DOCUMENTO DI CONSENSO

SIAARTI

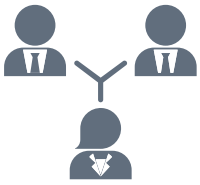
PRO VITA CONTRA DOLOREM SEMPER

APPLICAZIONE CLINICA E RAZIONALE DELL'ANTIMICROBIAL STEWARDSHIP IN TERAPIA INTENSIVA

Versione 01 del 3 maggio 2023

SIAARTI
Via del Viminale 43 - 00184 - Roma
ricerca@siaarti.it | 06-4452816

PANEL



AUTORI

Esperti
Massimo Antonelli, Andrea Cortegiani, Marco Falcone, Antonino Giarratano, Massimo Girardis, Federico Pea, Stefania Stefani, Bruno Viaggi, Pierluigi Viale

Massimo Antonelli, Dipartimento di Scienze dell'emergenza, anestesiologiche e della rianimazione. UOC di Anestesia, Rianimazione, Terapia Intensiva e Tossicologia Clinica, Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Andrea Cortegiani, Dipartimento di Discipline Chirurgiche Oncologiche e Stomatologiche, Università degli Studi di Palermo. UOC Anestesia Rianimazione con Terapia Intensiva Polivalente, AOU Policlinico 'Paolo Giaccone, Palermo

Marco Falcone, Dipartimento di Medicina Clinica e sperimentale, Università di Pisa

Antonino Giarratano, Dipartimento di Emergenza Urgenza, AOU Policlinico Paolo Giaccone, Palermo

Massimo Girardis, Dipartimento Chirurgico, Medico, Odontoiatrico e di Scienze Morfologiche, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia

Federico Pea, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Alma Mater Studiorum, Università di Bologna

Stefania Stefani, Dipartimento di Scienze Biomediche e biotecnologiche, Università degli Studi di Catania

Bruno Viaggi, Dipartimento di Anestesia SOD Neuroanestesia e Rianimazione CTO AOU Careggi, Università di Pisa

Pierluigi Viale, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Alma Mater Studiorum, Università di Bologna. UO Malattie Infettive IRCSS Policlinico di S. Orsola, Bologna

INDICE

04 Introduzione

05 Razionale

08 Metodologia

10 Statement e razionali

15 Conclusioni

16 Lista di abbreviazioni

17 Bibliografia

INTRODUZIONE

La resistenza antimicrobica rappresenta una importante criticità per la gestione del paziente ricoverato in ICU, dal momento che le infezioni a carico di batteri multiresistenti possono dar luogo allo sviluppo di complicanze infettive, le quali rappresentano una delle maggiori cause di morbilità, mortalità e di aumento dei costi sanitari a livello mondiale. È altrettanto noto che la resistenza antimicrobica possa emergere in seguito ad una terapia antimicrobica inappropriata, di durata eccessiva o basata sull'utilizzo di antibiotici ad ampio spettro.

Lo scopo di questo documento è quello di illustrare l'opinione di un panel multidisciplinare di esperti, che attraverso una modified nominal group discussion, ha prodotto degli statement, utili per ottimizzare la terapia e ottenere i migliori risultati clinici, mediante l'implementazione di programmi di antimicrobial stewardship (ASPs), nel peculiare setting della terapia intensiva.

Dagli statement enunciati emerge con particolare incisività l'importanza di alcuni aspetti, quali l'interpretazione dei principi di antimicrobial stewardhsip nel paziente critico, la quasi-targeted therapy, l'utilizzo di metodiche di diagnostica rapida, la personalizzazione della durata delle terapie antimicrobiche, l'ottenimento di dati di sorveglianza microbiologica, l'uso di target PK/PD, l'utilizzo di indicatori specifici dei programmi di antimicrobial stewardship.

L'applicazione di programmi di antimicrobial stewardship in ICU migliora la qualità della gestione della terapia antimicrobica.

1. RAZIONALE

Gli antimicrobici vengono utilizzati nelle unità di terapia intensiva (ICU) su scala mondiale [1]. È stato stimato che più del 70% dei pazienti in condizioni critiche riceve antibiotici durante la degenza [2] e che il consumo degli antimicrobici nelle ICU è di ben 10 volte superiore rispetto a quello che si verifica in altri reparti [3]. Questo dato è in linea con l'elevata incidenza di infezioni in tale contesto, dove la suscettibilità al rischio infettivo è 5-10 volte maggiore rispetto al case mix ospedaliero e di comunità [4]. Un uso eccessivo di antimicrobici in ICU contribuisce all'insorgenza e alla circolazione delle multiresistenze [5,6]. Questo fenomeno è, altresì, correlato all'adozione ruotinaria di terapie empiriche, basate sull'utilizzo di antibiotici ad ampio spettro [7]. Tale evenienza è comune in ambito critico, dove è richiesto un intervento rapido, spesso effettuato in assenza di informazioni microbiologiche definitive, in termini di specie isolate e chemiosensibilità fenotipica o genotipica [2]. Le infezioni sostenute da batteri multiresistenti (MDRO) aumentano la gravità delle complicanze infettive, incidendo negativamente su morbilità, mortalità e costi assistenziali [8,9].
La maggiore incidenza di infezioni e di resistenza antimicrobica in ICU dipende dalla inevitabile presenza di numerosi variabili associate al rischio infettivo, tra le quali spiccano l'utilizzo di device invasivi, l'età avanzata dei pazienti, la frequente presenza di una condizione di immunosoppressione, il prolungato periodo di ospedalizzazione e/o di ventilazione meccanica e la somministrazione di terapie antibiotiche, spesso protratte nel tempo e basate sull'utilizzo di farmaci ad ampio spettro[10].

I dati di letteratura sostengono che le infezioni da parte di MDRO, sempre più diffuse sia in ambito comunitario che ospedaliero [11,15], rappresentino la causa più comune, alla base di una terapia antibiotica inappropriata. A tal proposito, più studi affermano che fino al 60% delle prescrizioni mediche effettuate nelle ICU sia inadeguata [12, 16, 17] e che questo aspetto sia associato ad outcome sfavorevoli [18,21]. In particolare, viene evidenziato un aumento della mortalità dei pazienti [22,26]. Tuttavia, il concetto di terapia inappropriata dovrebbe estendersi oltre l'ambito della chiemiosensibilità, e dovrebbe includere le condizioni fisiopatologiche del paziente e le caratteristiche farmacocinetico/dinamiche degli antimicrobici. In tal senso, anche posologie errate e/o modalità di somministrazione non coerenti con le proprietà dei diversi composti potrebbero avere un ruolo significativo [28].

Infatti, nei pazienti critici, le caratteristiche cliniche e alterazioni fisiopatologiche (es. aumento della permeabilità vascolare nello schock settico, danno renale acuto, disfunzione epatica) individuali possono incidere in modo marcato sui livelli di esposizione ai farmaci, determinando una significativa variabilità dell'efficacia in vivo. In altri termini, la scelta di una molecola e/o di una posologia non idonea va tenuta in seria considerazione tra le variabili associate al fallimento terapeutico da un lato ed al rischio di tossicità dall'altro [29].

Anche il tempismo con cui si giunge ad intraprendere una terapia antibiotica appropriata si è rivelato fondamentale: più studi, infatti, hanno dimostrato l'esistenza di una correlazione tra ritardo terapeutico ed un aumento della mortalità nei pazienti critici [30,32] . Uno studio osservazionale ha sottolineato che il timing di inizio di una terapia antibiotica appropriata è un elemento cruciale nella corretta gestione dei pazienti con infezione da germi multiresistenti. Ad esempio, in pazienti ricoverati in ICU, con batteriemia da Klebsiella pneumoniae carbapenemase (KPC) producing, un ritardo nella somministrazione della terapia antibiotica, attiva nei confronti di tale organismo, si associa ad una più elevata mortalità [33] .

Pertanto, è necessario, soprattutto in ICU, implementare delle strategie che consentano di identificare precocemente i pazienti a più elevato rischio di infezione da germi multiresistenti, al fine di ottimizzare la scelta di una terapia antibiotica empirica, decisa in base ai fattori di rischio del paziente e allo stato di colonizzazione rettale [34] .

Per le motivazioni sopraesposte, nel contesto critico si ravvede la necessità di strutturare programmi di Antimicrobial Stewardship (ASP), che si propongano di
1) ottimizzare l'uso di antimicrobici [35,36] , privilegiando l'utilizzo di terapie rivolte ad una eliminazione maggiormente selettiva del microrganismo responsabile dell'infezione 2) adeguare le posologie e le modalità di somministrazione e 3) contenere i tempi di trattamento [18] .
Questo approccio integrato e multidisciplinare promuove l'adozione di una terapia appropriata (anche in termini di dose, durata e via di somministrazione del farmaco), al fine di ridurre al minimo il rischio di sviluppare resistenza antimicrobica [37]. Esso consente di eradicare l'infezione, riducendo al minimo i danni collaterali e l'emergere della resistenza [38]. Nel complesso, la sua implementazione nel contesto di ICU migliora la gestione dell'elevato consumo di antibiotici e gli esiti ottenibili, riducendo conseguentemente i costi della terapia [39,41].

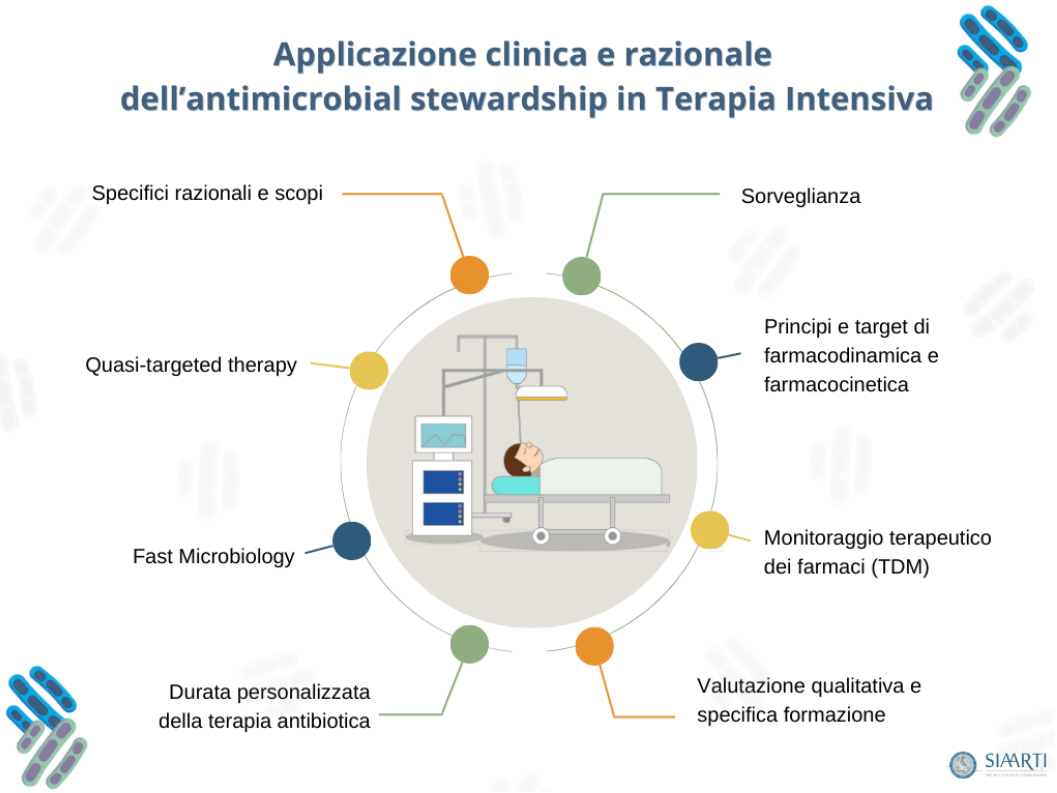
Tuttavia, per rendere davvero efficace l'applicazione di ASPs, è necessario che questi programmi vengano attuati non solo in ICU ma anche nei reparti ospedalieri, dai quali provengono più del 60% dei pazienti ricoverati in terapia intensiva.

Complessivamente, un'appropriata gestione antimicrobica prevede:
1) la rapida identificazione del patogeno e delle sue caratteristiche di sensibilità agli antibiotici, evitando un utilizzo inutile di antibiotici ad ampio spettro
2) il trattamento dell'infezione, scegliendo una terapia ottimizzata in base alle caratteristiche farmacocinetiche/farmacodinamiche, al comportamento del farmaco nello specifico sito di infezione e alle caratteristiche fisiopatologiche del paziente [38]
3) il perseguimento di una rapida azione terapeutica e l'utilizzo di parametri oggettivi di risposta clinica e bioumorale, finalizzati ad evitare tempi di terapia prolungati.

Nel contesto degli ASPs, tutti gli elementi esposti di seguito devono essere tenuti in considerazione[42]:
- Impegno da parte della leadership ospedaliera nel fornire risorse umane, finanziarie e informatiche;
- Individuazione delle figure responsabili della gestione del programma e dei risultati;
- Nomina di un farmacista di riferimento, al fine di implementare l'utilizzo degli antibiotici;
- Implementazione degli interventi (come audit prospettico, feedback o preautorizzazione)
- Monitoraggio della prescrizione di antibiotici e dell'impatto degli interventi effettuati;
- Comunicazione efficace con le figure di riferimento, in relazione ad informazioni relative all'uso degli antibiotici e al fenomeno di resistenza;
- Percorsi educativi di prescrittori, farmacisti, infermieri e pazienti, che forniscono informazioni sulle reazioni avverse agli antibiotici, la resistenza e la tipologia di prescrizione ottimale.

Scopo di questo documento di consenso è quello di discutere principi di ASP in terapia intensiva e di produrre degli statement che possano agevolarne l'applicazione clinica e ottimizzarne l'efficacia in tale contesto. (*Figura 1*)

Figura 1
La figura mostra le principali componenti e temi relativi all'applicazione clinica dei principi di stewardship antimicrobica nell'unità di terapia intensiva.



2. METODOLOGIA

Il progetto è stato promosso dalla Società Italiana di Anestesia Rianimazione e Terapia Intensiva (SIAARTI), con la partecipazione di un gruppo multidisciplinare di esperti, anestesisti rianimatori, infettivologi, farmacologi clinici e microbiologi clinici, con comprovata esperienza sulle tematiche inerenti alle infezioni del paziente critico, il fenomeno dell'antibiotico resistenza, e ASP. La metodologia del progetto è stata sviluppata e guidata da un clinico con esperienza in metodologia (AC). Nello specifico, la metodologia applicata (modified nominal group discussion-mNGT) ha permesso di generare e guidare una discussione tra un numero limitato di persone su un argomento e di ottenere il consenso circa alcuni item (i.e. argomenti prioritari di discussione sull'argomento), prodotti dai partecipanti al panel, in un tempo relativamente breve [43] . Il metodologo del panel (AC) ha svolto anche il ruolo di facilitatore dell'mNGT. Gli step del progetto hanno compreso:

- Fase di Scoping workshop (i.e. Round-robin; recording of ideas), durante la quale il panel ha discusso e stabilito gli item del documento, su base prioritaria in termini di rilevanza clinica. Gli item selezionati sono stati i seguenti:
  1) Significato dell'antimicrobial stewardship in ambito intensivistico
  2) Quasi-targeted treatment e diagnostica rapida
  3) Riduzione della durata della terapia antimicrobica
  4) Modalità di utilizzo dei dati di prevalenza nelle sorveglianze regionali/nazionali/europee
  5) Lettura dell'antibiogramma e referto
  6) Target PK/PD degli antibiotici, obiettivi terapeutici e ruolo dell'interpretazione della Therapeutic Drug Monitoring (TDM) da parte di esperti, in modo da ottimizzare la terapia antibiotica nel paziente critico
  7) Formazione e monitoraggio
- Group discussion (Round-robin), durante la quale gli esperti hanno espresso le proprie opinioni circa gli item, sotto forma di statement, e discusso collegialmente con tutti gli altri esperti al fine di 1) chiarire il significato; 2) discutere il razionale; 3) commentare in maniera multidisciplinare ed eventualmente modificare gli statement, in modo da raggiungere una forma condivisa. Tale fase si è svolta in presenza al congresso iCARE 2022 (Milano), in singola seduta, in data 28 Ottobre 2022
- Stesura e condivisione della bozza del documento
- Approvazione della forma finale

3. STATEMENT E RAZIONALI

1. L'ANTIMICROBIAL STEWARDSHIP MIGLIORA LA GESTIONE DELLA TERAPIA ANTINFETTIVA DI PAZIENTI CRITICI IN TERAPIA INTENSIVA

Gli interventi di antimicrobial stewardship dovrebbero essere disegnati e condotti in relazione all'ambito clinico ove si voglia intervenire. Lo stesso intervento, infatti, ha una valenza diversa a seconda dei contesti considerati. Pertanto, anche i criteri di valutazione adottati per definire la qualità e l'efficacia dell'intervento all'interno di una struttura di terapia intensiva sono diversi rispetto a quelli presi in considerazione in setting di pazienti differenti, soprattutto se con un minore livello di criticità.

Inoltre, in ambito intensivistico è importante considerare che la spesa farmaceutica è inevitabilmente più elevata, rispetto a quella sostenuta in altri contesti: per tale motivazione la qualità di un intervento di antimicrobial stewardship non può essere valutata nell'ottica di ottenere un risparmio economico, soprattutto nell'ambito di Unità che raccolgono pazienti particolarmente gravi o complessi. L'applicazione dell'antimicrobial stewardship in terapia intensiva deve invece proporsi in primis di migliorare la qualità della gestione della terapia antiinfettiva, in termini di appropriatezza diagnostica, selezione dei criteri di rischio, correttezza dell'indagine microbiologica e scelta coerente della terapia (in base a criteri epidemiologici, microbiologici e farmacocinetico/dinamici). Il perseguimento di tale obiettivo contribuisce certamente al miglioramento degli outcome dei pazienti critici e genera una minore pressione selettiva sulle popolazioni microbiche. Va precisato che, nella prospettiva di garantire un corretto utilizzo della terapia, un intervento di antimicrobial stewardship è associato ad un uso ragionato degli antibiotici e non si deve tradurre necessariamente in una riduzione del dosaggio di farmaci o essere strettamente vincolato alle indicazioni espresse dalle diverse linee guida presenti [44]. L'undertreatment nel setting di pazienti critici è un errore concettuale grave, come lo è un over-treatment [45] .

2. LA QUASI-TARGETED THERAPY, BASATA SU UNA RAPIDA DIAGNOSI, EFFETTUATA MEDIANTE L'UTILIZZO DI TECNICHE DI DIAGNOSTICA MICROBIOLOGICA RAPIDA, RAPPRESENTA LA PRINCIPALE OPZIONE DI TRATTAMENTO ANTIMICROBICO PATHOGEN-ORIENTED

La quasi-targeted therapy rappresenta una opportunità irrinunciabile per il trattamento antimicrobico del paziente in ICU. Essa prevede una significativa implementazione della rapidità della diagnosi eziologica mediante l'utilizzo di tecniche innovative, quali la microbiologia molecolare con approccio sindromico e l'antibiogramma fenotipico rapido. Questi strumenti devono essere affidabili, riproducibili e sono finalizzati alla riduzione delle tempistiche tra il momento in cui il campione viene consegnato e l'identificazione dell'agente eziologico (TAT), ma la loro interpretazione deve sempre basarsi sul confronto multidisciplinare e sul corretto inquadramento cinico-epidemiologico. Un recente lavoro di consenso, prodotto da diverse società scientifiche, raccoglie una serie di raccomandazioni, comprendenti il concetto di importanza della diagnostica rapida nell'identificazione e determinazione dell'antibiotico-sensibilità [46]. Questa metodica consente anche di ridurre la durata della terapia antimicrobica empirica [46,47]. L'integrazione di un approccio molecolare e un approccio fenotipico è rilevante, considerando che vi è stato un cambiamento dell'epidemiologia attuale relativamente agli Enterobacterales resistenti ai carbapenemi. Tali organismi, infatti, possono produrre diversi tipi di carbapenemasi, incluse KPC e New Delhi
metallo-beta-lattamasi (NDM), le quali possono determinare delle variazioni sulla terapia antibiotica efficace, dal momento che i nuovi antibiotici (ceftazidime/avibactam, meropenem/vaborbactam e imipenem/relebactam) sono attivi nei confronti di KPC ma non di NDM [48] . Pertanto, la conoscenza preliminare dello stato di colonizzazione rettale da parte di microorganismi portatori di determinanti
genici connessi alla potenziale produzione di carbapenemasi può influenzare e guidare, soprattutto in caso di sepsi o shock settico, la scelta della terapia antibiotica precoce.
L'accezione "diagnostica microbiologica rapida" identifica una procedura di durata temporalmente limitata, riassumibile nell'individuazione del patogeno, all'interno di un intervallo di circa 4 ore ed eventualmente l'esecuzione di un antibiogramma entro 8 ore.

Per il clinico è rilevante poter condividere con il laboratorio di microbiologia clinica alcuni algoritmi diagnostici che riducano le tempistiche di esecuzione di un esame, considerando che una coerente organizzazione logistica è alla base di una corretta interpretazione multidisciplinare, in ottica di AST.

Infatti, spesso, sono proprio gli aspetti gestionali e la fase preanalitica a rappresentare una criticità importante, diminuendo considerevolmente l'efficacia dell'analisi, se quest'ultima non viene espletata in tempi consoni.
La fase pre-analitica è una fase cruciale, spesso caratterizzata da tempi troppo lunghi per il trasporto dei campioni al laboratorio o da una gestione inappropriata dei campioni.
Questi problemi diminuiscono la qualità e l'efficacia dell'analisi.

Inoltre, dati recenti dimostrano [49,50] l'importanza di una collaborazione tra diverse figure professionali (team multidisciplinare) che si occupano di interpretare i dati, riducendo così la mortalità dei pazienti [49] .

3. UNA TERAPIA BREVE RIDUCE LA POSSIBILITÀ DI INFEZIONI DA PARTE DI BATTERI MULTIRESISTENTI

Il microbioma intestinale ha una elevata resistenza intrinseca alla colonizzazione da germi patogeni e/o multiresistenti. Al contrario, in condizioni di disbiosi, che si verifica in corso di esposizione ad antibiotici, il microbiota è molto più predisposto alla colonizzazione batterica, condizione che aumenta il rischio di infezione, di malattia e di spillover di germi patogeni [51] .
Poiché la biodiversità del microbiota viene ripristinata rapidamente nel momento in cui si sospende la pressione farmacologica, ne consegue che una riduzione dei tempi di trattamento, apporta un evidente ruolo favorevole, sia sul sistema ospedaliero, sia sul singolo paziente.
Molti dati di letteratura, relativi a studi condotti in diversi setting assistenziali (incluse le ICU) e inerenti differenti siti di infezione, dimostrano che la durata di una terapia antibiotica può essere significativamente ridotta senza il rischio di portare ad un peggioramento degli outcome ottenibili [52,55] .
È evidente che tale concetto non può basarsi su un modello standardizzato, ma la sua applicabilità dipende dall'evoluzione clinica della malattia, dall'andamento dei markers bioumorali predittivi di outcome, dagli esiti del follow-up microbiologico e dalle condizioni immunologiche del singolo. Tuttavia, il principio deve essere enunciato e perseguito il più possibile, specialmente nelle tipologie di infezioni dove vi sono ampie conferme di fattibilità e sicurezza, quali polmoniti e batteriemie[56,58]. Una riduzione dei tempi terapeutici può essere ottenuta anche mediante l'ottimizzazione dell'uso dei biomarcatori che sono stati approvati [57,59] e tenendo presente che una terapia breve può essere utilizzata preferenzialmente nel caso di infezioni localizzate in determinate sedi (es. infezioni addominali, patologie gravi di comunità) [60].

Per quanto riguarda i casi di polmonite associata a ventilazione meccanica (VAP), in particolare da pseudomonas aeruginosa, rimane una notevole ambiguità in termini di rischio di recidiva di infezioni in caso di terapia breve a causa dei limiti dell'evidenza scientifica disponibile.
Una durata individualizzata della terapia, considerando il prolungamento della durata del trattamento oltre la prima settimana per i pazienti con una risposta clinica ritardata o sfavorevole, sembra un approccio ragionevole, sulla base delle evidenze disponibili [61,62].

4. I DATI DI SORVEGLIANZA CONSENTONO SCELTE MAGGIORMENTE RAZIONALI DELLA DELLA TERAPIA EMPIRICA

Per ovviare alla scarsa rappresentatività nei territori regionali e nazionali del sistema di sorveglianza EARS-NET, è stato promosso l'utilizzo di servizi di rete da parte delle Regioni ARS Toscana [63]. Alcune regioni dispongono in modo continuativo di dashboard interattive per visualizzare i dati sorveglianza (dati di rete) (https://www.qualitasiciliassr.it).

L'importanza dei dati epidemiologici, ai fini dell'implementazione di un razionale di terapia empirica, è stata valutata in un numero ridotto di studi, i quali ne hanno comunque dimostrato l'utilità [46]. Il monitoraggio dell'epidemiologia locale è fondamentale per fornire al clinico informazioni di base, relativamente alla probabilità dell'eziologia dell'infezione e dell'eventuale pattern di resistenza. Questo consente di avere una base informativa da cui partire per effettuare un ragionamento clinico empirico, in modo da selezionare una terapia antimicrobica che abbia la maggiore probabilità di efficacia possibile, se utilizzata nel paziente critico.

5. NEL PAZIENTE CRITICO LA SOMMINISTRAZIONE DEGLI ANTIBIOTICI DEVE AVVENIRE SECONDO MODALITÀ DEFINITE IN BASE AI TARGET FARMACOCINETICI-FARMACODINAMICI (PK/PD) DI CIASCUNA CLASSE DI FARMACI E DEL SITO DI INFEZIONE

In un contesto di "medicina critica" l'attivazione di programmi di antimicrobial stewardship rappresenta un unmet need comune a molte realtà. Questo approccio non può essere semplificato sino a diventare un insieme di procedure basate sull'aderenza acritica ad un protocollo, ma prevede una terapia di precisione, "tagliata su misura" per ogni paziente. Pertanto, un obiettivo che deve sicuramente essere perseguito all'interno di una struttura ospedaliera è il monitoraggio delle concentrazioni dei diversi farmaci nel torrente ematico e/o in specifici siti di infezione (TDM)[64-66].

Poiché ad oggi pochi centri dispongono della figura del farmacologo clinico, si dovrebbe identificare un servizio di riferimento di farmacologia di livello regionale: questo hub, dotato della figura professionale del farmacologo clinico potrebbe essere particolarmente utile, fungendo sia da riferimento culturale per le scelte posologiche e terapeutiche, sia per l'interpretazione da remoto di dati di esposizione farmacologica, prodotti e producibili nelle sedi periferiche. Questo dato è particolarmente rilevante in una prospettiva futura, dato che è verosimile ipotizzare la disponibilità di tecnologie semplici, ed addirittura point of care, in grado di generare dati preziosi a costi contenuti [67-69].

Tale ipotesi organizzativa è stata recentemente analizzata in uno studio che ne ha ribadito il favorevole rapporto costo/beneficio [44]. In quest'ottica sarebbe molto utile condurre una survey funzionale, volta ad indagare quale sia l'effettiva possibilità di effettuare la TDM da parte dei vari centri e verificare la fattibilità di progetti hub-spoke, per l'interpretazione dei dati di laboratorio.

6. UN EFFICACE ANTIMICROBIAL STEWARDSHIP PREVEDE LA RILEVAZIONE DI INDICATORI SPECIFICI E UN ADEGUATO PERCORSO DI FORMAZIONE

All'interno di un progetto di antimicrobial stewardship, in un contesto di terapia intensiva, è necessario fornire dei set minimi rilevabili. Solitamente, questa attività prevede la rilevazione di alcuni indicatori, come il consumo di antibiotici, i casi di multiresistenza batterica e il numero di infezioni sviluppate per tempo di esposizione. Tuttavia, si ravvede la necessità di integrare questi indicatori classici con set di indicatori specifici. Ad esempio, nei casi di pazienti maggiormente gravi, è necessario valutare l'inappropriatezza del trattamento dal punto di vista del tempo di esposizione al farmaco, il numero di volte che si è verificato un under/over treatment e il raggiungimento o meno del target terapeutico (utilizzo o meno della modalità di ottimizzazione del parametro di PK/PD). Altri indicatori da tenere in considerazione, che possono supportare le attività del programma in corso e l'infrastruttura, sono quelli raccomandati dal Centers for Disease Control and Prevention. L'appropriatezza di utilizzo di questi indicatori può essere verificata sistematicamente mediante l'utilizzo di audit, le quali vengono stabilite da ogni singola unità e prevedono che venga condotta una analisi su un adeguato numero di pazienti, i quali hanno ricevuto un determinato trattamento. Anche la formazione, che comprende l'attuazione di percorsi educativi rivolti al personale, appare un aspetto rilevante a sostegno di una corretta implementazione dell'antimicrobial stewardship. La sua utilità è emersa dai precedenti statement proposti e anche da alcuni studi condotti [70-74].

4. CONCLUSIONI

L'antimicrobial stewardship in terapia intensiva prevede razionali, elementi, percorsi e indicatori specifici, parzialmente diversi da quelli che riguardano differenti setting ospedalieri e pazienti non critici. L'applicazione in ICU dell'antimicrobial stewardship migliora la qualità della gestione della terapia antimicrobica, in quanto promuove una diagnosi appropriata, una più agile identificazione dell'agente eziologico e una scelta di trattamento personalizzata.

Negli statement viene sottolineata l'importanza di effettuare un intervento terapeutico tempestivo, che si realizza grazie all'utilizzo di tecniche di diagnostica rapida e alla condivisione di algoritmi diagnostici che consentono di identificare più rapidamente il patogeno. A tal fine, è rilevante anche avviare una collaborazione tra diverse figure professionali e disporre di un team multidisciplinare che si occupi di interpretare i risultati ottenuti. Durante il confronto è emersa con particolare incisività l'esigenza di avviare un trattamento breve, evitando l'under treatment e privilegiando un approccio terapeutico del tipo quasi-targeted therapy, ottimizzato in base al paziente e alle sue condizioni. Infatti, in questa tipologia di soggetti, la particolare condizione fisiopatologica dà luogo ad inevitabili modifiche farmacocinetiche, per cui è necessaria una ottimizzazione del parametro PDK/PD. Quest'ultima può essere perseguita applicando corrette scelte in termini di scelta del'antimicrobico, della dose e della strategia di somministrazione nonchè attraverso TDM, che richiede la presenza di un laboratorio di analisi e di personale dedicato, ma anche mediante altre strategie che possono essere attuabili in qualsiasi centro.

Un efficiente programma di antimicrobial stewardship, effettuato in un contesto di terapia intensiva, richiede l'attuazione di percorsi educativi rivolti al personale sanitario, al fine di migliorare la pratica prescrittiva e il controllo delle infezioni.

LISTA DI ABBREVIAZIONI

ASPs= Antimicrobial Stewardship Programs
AST= Antimicrobial Stewardship
ICU= Intensive Care Unit
KPC= Klebsiella Pneumoniae Carbapenemase
MDRO= Multi-Drug Resistant Organisms
NDM= New Delhi Metallo-β-lactamase
NP= Nosocomial Pneumonia
PK/PD= Pharmacokinetics/Pharmacodynamics
TAT= Turnaround Time
TDM= Therapeutic Drug Monitoring
VAP= Ventilator Associated Pneumoniae

5. BIBLIOGRAFIA

1. Versporten A, Zarb P, Caniaux I, Gros MF, Drapier N, Miller M et al (2018) Antimicrobial consumption and resistance in adult hospital inpatients in 53 countries: results of an internet-based global point prevalence survey. Lancet Glob Health 6(6): e619–e629. doi: 10.1016/S2214-109X(18)30186-4
2. Vincent JL, Sakr Y, Singer M et al (2020). EPIC III Investigators. Prevalence and Outcomes of Infection Among Patients in Intensive Care Units in 2017. JAMA 323(15):1478-1487. doi: 10.1001/jama.2020.2717. doi: 10.1001/jama.2020.2717
3. Dulhunty JM, Paterson D, Webb SA, Lipman J (2011) Antimicrobial utilisation in 37 Australian and New Zealand intensive care units. Anaesth Intensive Care 39:231–237. doi: 10.1177/0310057X1103900212
4. Jacoby TS, Kuchenbecker RS, Dos Santos RP, Magedanz L, Guzatto P, Moreira LB (2010) Impact of hospital-wide infection rate, invasive procedures use and antimicrobial consumption on bacterial resistance inside an intensive care unit. J Hosp Infect 75(1):23–7. doi: 10.1016/j.jhin.2009.11.021
5. Tsai MH, Chu SM, Hsu JF, Lien R, Huang HR, Chiang MC, et al (2014) Risk factors and outcomes for multidrug-resistant Gram-negative bacteremia in the NICU. Pediatrics 133(2): e322–9. doi:10.1542/peds.2013-1248
6. Fernández-Martínez NF, Cárcel-Fernández S, De la Fuente-Martos C, RuizMontero R, Guzmán-Herrador BR, León-López R, et al (2022) Risk factors for multidrug resistant Gram-negative bacteria carriage upon admission to the intensive care unit. Int J Environ Res Public Health 19(3):1039. doi: 10.3390/ijerph19031039
7. Broom J, Broom A, Plage S, Adams K, Post JJ (2016) Barriers to uptake of antimicrobial advice in a UK hospital: a qualitative study. J Hosp Infect 93:418–42. https://doi.org/10.1016/j.jhin.2016.03.011
8. Tabah A, Buetti N, Staiquly Q, Ruckly S, Akova M, Aslan AT, et al (2023) Epidemiology and outcomes of hospital-acquired bloodstream infections in intensive care unit patients: the EUROBACT-2 international cohort study. Intensive Care Med. Feb;49(2):178-190. doi: 10.1007/s00134-022-06944-2
9. Cassini A, Högberg LD, Plachouras D, Quattrocchi A, Hoxha A, Simonsen GS, et al (2019) Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. Lancet Infect Dis 19:56–6. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30605-4
10. Timsit JF, Bassetti M, Cremer O, Daikos G, de Waele J, Kallil A, et al (2019) Rationalizing antimicrobial therapy in the ICU: a narrative review. Intensive Care Med 45(2):172–89. doi:10.1007/s00134-019-05520-5
11. Paterson DL, Doi Y (2007) A step closer to extreme drug resistance (XDR) in gram negative bacilli. Clin Infect Dis 45(9):1179–81. doi: 10.1086/522287
12. Kollef MH (2001) Optimizing antibiotic therapy in the intensive care unit setting. Crit Care 5(4): 189–95. doi: 10.1186/cc1022
13. Johnson PN, Rapp RP, Nelson CT, et al (2007) Characterization of community-acquired Staphylococcus aureus infections in children. Ann Pharmacother 41(9): 1361–7. doi: 10.1345/aph.1K118
14. Ho PL, Cheng VC, Chu CM (2009) Antibiotic resistance in community-acquired pneumonia caused by Streptococcus pneumoniae, methicillin-resistant Staphylococcus aureus, and Acinetobacter baumannii. Chest 136(4):1119–27. doi: 10.1378/chest.09-0285
15. Deleo FR, Otto M, Kreiswirth BN, et al (2010) Community-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus. Lancet 375(9725):1557–68. doi: 10.1128/CMR.00081-09
16. Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M, Girardis M, Falcone M, Pea F, et al (2022) Empiric treatment of patients with sepsis and septic shock and place in therapy of cefiderocol: a systematic review and expert opinion statement. J Anesth Analg Crit Care. 2(1):34. doi: 10.1186/s44158-022-00062-7
17. Roberts JA, Paul SK, Akova M, Bassetti M, De Waele JJ, Dimopoulos G, Kaukonen KM, Koulenti D, Martin C, Montravers P, Rello J, Rhodes A, Starr T, Wallis SC, Lipman J (2014). DALI study. DALI: defining antibiotic levels in intensive care unit patients: are current β-lactam antibiotic doses sufficient for critically ill patients? Clin Infect Dis 58:1072–1083. doi: 10.1093/cid/ciu027

18. Kumar A, Ellis P, Arabi Y, Roberts D, Light B, Parrillo JE, et al (2009) Cooperative Antimicrobial Therapy of Septic Shock Database Research Group. Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a fivefold reduction of survival in human septic shock. Chest 136:1237–1248
19. Garnacho-Montero J, Garcia-Garmendia JL, Barrero-Almodovar A, et al (2003) Impact of adequate empirical antibiotic therapy on the outcome of patients admitted to the intensive care unit with sepsis. Crit Care Med 31(12):2742–51. doi: 10.1097/01.CCM.0000098031.24329.10
20. Zaragoza R, Artero A, Camarena JJ, et al (2003) The influence of inadequate empirical antimicrobial treatment on patients with bloodstream infections in an intensive care unit. Clin Microbiol Infect 9(5):412-8
21. Leroy O, Meybeck A, d'Escrivan T, et al (2003) Impact of adequacy of initial antimicrobial therapy on the prognosis of patients with ventilator-associated pneumonia. Intensive Care Med 29(12):2170–3. doi: 10.1007/s00134-003-1990-x
22. De Waele JJ, Schouten J, Beovic B, Tabah A, Leone M (2020) Antimicrobial de-escalation as part of antimicrobial stewardship in intensive care: no simple answers to simple questions—a viewpoint of experts. Intensive Care Med 46(2):236–44. doi: 10.1007/s00134-019-05871-z
23. Montero JG, Pizarraya AG, Ortega AE, Delgado EF, Sanchez JML (2015) Adequate antibiotic therapy prior to ICU admission in patients with severe sepsis and septic shock reduces hospital mortality. Crit Care 19(1):302. doi: 10.1186/s13054-015-1000-z
24. Campion M and Scully G (2018) Antibiotic Use in Intensive Care Unirt: Optimization and De-escalation. J Int Care Med 33 (12). https://doi.org/10.1177/0885066618762747
25. Ewig S, Bauer T, Torres A (2002) The pulmonary physician in critical care *4: nosocomial pneumonia. Thorax 57(4):366–71. doi: 10.1136/thorax.57.4.366
26. Povoa P, Coelho L, Almeida E, et al (2005) C-reactive protein as a marker of ventilator-associated pneumonia resolution: a pilot study. Eur Respir J 25(5):804–12. doi: 10.1183/09031936.05.00071704
27. Fraser A, Paul M, Almanasreh N, et al (2006) Benefit of appropriate empirical antibiotic treatment: thirty-day mortality and duration of hospital stay. Am J Med 119(11):970–6. doi: 10.1016/j.amjmed.2006.03.034
28. Pea F, Viale P (2006) The antimicrobial therapy puzzle: could pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships be helpful in addressing the issue of appropriate pneumonia treatment in critically ill patients? Clin Infect Dis 42:1764-1771. doi: 10.1086/504383. Epub 2006 May 10
29. Sumi CD, Hefernan AJ, Lipman J, Roberts JA, Sime FB (2019) What antibiotic exposures are required to suppress the emergence of resistance for gram-negative bacteria? A systematic review. Clin Pharmacokinet 58:1407–1443. doi: 10.1007/s40262-019-00791-z
30. Iregui M, Ward S, Sherman G, Fraser VJ, Kollef MH (2002) Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilatorassociated pneumonia. Chest 122:262–8. doi: 10.1378/chest.122.1.262
31. Leone M, Bourgoin A, Cambon S, Dubuc M, Albanèse J, Martin C (2003) Empirical antimicrobial therapy of septic shock patients: adequacy and impact on the outcome. Crit Care Med 31:462–7. doi: 10.1097/01.CCM.0000050298.59549.4A
32. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al (2006) Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. Crit Care Med 34: 1589–96. doi: 10.1097/01.CCM.0000217961.75225.E9.
33. Falcone M, Bassetti M, Tiseo G, Giordano C, Nencini E, Russo A, Graziano E. Tagliaferri E, Leonildi A, Barnini S, Farcomeni A, Menichetti F (2020) Time to appropriate antibiotic therapy is a predictor of outcome in patients with bloodstream infection caused by KPC-producing Klebsiella pneumoniae. Critical Care 24:29. doi: 10.1186/s13054-020-2742-9
34. Falcone M, Tiseo G, Galfo V, Giordano C, Leonildi A, Marciano E, De Simone P, Biancofiore G, Boggi U, Barnini S, Menichetti F (2022) Italian Group of Antimicrobial Stewardship (the GISA study group). Bloodstream infections in patients with rectal colonization by Klebsiella pneumoniae producing different type of carbapenemases: a prospective, cohort study (CHIMERA study). Clin Microbiol Infect 28(2):298.e1-298.e7. doi: 10.1016/j.cmi.2021.06.031. Epub 2021 Jun 28
35. Friedman CR, Whitney CG (2008) It's time for a change in practice: reducing antibiotic use can alter antibiotic resistance. J Infect Dis. 2008; 197:1082-1083. doi: 10.1086/533450
36. Spellberg B, Bartlett JG, Gilbert DN (2013) The future of antibiotics and resistance. N Engl J Med 368:299-302. doi: 10.1056/NEJMp1215093

37. Moody J, Cosgrove SE, Olmsted R, et al (2012) Antimicrobial stewardship: a collaborative partnership between infection preventionists and healthcare epidemiologists. Infect Control Hosp Epidemiol 33(4):328–330. doi: 10.1016/j.ajic.2012.01.001
38. Ian Johnson and Victoria Banks (2017) Antibiotic stewardship in critical care. BJA Education 17 (4): 111–116. https://doi.org/10.1093/bjaed/mkw059
39. Fierens J, Depuydt PO, De Waele JJ (2019) A practical approach to clinical antibiotic stewardship in the ICU patient with severe infection. Semin Respir Crit Care Med 40(04):435–46. doi: 10.1055/s-0039-1693995
40. Mathieu C, Pastene B, Cassir N, Martin-Loeches I, Leone M (2019) Efficacy and safety of antimicrobial de-escalation as a clinical strategy. Expert Rev Anti Infect Ther 17(2):79–88. doi: 10.1080/14787210.2019.1561275
41. Chen IL, Lee CH, Su LH, Wang YL, Liu JW (2018) Effects of implementation of an online comprehensive antimicrobial-stewardship program in ICUs: a longitudinal study. J Microbiol Immunol Infect 51(1):55–63. doi: 10.1016/j.jmii.2016.06.007
42. CDC. Core Elements of Hospital Antibiotic Stewardship Programs. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2019. https://www.cdc.gov/antibiotic-use/core-elements/hospital.html Accessed on 13 April 2023
43. Manera K, Hanson CS, Gutman T, Tong A (2019) Consensus Methods: Nominal Group Technique. In: Liamputtong P (eds) Handbook of Research Methods in Health Social Sciences. Springer, Singapore, 2019. https://doi.org/10.1007/978-981-10-5251-4_100
44. Gatti M, Cojutti PG, Bartoletti M et al (2022) Expert clinical pharmacological advice may make an antimicrobial TDM program for emerging candidates more clinically useful in tailoring therapy of critically ill patients. Critical Care 26:178. doi: 10.1186/s13054-022-04050-9
45. Dresser LD et al (2018) Use of a structured panel process to define antimicrobial prescribing appropriateness in critical care. J Antimicrob Chemother 73(1):246-249. doi: 10.1093/jac/dkx341
46. Tiseo G, Brigante G, Giacobbe DR et al (2022) Diagnosis and management of infections caused by multidrug-resistant bacteria: guideline endorsed by the Italian Society of Infection and Tropical Diseases (SIMIT), the Italian Society of Anti-Infective Therapy (SITA), the Italian Group for Antimicrobial Stewardship (GISA), the Italian Association of Clinical Microbiologists (AMCLI) and the Italian Society of Microbiology (SIM). Int J Antimicrob Agents 60(2):106611. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2022.106611. Epub 2022 Jun 11. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2022.106611. Epub 2022 Jun 11
47. Mohayya S, Arsalan M, Narayanan N et al (2023) Impact of phenotypic rapid diagnostic assay on duration of empiric antibiotics for gram-negative bacteremia. Antimicrobial Stewardship & Healthcare Epidemiology 3(1), E22. doi:10.1017/ash.2022.331. doi:10.1017/ash.2022.331
48. Falcone M, Daikos GL, Tiseo G et al (2021) Efficacy of Ceftazidime-avibactam Plus Aztreonam in Patients With Bloodstream Infections Caused by Metallo-β-lactamase-Producing Enterobacterales. Clin Infect Dis 72:1871-1878. doi: 10.1093/cid/ciaa586
49. Choi JJ, Westblade LF, Gottesdiener LS et al (2021) Impact of a Multiplex Polymerase Chain Reaction Panel on Duration of Empiric Antibiotic Therapy in Suspected Bacterial Meningitis. Open Forum Infect Dis 8: S65-S66. doi: 10.1093/ofid/ofab467
50. Milo G et al (2021) An Evidence-Based Multidisciplinary Approach Focused at creating Algorithms for Targeted Therapy of BSIs, cUTIs, and cIAIs caused by Enterobacterales in Critically ill adult patients. Infect Drug Res 14:2461-2498. doi: 10.2147/IDR.S314241. eCollection 2021
51. Le Guern R et al (2021) Colonisation resistance against multidrug-resistant bacteria: a narrative review. J Hosp Infection 118:48-58. doi: 10.1016/j.jhin.2021.09.001
52. Bae EY, Dzintars K, Bernice F et al (2021) Development and implementation of a short duration antibiotic therapy algorithm for uncomplicated gram-negative BSI. Infect Control Hosp Epidemiol 42(9):1136-1138Bergmans D (1997) Indications for antibiotic use in ICU patients: a one-year prospective surveillance. J Antimicrob Chemother 39(4):527–535. doi: 10.1017/ice.2021.166. Epub 2021 May 4
53. Molina J, Montero-Mateos E, Praena-Segovia J et al (2022) Seven versus 14-days course of antibiotics for the treatment of bloodstream infections by Enterobacterales. A randomized, controlled trial. Clin Microbiol Infect 28(4):550-557. doi: 10.1016/j.cmi.2021.09.001. Epub 2021 Sep 9
54. Dinh A, Ropers J, Duran C et al (2021) Discontinuing β-lactam treatment after 3 days for patients with CAP in non-critical care wards: a double-blind, randomised, placebo controlled, non-inferiority trial. Lancet 397(10280) 1195–1203. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00313-5

55. Mo Y, Eion West T, McLaren G et al (2021) Reducing antibiotic treatment duration for ventilator-associated pneumonia (REGARD-VAP): a trial protocol for a randomized clinical trial. BMJ Open;11 (5): e050105. doi: 10.1136/bmjopen-2021-050105
56. Torres A, Niederman MS, Chastre J, Ewig S, Fernandez-Vandellos P, Han berger H et al (2017) International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator associated pneumonia: Guidelines for the management of hospital acquired pneumonia (HAP)/ventilator-associated pneumonia (VAP) of the European Respiratory Society (ERS), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and Asociacion Latino americana del Torax (ALAT). Eur Respir J. 50(3):1700582. doi: 10.1183/13993003.00582-2017. Print 2017 Sep
57. Von Dach E at al (2020) Effect of CRP–Guided Antibiotic Treatment Duration, 7-Day or 14-Day Treatment on 30-Day Clinical Failure Rate in Patients With Uncomplicated Gram-Negative BSI. A Randomized Clinical Trial. JAMA 323(21):2160-2169. doi: 10.1001/jama.2020.6348
58. Martin-Loeches I, Torres A, Nagavci B, Aliberti S, Antonelli M, Bassetti M, Bos L, Chalmers J, Derde L, de Waele J, Garnacho-Montero J, Kollef M, Luna C, Menendez R, Niederman M, Ponomarev D, Restrepo M, Rigau D, Schultz M, Weiss E, Welte T, Wunderink R. ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of severe community-acquired pneumonia. Intensive Care Med. 2023 Apr 4:1–18. doi: 10.1007/s00134-023-07033-8. Epub ahead of print. PMID: 37012484; PMCID: PMC10069946.
59. de Jong E, van Oers JA, Beishuizen A, Vos P, Vermeijden WJ, Haas LE, et al. (2016) Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial. Lancet Infect Dis.16(7):819-827. doi: 10.1016/S1473-3099(16)00053-0
60. Sawyer RG, Claridge JA, Nathens AB, Rotstein OD, Duane TM, Evans HL, et al (2015) Trial of short-course antimicrobial therapy for intraabdominal infection. N Engl J Med. 21;372(21):1996-2005. doi: 10.1056/NEJMoa1411162
61. Albin OR, Kaye KS, McCreary EK, Pogue JM. (2023) Less Is More? Antibiotic Treatment Duration in Pseudomonas aeruginosa Ventilator-Associated Pneumonia. Clin Infect Dis. 2023 18;76(4):745-749. doi: 10.1093/cid/ciac784.
62. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, et al (2016) Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. Clin Infect Dis. Sep 1;63(5):e61-e111.
63. ARS Toscana rete SMART: https://www.ars.toscana.it/2-articoli/4760-antibiotico-resitenza-uso-antibiotici-in-toscana-2021-documento-ars-117.html Accessed on 13 April 2023
64. De Waele JJ, Carrette S, Carlier M, Stove V, Boelens J, Claeys G, et al (2014) Therapeutic drug monitoring-based dose optimisation of piperacillin and meropenem: a randomised controlled trial. Intensive Care Med 40: 380-7. doi: 10.1007/s00134-013-3187-2. Epub 2013 Dec 20
65. Economou CJP, Wong G, McWhinney B, Ungerer JPJ, Lipman J, Roberts JA (2017) Impact of β-lactam antibiotic therapeutic drug monitoring on dose adjustments in critically ill patients undergoing continuous renal replacement therapy. Int J Antimicrob Agents 49:589–94. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2017.01.009
66. Richter DC, Frey O, Röhr A, Roberts JA, Köberer A, Fuchs T, et al (2019) Therapeutic drug monitoring-guided continuous infusion of piperacillin/tazobactam significantly improves pharmacokinetic target attainment in critically ill patients: a retrospective analysis of four years of clinical experience. Infection 47:1001–11. doi: 10.1007/s15010-019-01352-z. Epub 2019 Aug 31
67. Wong G, Briscoe S, McWhinney B, Ally M, Ungerer J, Lipman J, Roberts JA (2018) Therapeutic drug monitoring of beta-lactam antibiotics in the critically ill: direct measurement of unbound drug concentrations to achieve appropriate drug exposures. J Antimicrob Chemother 73:3087–3094. doi: 10.1093/jac/dky314
68. Tabah A, De Waele J, Lipman J, Zahar JR, Cotta MO, Barton G, Timsit JF, Roberts JA (2015) The ADMIN-ICU survey: a survey on antimicrobial dosing and monitoring in ICUs. J Antimicrob Chemother 70:2671–2677. doi: 10.1093/jac/dkv165. Epub 2015 Jul 13

69. Magill SS, Edwards JR, Bamberg W, Beldavs ZG, Dumyati G, Kainer MA, et al (2014) Multistate point-prevalence survey of healthcare-associated infections. N Engl J Med 370(13):1198–208. doi: 10.1056/NEJMoa1306801
70. Finch RG, Metlay JP, Davey PG, Baker LJ (2004) International Forum on Antibiotic Resistance colloquium. Educational interventions to improve antibiotic use in the community: report from the International Forum on Antibiotic Resistance (IFAR) colloquium, 2002. Lancet Infect Dis 4:44-53. http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(03)00860-0
71. WHO (2019). Health workers' education and training on antimicrobial resistance: curricula guide. Geneva. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/329380/9789241516358-eng.pdf
72. Mendelson M, Balasegaram M, Jinks T, et al (2017) Antibiotic resistance has a language problem. Nature 545(7652):23–25. doi: 10.1038/545023a.
73. Davey P, Brown E, Charani E, Fenelon L, Gould IM, Holmes A, et al (2013) Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. Cochrane Database Syst Rev 4:CD003543. doi: 10.1002/14651858.CD003543.pub4
74. Davey P, Brown E, Fenelon L, Finch R, Gould I, Holmes A, et al (2006) Systematic review of antimicrobial drug prescribing in hospitals. Emerg Infect Dis 12:211-216. doi:10.3201/eid1202.05145

SIAARTI

PRO VITA CONTRA DOLOREM SEMPER

Via del Viminae 43- 00184 - Roma
ricerca@siaarti.it | 06-4452816