



Online verfügbar unter www.sciencedirect.com

ScienceDirect

journal homepage: <http://www.elsevier.com/locate/zefq>



SCHWERPUNKT

Aus der Leitlinienpraxis: AWMF-S3-Leitlinie zu „Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus“



Antibiotic Stewardship (ABS) im Krankenhaus: Voraussetzungen und Empfehlungen zur Gestaltung von ABS-Programmen

Katja de With^{a,*}, Agnes Wechsler-Fördös^b

^a *Klinische Infektiologie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden, Dresden, Deutschland*

^b *Krankenhaushygiene, Krankenanstalt Rudolfstiftung der Stadt Wien, Wien, Österreich*

Zusammenfassung Selbst Ökonomen sehen in der steigenden Resistenzentwicklung und dem daraus resultierenden Verlust von therapeutischen Möglichkeiten bei Infektionskrankheiten die größte Bedrohung für die menschliche Gesundheit (Insight Report, Global Risks 2013, 8th Edition, World Economic Forum, Davos). Die Erhaltung der Wirkung derzeit verfügbarer Antiinfektiva muss daher für alle ein Ziel mit hoher Priorität sein. Antibiotic Stewardship mit all den dafür notwendigen Strukturelementen, wie sie in der neuen Leitlinie basierend auf wissenschaftlichen Daten beschrieben sind, kann nachweislich die rationale Verwendung von Antiinfektiva sichern und somit die Resistenzentwicklung bremsen. Im Wissen um die Bedeutung der Erhaltung der Wirkung von Antiinfektiva, ohne die die moderne Medizin nicht mehr vorstellbar ist, sollten seitens der politisch Verantwortlichen dringend die Voraussetzungen für eine flächendeckende Implementierung dieser Leitlinie geschaffen werden. Mit der Umsetzung der neuen Leitlinie wird man exzellent auf diese Anforderung vorbereitet sein.

Einleitung

Eine umsichtige, kontrollierte und angemessene Antiinfektiva-Anwendung in allen Bereichen der Medizin ist aufgrund zunehmender Resistenzentwicklung sowie

fehlender Forschung bzw. Entwicklung neuer Antibiotika mehr denn je notwendig. Insbesondere im Krankenhausbereich ist die Antiinfektiva-Behandlungsdichte mit allen Folgen für Kosten, Toxizität und Resistenzentwicklung so hoch, dass die Qualitätssicherung hinsichtlich Diagnostik und Therapie unter Beachtung der Patientensicherheit ohne Fachpersonal und Strategiediskussion kaum mehr gelingen kann. Unter Antibiotic Stewardship werden Maßnahmen verstanden, die die Verordnungsqualität von Antiinfektiva bezüglich Substanzwahl, ihrer Dosierung und Applikation sowie ihrer Anwendungsdauer kontinuierlich verbessern sollen, um beste klinische Behandlungsergebnisse unter Beachtung einer Minimierung von Toxizität

* Korrespondenzadresse: Dr. Dr. Katja de With, Apothekerin, FÄ für Innere Medizin, Infektiologin (DGI), Koordinatorin der ABS Fortbildungsinitiative, Leiterin Klinische Infektiologie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden, Fetscherstr. 74, 01307 Dresden. Tel.: +49 (351) 458 2851; Fax: +49 (351) 458 5729. E-Mail: Katja.deWith@uniklinikum-dresden.de (K. de With).

für den Patienten sowie von Resistenzentwicklung und Kosten zu erreichen [1]. Eine aktuelle Cochrane-Übersicht von 2013 mit einer dort vorgenommenen Metaanalyse methodisch anspruchsvoller Studien (randomisierte, kontrollierte Vorher-Nachher-Studien mit Zeitreihenanalyse) zeigt, dass die programmatische Reduktion eines exzessiven Antinfektivaeinsatzes im Rahmen unterschiedlicher ABS-Maßnahmen hinsichtlich Resistenzminimierung, hinsichtlich der Reduktion nosokomialer Infektionen und hinsichtlich eines verbesserten individuellen Behandlungsergebnisses effektiv ist [2]. Viele seit 2005 [2–13] veröffentlichte Übersichtsarbeiten zu Antibiotic Stewardship beschreiben die Voraussetzungen und wesentlichen Komponenten solcher Programme im Krankenhaus. Neuere Arbeiten beschreiben solche Programme auch für Intensivstationen [14–16], für die Pädiatrie [17–19] oder kleinere, kommunale Krankenhäuser [20–22]. ABS-Programme sollen klinikweit durchgeführt werden, dafür notwendig sind personelle und strukturelle Voraussetzungen sowie die Verfügbarkeit wichtiger ABS-Instrumente. Sie sind als Maßnahmen zur Qualitätssicherung anzusehen und möglichst als Standardbaustein in bereits bestehende Qualitätssicherungssysteme der Krankenhäuser zu integrieren [23]. Eine evidenzbasierte Leitlinie, basierend auf einer systematischen Literaturrecherche, zu Voraussetzungen und Empfehlungen zur Durchführung von ABS-Programmen im Krankenhaus ist seitens zweier amerikanischer Fachgesellschaften (Infectious Diseases Society of America, IDSA and the Society for Healthcare Epidemiology of America, SHEA) seit 2007 für die USA verfügbar („Guidelines for Developing an Institutional Program to Enhance Antimicrobial Stewardship“) [7]. Seitens der „Australian Commission on Safety and Quality in Health Care“ wurden 2011 entsprechende Empfehlungen für Australien publiziert („Antimicrobial Stewardship in Australian Hospitals) [24]. Für Deutschland und Österreich ist seit Dezember 2013 auf der Homepage der AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V., www.awmf.org) eine evidenz- und konsensbasierte S3-Leitlinie zu „Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus“, inklusive eines Kataloges mit einer Auswahl an Struktur- und Prozeß-Indikatoren zur Qualitätssicherung verfügbar. Die wichtigsten Empfehlungen der Leitlinie, d.h. Empfehlungen mit einem starken Empfehlungsgrad (soll/soll nicht), welche unter Berücksichtigung von Relevanz, Evidenz, Anwendbarkeit und Praktikabilität in deutschen und österreichischen Akutkliniken durch die Leitliniengruppe konsentiert wurden, sollen hier zusammengefasst vorgestellt werden.

Voraussetzungen und wichtige Instrumente für ABS-Programme im Krankenhaus

Nach S3-Leitlinie wird ein multidisziplinäres Team, die Verfügbarkeit von Surveillancedaten zu Infektionserregern, Resistenz und Antiinfektivaverbrauch, das Vorhandensein einer Antinfektiva-Hausliste und lokal konsentierter Behandlungsleitlinien sowie Schulungsmaßnahmen/Fortbildungen und regelmäßige Antibiotika-Visiten/Verordnungsanalysen als unabdingbare Strukturqualität erachtet.

Personelle Voraussetzungen

Das ABS-Team, welches im Bereich Antibiotic Stewardship fortgebildet sein soll, soll von der Krankenhausleitung mit der Durchführung von ABS-Programmen beauftragt werden und mit 0,5 Vollzeitkräfte/250 Betten ausgestattet sein. Infektiologen sind besonders gut geeignet das Team zu leiten, da sie nachweislich im Rahmen des infektiologischen Konsildienstes die Behandlungsergebnisse von Infektionspatienten sowie die Verordnungsqualität verbessern [25,26], alternativ kann die Leitungsfunktion durch einen erfahrenen Krankenhausapotheker mit ABS-Schulung [27] übernommen werden. Das Team wird idealerweise durch einen klinischen Mikrobiologen, welcher für die Erstellung von Leitlinien zur mikrobiologischen Diagnostik und Präanalytik sowie für die Gestaltung und Mitteilung mikrobiologischer Befunde nach nationalen und internationalen Qualitätsstandards verantwortlich ist und gegebenenfalls durch den für die Krankenhaushygiene lokal verantwortlichen Arzt ergänzt. Die Unterstützung bei der Dokumentation und Datenverarbeitung durch entsprechend geschultes Personal bzw. durch die EDV des Krankenhauses ist unverzichtbar. Als wichtigste Aufgabe des Teams wird die Erstellung lokaler Leitlinien zur Diagnostik und Behandlung von Infektionserkrankungen und deren Umsetzung durch ABS-Maßnahmen angesehen. Dafür notwendig ist eine gute Kooperation zwischen Arzneimittel- und Hygienekommission, sowie zwischen Apotheke und den Vertretern klinischer Fachabteilungen. Das ABS-Team soll sich eine Geschäftsordnung geben.

Strukturqualität für Personal/Team/Auftrag/Infrastruktur nach S3-Leitlinie

- Multidisziplinäres ABS-Team/-Arbeitsgruppe von der Krankenhausleitung berufen und beauftragt, geleitet von einem Infektiologen [bzw. geschulten ABS-Experten] und Apotheker
 - ABS-Team vertreten in der Arzneimittelkommission
 - Mindestens 2 (protokollierte) ABS-Teamtreffen pro Jahr
 - ABS-Strategiebericht enthält quantitative Ziele mit Angaben der Indikatoren
 - Hausinterne Vorgaben zur Präanalytik (inkl. Rückweisungskriterien) für mikrobiologische Proben definiert
-

Strukturelle Voraussetzungen

Die Verfügbarkeit von krankenhausesweiten Surveillancedaten zu Infektionserregern, Resistenz und Antiinfektivaverbrauch mit unterschiedlichem Detaillierungsgrad hinsichtlich Substanzklassen und Krankenhausbereiche ist für die Durchführung von ABS-Programmen Voraussetzung, da nur so Schwachstellenanalysen durchgeführt und Optimierungsmöglichkeiten erkannt werden können. Sie erlauben Verbrauchszunahmen einzelner Antinfektiva oder von Substanzklassen sowie zunehmende Resistenzentwicklung rechtzeitig zu erkennen, aber auch die Auswirkungen von ABS-Maßnahmen hinsichtlich ihrer gewünschten Ziele über die Zeit zu beobachten. Darüberhinaus ist die fortlaufende

Dokumentation und Bewertung von Antibiotikaverbrauchsdaten unter Berücksichtigung der lokalen Resistenzsituation nach Infektionsschutzgesetz (§4, §23) verpflichtend. Nicht immer sind Surveillance- und Daten ohne Patientenbezug ausreichend, um ABS-Maßnahmen beurteilen zu können. Dazu bedarf es sogenannter Punkt-Prävalenz-Analysen, welche Antiinfektivaverordnungen patientenbezogen erfassen. Diese Analysen ermöglichen die Zuordnung der Versorgungsqualität hinsichtlich Indikation und Infektionsdiagnose und lassen den Bedarf an gezielten ABS-Maßnahmen in unterschiedlichen Bereichen des Krankenhauses erkennen.

Strukturqualität für Antiinfektiva-Surveillance/Daten nach S3-Leitlinie

- Antiinfektivaverbrauchszahlen (in Tagesdosen pro 100 Pflage tage und/oder Fall) mindestens jährlich für mehrere Abteilungen/Abteilungsgruppen (abteilungsbezogen und/oder konservative vs operative Abteilungsgruppen und/oder Normal- vs Intensivstationen) gesamt und für die wichtigsten Antibiotikaklassen verfügbar
- Rate orale vs parenterale Verordnung (% Tagesdosen) mindestens jährlich für mehrere Abteilungen/Abteilungsgruppen (abteilungsbezogen und/oder konservative vs operative Abteilungsgruppen und/oder Normal- vs Intensivstationen) für die wichtigsten Antibiotika

Strukturqualität für Infektions- und Resistenz-Surveillance/Daten nach S3-Leitlinie

- Sonstige Resistenz-Raten und zugehörige Inzidenzzahlen (klinische Isolate) mindestens jährlich klinikweit oder für mindestens eine Abteilung verfügbar
 - Inzidenzzahlen für *C. difficile*-assoziierte Diarrhoe mindestens jährlich für mehrere Abteilungen/Abteilungsgruppen (abteilungsbezogen und/oder Normal- vs Intensivstationen) verfügbar
 - Inzidenzdichte für nosokomiale Sepsis/Bakteriämie mindestens jährlich klinikweit verfügbar
-

ABS-Kernstrategien

Die Erstellung und Anwendung lokaler Behandlungsleitlinien sowie die Verfügbarkeit einer Antiinfektiva-Hausliste stellen wesentliche Instrumente von ABS-Programmen im Krankenhaus dar. Lokale Therapieempfehlungen sollen dabei unter Berücksichtigung von nationalen/internationalen Leitlinien sowie der lokalen/regionalen Erreger- und Resistenzlage und ggfs. von Arzneimittelkosten für die wichtigsten Infektionserkrankungen und Indikationen erstellt werden. Durch eine leitliniengerechte Versorgungspraxis lassen sich Behandlungsergebnisse von Infektionspatienten hinsichtlich Sterblichkeit sowie Therapie- und Liegedauer verbessern [28,29]. Antiinfektiva der Hausliste sollen in empfohlene versus Reservesubstanzen eingeteilt und mit Sonderrezeptstatus oder Freigaberegulungen versehen sein. Ziel ist es, den leitliniengerechten Einsatz einzelner Substanzen unter Minimierung von Verbrauch, Kosten und unerwünschten Arzneimittelereignissen zu steuern [30]. Leitlinienadhärenz,

aber auch Adhärenz an die Hausliste kann durch die Einbindung der Anwender bei der Erstellung, durch Fortbildungen oder Schulungen sowie im Rahmen infektiologischer oder Antibiotika-Visiten deutlich verbessert werden [31].

Fortbildung, Schulung und Informationen in verschiedener Form und zu verschiedenen Themen sind weitere unverzichtbare Elemente von ABS-Programmen. Sie sorgen für die notwendige Basis an Kenntnissen für eine rationale Antibiotikatherapie, sinnvolle mikrobiologische Diagnostik und erhöhen darüberhinaus die Akzeptanz von ABS-Programmen. Sie sind dann nachhaltig wirksam, wenn sie aktiv, regelmäßig und wiederholt durchgeführt werden [32]. Es liegt in der Verantwortung der Krankenhausleitung, diese unabhängig von kommerziellen Interessen zu finanzieren und durchzuführen.

Strukturqualität für Antiinfektiva-Hausliste und lokal konsentrierte Behandlungsleitlinien nach S3-Leitlinie

- Antiinfektiva-Hausliste aktualisiert (nicht älter als 2 Jahre) verfügbar
- Freigabe der Verordnung von Reserve-Antiinfektiva aus einer definierten Liste ist nur patientenbezogen möglich
- Lokal konsentrierte schriftlich verfügbare Behandlungsleitlinien (empirische Therapie) für die wichtigsten Indikationen und Infektionserkrankungen aktualisiert (nicht älter als 2 Jahre) verfügbar
- Lokal konsentrierte schriftliche verfügbare Leitlinien für die perioperative Prophylaxe aktualisiert (nicht älter als 2 Jahre) verfügbar
- Schriftlich verfügbare Empfehlungen zur Oralisierung von Antiinfektiva (Kriterien & Substanzen) aktualisiert (nicht älter als 2 Jahre)
- Elektronisch verfügbare Leitlinien/Entscheidungshilfen (Arzt-PC oder -PDA oder –SmartPhone o.ä.) (entsprechend lokal konsentrierter Leitlinien)
- Verwendung selektiver Antibiotogramme (reduzierte, nach lokalen Leitlinien adaptierte Befundmitteilung)

Strukturqualität für Information, Fortbildung, Schulung und Antibiotika-Visiten nach S3-Leitlinie

- Informationsveranstaltungen durch ABS-Team und/oder ABS-Beauftragte über lokal konsentrierte Leitlinien (abteilungsbezogen oder mindestens für konservative vs operative Fächer) mindestens alle 2 Jahre
 - Spezifische (interne und/oder externe) Fortbildungsmöglichkeiten zu Antiinfektivatherapie und Infektionsprophylaxe für mindestens 10% der ärztlichen Mitarbeiter, die nicht ABS-Beauftragte sind, mit Nachweis (mindestens 4 ABS-relevante CMEs pro Jahr)
 - Spezifische Fortbildungsmöglichkeiten für die ABS-Beauftragten mit Nachweis (mindestens 8 ABS-relevante CMEs pro Jahr)
 - regelmäßige gemeinsame Visite durch ABS-Team-Mitglieder mit den behandelnden Ärzten unter Verwendung von Qualitätsindikatoren
-

Proaktive Analysen von Antiinfektivaverordnungen (engl. „audit“) zur Versorgungsqualität (z.B. hinsichtlich Substanzwahl, Dosierung, Applikation, Dauer der Gabe) und in Bezug

auf die Infektionsdiagnose sollen unter Verwendung geeigneter Prozessindikatoren regelmäßig durch das ABS-Team erfolgen. Es wird empfohlen, mindestens drei Indikatoren in mindestens 3 Bereichen/Stationen jeweils dreimal pro Jahr zu analysieren und die Ergebnisse mit den verordnenden Ärzten zu diskutieren. So kann geprüft und dokumentiert werden, inwieweit sich die ABS-Ziele in Abhängigkeit der ABS-Maßnahme erreichen lassen. Beispielsweise können Antiinfektiva-Visiten die Behandlungsergebnisse bei Infektionspatienten verbessern, insbesondere dann, wenn sie regelmäßig (z.B. wöchentlich) und zusammen mit den verantwortlichen Ärzten durchgeführt werden. Dabei sollen in Abhängigkeit von der Indikation oder Infektionsdiagnose auf der Basis lokaler Behandlungsleitlinien die folgenden Prozessindikatoren berücksichtigt werden:

Prozeßqualität für Diagnostik, Therapie und Prophylaxe nach S3-Leitlinie

Ambulant erworbene Pneumonie

- Initiale Therapie (Substanzen, Dosierung) nach lokaler/nationaler Leitlinie
- Abnahme von Blutkulturen (2 Sets) am Tag des Therapiebeginns vor Beginn der Antibiotikatherapie
- Monotherapie bis Tag 4 (Patienten auf Normalstation)
- Therapiedauer nicht länger als 7 Tage (Patienten auf Normalstation)

Nosokomial erworbene Pneumonie

- Initiale Therapie (Substanzen) nach lokaler/nationaler Leitlinie
- Abnahme von Blutkulturen (2 Sets) am Tag des Therapiebeginns vor Beginn der Antibiotikatherapie
- Therapiedauer nicht länger als 10 Tage

Bakteriämie/Fungämie

- transösophageale Echokardiographie innerhalb von 10 Tagen nach erster positiver Blutkultur (Patienten mit Bakteriämie/Sepsis durch *Staphylococcus aureus*, Streptokokken, (nicht-nosokomiale) Enterokokken, HACEK)
- Kontroll-Blutkulturen Tag 4-7 nach Abnahme der ersten später positiv geworden Blutkultur (Patienten mit *Staphylococcus aureus*-Bakteriämie/Sepsis und Patienten mit Fungämie)

Harnwegsinfektion

- Vorliegen einer positiven Urinkultur (signifikante Bakteriurie, keine Mischflora)
- Initiale Therapie (Substanzen; Dosierung) nach lokaler/nationaler Leitlinie
- Therapiedauer nicht länger als 10 Tage (Pyelonephritis, Patienten auf Normalstation)
- Oralisierung bis Tag 5 (Pyelonephritis, Patienten auf Normalstation)
- Keine Antibiotikatherapie bei asymptomatischer katheterassoziierter Bakteriurie

Oralisierung

- Orale Verabreichung von Substanzen mit oral sehr guter bis guter Bioverfügbarkeit bei Patienten ohne Resorptionsstörungen, Kurzdarmsyndrom, Erbrechen oder schwerer Sepsis bzw. schwerem septischen Schock

empirische Antibiotikaauswahl

- Initiale empirische (vor/ohne Erregersicherung) Therapie (Substanzen) nach lokaler Leitlinie

Antiinfektiva-Dosierung, -applikation

- Dosisanpassung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion innerhalb von 2 Tagen

perioperative Antibiotikaphylaxe

- Antibiotikaphylaxe (Substanzauswahl, Dosis) gemäß lokaler Leitlinie verabreicht
 - Antibiotikaphylaxe innerhalb 1 h vor Inzision verabreicht
 - Antibiotikaphylaxe innerhalb von einem Tag beendet (<24 h)
-

Ergänzende ABS-Strategien

Als ergänzende und unterstützende Maßnahmen sind spezielle Programme zur Therapieoptimierung, wie Anpassung der Therapie an Erreger und Resistenz (Deeskalation), Beeinflussung der Therapiedauer, Nutzung von Oralisierungsstrategien, Optimierung der Dosierung oder ein strategischer Substanzklassenwechsel empfohlen. Meist sind es relativ fokussierte Maßnahmen auf Stationsebene oder direkt am Patientenbett, die sehr effektiv sein können und die Verordnungsqualität verbessern [33,34]. Oft sind sie Bestandteil von proaktiven Verordnungsanalysen oder Antiinfektiva-Visiten, wie die Behandlungsdauer, welche für eine ganze Reihe von Infektionserkrankungen und Indikationen (z.B. Pneumonie, Endokarditis, perioperative Prophylaxe) festgelegt ist, wie die Oralisierung ausreichend oral bioverfügbarer Substanzen unter Berücksichtigung der klinischen Situation oder die Dosisanpassung in Abhängigkeit von Patient, Erkrankung, Erreger und Begleitmedikation [2,35]. Spezielle Regeln bei der Mitteilung mikrobiologischer Befunde bzw. für das Management von Patienten mit multi-resistenten Erregern und *C. difficile* erweitern den Katalog ergänzender ABS-Maßnahmen.

Ausblick

Für Deutschland wurden in der so genannten DART („Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie“) der Bundesregierung im November 2008 nationale Ziele zur Bekämpfung der Antibiotikaresistenz formuliert, die neben nosokomialer Infektionsprävention auch den Bereich Antibiotic Stewardship umfassen. Des Weiteren sind seit Juli 2011 für Deutschland Änderungen des Infektionsschutzgesetzes, u.a. hinsichtlich verpflichtender Erhebung von Surveillancedaten zu Antiinfektivverbrauch und Erregerresistenz, verabschiedet (IfSG §23). Diesen Tatsachen trägt die neue S3-Leitlinie „Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus“ vollumfänglich Rechnung. Sie bewertet und beschreibt international anerkannte, evidenzbasierte ABS-Strategien und -Maßnahmen für den deutschsprachigen Krankenhausbereich (Deutschland, Österreich) und fasst diese in Form praktikabler Empfehlungen zusammen. Die Strategien bzw. Maßnahmen sollen einen günstigen Einfluss auf die Verordnungsqualität sowie die Resistenz- und Kostenentwicklung haben. Voraussetzung für die Erhaltung der Effekte und der Patientensicherheit ist eine

kontinuierliche Tätigkeit der ABS-Teams im Krankenhaus, denn sowohl Verordnungsqualität als auch Kosten verschlechtern sich meist rasch nach Beendigung von ABS-Programmen [36]. Auf der internationalen politischen Ebene ist wegen der nicht ausreichenden Neuentdeckung und -entwicklung von innovativen Substanzen gegen multi-resistente gram-negative Krankheitserreger das Thema ABS ebenfalls in den Vordergrund gerückt. Ein kürzlich erschienenes Dekret des Präsidenten der Vereinigten Staaten fordert die Implementierung bestmöglicher ABS-Programme in Gesundheitseinrichtungen [37]. Die „Transatlantic Taskforce on Antimicrobial Resistance“ (TATFAR) hat einen Bericht angekündigt, in dem spezielle Indikatoren für Messung von ABS-Aktivitäten im Krankenhaus vorgeschlagen werden [38]. Diese mittels eines Delphi-Verfahrens erarbeiteten Indikatoren sollen sowohl für die USA als auch für Europa gelten und dazu beitragen, den Status von ABS-Aktivitäten eines Krankenhauses mittels eines gemeinsamen Messinstrumentes darzustellen und zu optimieren.

Literatur

- [1] „S3-Leitlinie Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus“, AWMF-Registernummer 092/001, www.awmf.org.
- [2] Davey P, Brown E, Charani E, et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;4:CD003543.
- [3] MacDougall C, Polk RE. Antimicrobial stewardship programs in health care systems. *Clin Microbiol Rev* 2005 Oct;18(4): 638–56.
- [4] Paterson DL. The role of antimicrobial management programs in optimizing antibiotic prescribing within hospitals. *Clin Infect Dis* 2006 Jan 15;42(Suppl 2):S90–5.
- [5] Fishman N. Antimicrobial stewardship. *Am J Infect Control* 2006 Jun;34(5 Suppl 1):S55–63.
- [6] Fishman N. Antimicrobial stewardship. *Am J Med* 2006 Jun;119(6 Suppl 1):S53–61.
- [7] Dellit TH, Owens RC, McGowan Jr JE, 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.
- [8] Owens Jr RC. Antimicrobial stewardship: concepts and strategies in the 21st century. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2008 May;61(1):110–28.
- [9] Patel D, Lawson W, Guglielmo BJ. Antimicrobial stewardship programs: interventions and associated outcomes. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2008 Apr;6(2):209–22.
- [10] Gould IM. Antibiotic policies to control hospital-acquired infection. *J Antimicrob Chemother* 2008 Apr;61(4):763–5.
- [11] Lesprit P, Brun-Buisson C. Hospital antibiotic stewardship. *Curr Opin Infect Dis* 2008 Aug;21(4):344–9.
- [12] Pagani L, Gysens IC, Huttner B, Nathwani D, Harbarth S. Navigating the Web in search of resources on antimicrobial stewardship in health care institutions. *Clin Infect Dis* 2009 Mar 1;48(5):626–32.
- [13] Drew RH. Antimicrobial stewardship programs: how to start and steer a successful program. *J Manag Care Pharm* 2009 Mar;15(2 Suppl):S18–23.
- [14] Owens Jr RC. Antimicrobial stewardship: application in the intensive care unit. *Infect Dis Clin North Am* 2009 Sep;23(3):683–702.
- [15] Patel SJ, Saiman L. Principles and strategies of antimicrobial stewardship in the neonatal intensive care unit. *Semin Perinatol* 2012 Dec;36(6):431–6.
- [16] 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.
- [17] Newland JG, Hersh AL. Purpose and design of antimicrobial stewardship programs in pediatrics. *Pediatr Infect Dis J* 2010 Sep;29(9):862–3.
- [18] Hersh AL, Beekmann SE, Polgreen PM, Zaoutis TE, Newland JG. Antimicrobial stewardship programs in pediatrics. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009 Dec;30(12):1211–7.
- [19] Patel SJ, Larson EL, Kubin CJ, Saiman L. A review of antimicrobial control strategies in hospitalized and ambulatory pediatric populations. *Pediatr Infect Dis J* 2007 Jun;26(6): 531–7.
- [20] Septimus EJ, Owens Jr RC. Need and potential of antimicrobial stewardship in community hospitals. *Clin Infect Dis* 2011 Aug;53(Suppl 1):S8–14.
- [21] Ohl CA, Dodds Ashley ES. Antimicrobial stewardship programs in community hospitals: the evidence base and case studies. *Clin Infect Dis* 2011 Aug;53(Suppl 1):S23–8.
- [22] Pate PG, Storey DF, Baum DL. Implementation of an antimicrobial stewardship program at a 60-bed long-term acute care hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2012 Apr;33(4): 405–8.
- [23] Davey P, Brown E, Fenelon L, et al. Systematic review of antimicrobial drug prescribing in hospitals. *Emerging Infectious Diseases* 2006 Feb;12(2):211–6.
- [24] Duguid M, Cruickshank M. Antimicrobial Stewardship in Australian Hospitals 2011.
- [25] Rieg S, Peyerl-Hoffmann G, de With K, et al. Mortality of *S. aureus* bacteremia and infectious diseases specialist consultation – A study of 521 patients in Germany. *J Infect* 2009 Oct;59(4):232–9.
- [26] Kern WV, Metz-Gercek S, Mechtler R, et al. Staphylococcus aureus blood-stream infection management indicators as quality indicators for hospital antibiotic stewardship: feasibility study by the ABS International Quality Indicators (ABS IQI) team. *Clin Microbiol Infect* 2009;15(Suppl 4).
- [27] Toth NR, Chambers RM, Davis SL. Implementation of a care bundle for antimicrobial stewardship. *Am J Health Syst Pharm* 2010 May 1;67(9):746–9.
- [28] Martinez R, Reyes S, Lorenzo MJ, Menendez R. Impact of guidelines on outcome: the evidence. *Semin Respir Crit Care Med* 2009 Apr;30(2):172–8.
- [29] Bassi GL, Ferrer M, Saucedo LM, Torres A. Do guidelines change outcomes in ventilator-associated pneumonia? *Curr Opin Infect Dis* 2010 Apr;23(2):171–7.
- [30] Falagas ME, Bliziotis IA, Michalopoulos A, et al. Effect of a policy for restriction of selected classes of antibiotics on antimicrobial drug cost and resistance. *J Chemother* 2007 Apr;19(2):178–84.
- [31] Mol PG, Wieringa JE, Nannanpanday PV, et al. Improving compliance with hospital antibiotic guidelines: a time-series intervention analysis. *J Antimicrob Chemother* 2005 Apr;55(4):550–7.
- [32] Monette J, Miller MA, Monette M, et al. Effect of an educational intervention on optimizing antibiotic prescribing in long-term care facilities. *J Am Geriatr Soc* 2007 Aug;55(8): 1231–5.
- [33] Lesprit P, de Pontfarcy A, Esposito-Farese M, et al. Post-prescription review improves in-hospital antibiotic use: a multicenter randomized controlled trial. *Clin Microbiol Infect* 2015;21:180.e1–7.
- [34] Liew YX, Lee W, Tay D, et al. Prospective audit and feedback in antimicrobial stewardship: Is there value in early reviewing

- within 48h of antibiotic prescription? *Int J Antimicrob Agents* 2015;45:168–73.
- [35] Davey P, Brown E, Fenelon L, et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(4):CD003543.
- [36] Standiford HC, Chan S, Tripoli M, et al. Antimicrobial stewardship at a large tertiary care academic medical center: cost analysis before, during, and after a 7-year program. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2012 Apr;33(4):338–45.
- [37] Executive Order No 13676. *Federal Register* 2014; 184(79): 56931-35. Available at: <http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/FR-2014-09-23/pdf/2014-22805.pdf> [Last accessed 17 March 2015].
- [38] Plachouras D, Pollack L, Cochran R, et al., Assessing antimicrobial stewardship programmes: a set of structure and process indicators for international use. 25 April 2015, Abstract (O010, oral session), Advancing hospital antibiotic stewardship, ECC-MID 2015 Copenhagen, Denmark.