, Gilligan PH, Thomson RB, Jr., et al. Executive summary: a guide to utilization of the microbiology laboratory for diagnosis of infectious diseases: 2013 recommendations by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society for Microbiology (ASM)(a). *Clin Infect Dis*. 2013 Aug;57(4):485-8.
100. Buehler SS, Madison B, Snyder SR, Derzon JH, Cornish NE, Saubolle MA, et al. Effectiveness of practices to increase timeliness of providing targeted therapy for inpatients with bloodstream infections: a laboratory medicine best practices systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Rev*. 2016 Jan;29(1):59-103.
101. Bailey C, Tully M, Cooke J. Perspectives of clinical microbiologists on antimicrobial stewardship programmes within NHS trusts in England. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2015;4:47.
102. Shallcross LJ, Freemantle N, Nisar S, Ray D. A cross-sectional study of blood cultures and antibiotic use in patients admitted from the Emergency Department: missed opportunities for antimicrobial stewardship. *BMC Infect Dis*. 2016;16(1):166.
103. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG, et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis*. 2011 Mar 01;52(5):e103-20.
104. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, Dellinger EP, Goldstein EJ, Gorbach SL, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2014 Jul 15;59(2):e10-52.
105. Garnacho-Montero J, Dimopoulos G, Poulakou G, Akova M, Cisneros JM, De Waele J, et al. Task force on management and prevention of *Acinetobacter baumannii* infections in the ICU. *Intensive Care Med*. 2015 Dec;41(12):2057-75.
106. Tabah A, Cotta MO, Garnacho-Montero J, Schouten J, Roberts JA, Lipman J, et al. A systematic review of the definitions, determinants, and clinical outcomes of antimicrobial de-escalation in the intensive care unit. *Clin Infect Dis*. 2016 Apr 15;62(8):1009-17.
107. Ista E, van der Hoven B, Kornelisse RF, van der Starre C, Vos MC, Boersma E, et al. Effectiveness of insertion and maintenance bundles to prevent central-line-associated bloodstream infections in critically ill patients of all ages: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2016 Jun;16(6):724-34.
108. Rello J, Afonso E, Lisboa T, Ricart M, Balsera B, Rovira A, et al. A care bundle approach for prevention of ventilator-associated pneumonia. *Clin Microbiol Infect*. 2013 Apr;19(4):363-9.
109. Dyar OJ, Pagani L, Pulcini C. Strategies and challenges of antimicrobial stewardship in long-term care facilities. *Clin Microbiol Infect*. 2015 Jan;21(1):10-9.
110. Fleming A, Browne J, Byrne S. The effect of interventions to reduce potentially inappropriate antibiotic prescribing in long-term care

facilities: a systematic review of randomised controlled trials. *Drugs Aging*. 2013 Jun;30(6):401-8.
111. Center for Disease Control and Prevention. The core elements of antibiotic stewardship for nursing homes. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC. 2015. Available from: <http://www.cdc.gov/longtermcare/index.html>.