



ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/español

Impact of an antimicrobial stewardship program on critical haematological patients

Impacto de un programa de optimización de antimicrobianos sobre el paciente crítico hematológico

Jesús Ruiz-Ramos¹, Juan Frasset², José Luis Poveda-Andrés³, Eva Romá³, Miguel Salavert-Lletí⁴, Álvaro Castellanos⁵, Paula Ramírez⁵

¹Pharmacy Unit, La Fe Healthcare Research Institute (IIS). Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia. ²Microbiology Unit, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia. ³Pharmacy Unit, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia. ⁴Infectious Disease Unit, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia. ⁵Intensive Care Unit, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia. Spain.

Autor para correspondencia

Correo electrónico:
jrzrms@gmail.com
(Jesús Ruiz-Ramos)

Recibido el 26 de noviembre de 2016;
aceptado el 3 de febrero de 2017.
DOI: 10.7399/fh.2017.41.4.10709

Abstract

Objective: Antimicrobial Stewardship Programs (ASPs) have appeared as very useful tools in order to improve the use of antimicrobial agents. The objective of this study is to assess the impact of an ASP on haematological patients hospitalized in an Intensive Care Unit (ICU).

Methods: A quasi-experimental pre-post intervention study, which included haematological patients admitted to an ICU and assessed by the ASP program during 3 years. The impact of the program on patient evolution was assessed by comparison between the previous period and the intervention period in terms of mortality, mean stay, number of re-hospitalizations, and duration of mechanical ventilation for intubated patients.

Results: The ASP team assessed 324 antimicrobial agents in 169 patients; they recommended 121 modifications, including 55 treatment discontinuations. Compared with the pre-intervention period, there were no significant differences in the variables assessed. No variation was observed in colonization by multi-resistant bacteria.

Conclusions: The implementation of an APS on critical haematological patients will lead to a relevant number of treatment modifications, without any impact on the clinical evolution of patients.

Resumen

Objetivo: Los programas de optimización de antimicrobianos (PROA) han surgido como herramientas de gran utilidad para mejorar el uso de estos. El objetivo del presente estudio es evaluar el impacto de un PROA sobre pacientes hematológicos ingresados en una unidad de pacientes críticos.

Métodos: Estudio cuasi-experimental pre-post intervención. Se incluyeron pacientes hematológicos ingresados en una unidad de críticos evaluados por el equipo PROA durante 3 años. El impacto del programa sobre la evolución de los pacientes se evaluó mediante la comparación entre el periodo previo y de intervención de la mortalidad, estancia media, número de reingresos y duración de ventilación mecánica en los pacientes intubados.

Resultados: 324 antimicrobianos de 169 pacientes fueron evaluados por el equipo PROA, recomendando un total de 121 modificaciones, incluyendo 55 suspensiones de tratamiento. Comparados con el periodo pre-intervención, no se observaron diferencias significativas en las variables consideradas. No se observó variación en la colonización por bacterias multirresistentes.

Conclusiones: La implantación de un PROA sobre el paciente crítico hematológico conduce a un número relevante de modificaciones en el tratamiento, sin afectar la evolución clínica de los pacientes.

KEYWORDS

Antimicrobial Stewardship Programs; Haematological disease; Critical patient; Multi-resistant bacteria.

PALABRAS CLAVE

Programas de optimización de antimicrobianos; Enfermedad hematológica; Paciente crítico; Bacterias multirresistentes.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia
Articles published in this journal are licensed with a
Creative Commons Attribution 4.0
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>
La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

Contribution to scientific literature

Infection management in the haematological patient admitted in an Intensive Care Unit represents a high-complexity challenge. The severe consequences of inadequate treatment on prognosis will frequently lead to the prescription for these patients of multiple antimicrobial agents during long periods of time. However, this situation presents some risks, such as the development of adverse events, and the selection of multi-resistant strains. This article shows our experience after implementing an Antimicrobial Stewardship program for this group of high-complexity patients without any previous experience prescribed. Our outcomes show that antimicrobial prescription for this group of patients presents a major number of opportunities for improvement, and reinforces the need to implement this type of programs in these units.

Introduction

Bacterial or fungal infection is a frequent cause of morbimortality in patients with haematological disease, particularly during neutropenia episodes¹. In fact, around 20-30% of these patients will develop severe sepsis during their disease^{2,3} and up to 7% of patients can develop an invasive fungal infection⁴. The number of patients with immunosuppression has increased significantly during recent years, due to the increase in the number of aggressive treatments for the disease, the increasing number of transplants, and an increase in the age of the population receiving said treatments⁵. The application of these aggressive therapies, chemotherapy toxicity, deep immunosuppression induced during prolonged periods of time, and the development of the graft-against-host disease, will lead to severe complications that entail admitting these patients in Intensive Care Units (ICUs).

During the last decades, there has been a significant increase in bacterial resistances to antimicrobial agents, and this is particularly important in oncohaematological patients. In these units, there has been a particularly relevant increase in resistances of enterobacteriaceae to betalactam antibiotics, and resistances to multiple antimicrobial agents by *Pseudomonas Aeruginosa*⁶⁻⁸.

In these setting, there has been a boost during recent years of the development of antimicrobial stewardship programs (ASPs), with the aim to optimize and reduce the use of antimicrobial agents; these programs appear as a tool with potential impact in order to reduce or restrict the development of resistances to said agents^{9,11}. However, there are still a limited number of studies published about this type of programs on haematological patients.

The purpose of this study is to assess the clinical impact of an ASP on the clinical evolution of haematological patients admitted in a Critical Patient Unit.

Methods

The design of the study was quasi-experimental and pre-post intervention. The ICU where the program was implemented is a medical ICU with 24 beds, in a tertiary hospital with 961 beds, which receives 1735 admissions per year as average, during the 2013-2015 period. This study included all those patients with haematological disease who were admitted to the Critical Patient Unit from October, 2013 to September, 2016.

Work Methodology of the ASP

On October, 2013, an ASP program was implemented in the unit. Summing up, the ASP team is formed by an Intensive Care Specialist with expertise in infection management in critical patients, and a Clinical Pharmacist, supported by a Microbiologist. They assessed three times per week all patients on antibiotic treatment in the unit. In case they found any incidence in prescription, there was a face-to-face intervention with the prescriber (prospective audit)¹², and there was follow-up of the evolution of the patient involved after the modification by consensus.

The following data were collected from patients included in the study: demographic details, underlying haematological condition, cause of admission to the unit, severity scale at admission (APACHE II), as well as the need for vasoactive agents. For those patients who were admitted due to infection, or who developed infection during admission, the infectious agent responsible was also recorded.

In order to analyze the impact of the program on the clinical evolution of haematological patients in the unit, there was a comparison of mortality within the

ICU, days of stay in the unit, the percentage of re-admissions within 30 days after discharge from the unit, as well as the number of days on mechanical ventilation in intubated patients, between the period before the intervention (from October, 2012 and September, 2013), and the intervention period (from October, 2013 to September, 2016).

Additionally, in those patients for whom an intervention was conducted, there was an evaluation of the number of relapses of the infectious condition after the intervention. A relapse of the infectious condition was described as the new presentation of the infectious episode that required the re-introduction of the antimicrobial agent withdrawn, or the modification of the dosing regimen after the intervention by the ASP, within 72 hours after said intervention.

In order to determine the impact of the program on the colonization and infection by multi-resistant bacteria (MRB), there was an assessment of the evolution of the number of patients with new MRB colonization during their stay at the unit (defined as the presence of a new MRB after > 48 hours of stay in the unit), as well as the number of hospital infections caused by these during the same period. There was an analysis of epidemiological surveillance twice a week, in order to detect MRB colonization, through rectal and oropharyngeal cultures, and bronchial aspiration culture for intubated patients. At the same time, there was a record of the use of antimicrobial agents in the unit per year during the period of the study.

The statistical analysis was conducted through the Stata v.13.0 program. Comparison of variables between the pre and post intervention groups was performed through parametric tests (Fischer, Student's t) or non-parametric tests (χ^2 , Mann-Whitney's U), according to the normality analysis of the sample. Mortality at 30 days of admission in the unit was analyzed with Cox Regression.

The study was approved by the Hospital Ethics Committee.

Results

During the period of the study, the ASP team evaluated 324 antimicrobial agents in 169 haematological patients. The characteristics of the patients reviewed are defined in table 1.

After treatment review, there were 121 treatment modifications. The recommendations by the ASP team appear in table 2. The majority of recommendations (82.6%) were accepted by the physicians in charge. A relapse in the infectious condition was only observed in three patients (2.5%) after the proposed withdrawal of the antimicrobial agent, and treatment had to be re-initiated. The evolution in the use of antimicrobial agents after the ASP implementation in the unit appears in figure 1.

The clinical evolution of patients during the pre and post-intervention periods appears in table 3. No significant differences were observed in terms of mean stay, mortality within ICU, or the proportion of haematological patients re-admitted to the unit. Likewise, no significant reduction was observed in mortality at 30 days of admission during the intervention period (HR: 0.893; p=0.669). There were no differences in the duration of mechanical ventilation for intubated haematological patients.

Regarding the period before the intervention, we did not observe a significant reduction in the percentage of new MRB colonizations during their stay at the unit. There were no significant differences between both periods in the number of hospital infections in this group of patients.

Discussion

The results of this study show that the implementation of an ASP based on prospective audit in a critical patient unit will entail a relevant number of interventions on antimicrobial prescription, including a major number of treatment discontinuations, without representing a negative impact on the clinical evolution of haematological patients in the unit.

Infection management in haematological patients represents one of the great challenges for Intensive Care Specialists. The impact of an adequate selection of antimicrobial agent on the survival of these patients, as well as the high percentage of episodes without microbiological isolation, lead to the usual practice of prescribing broad spectrum antimicrobial agents for this group of patients¹³. However, there will often be a lack of coincidence between treatment selection or duration and the clinical evidence available, and this will favour an increase in the risk of toxicity, costs, and MRB selection.

Table 1. Characteristics of haematological patients hospitalized in the unit

	Pre-intervention	Intervention		
	Oct-12 to Sep-13	Oct-13 to Sep-14	Oct-14 to Sep-15	Oct-15 to Sep-16
No. of haematological patients hospitalized	68	55	56	58
Age (years) (Mean; SD)	55.5 (11.9)	54.7 (12.4)	49.0 (14.1)	48.6 (13.4)
Male (%)	43 (63.2)	31 (56.3)	22 (39.3)	29 (50.0)
APACHE-II (Median; IQR)	23 (21-26)	21 (18-25)	22 (19-26.5)	23 (21-25)
Haematological Disease (%)				
Acute Myeloid Leukemia	34 (50.0)	21 (38.2)	23 (41.0)	29 (50.0)
Acute Lymphoblastic Leukemia	5 (7.4)	9 (16.4)	9 (16.1)	8 (13.8)
Multiple Myeloma	5 (7.4)	4 (7.2)	5 (8.9)	1 (1.8)
Lymphoma	15 (22.0)	7 (12.7)	8 (14.3)	10 (17.2)
Other	9 (13.2)	14 (25.5)	11 (19.7)	10 (17.2)
Cause for Admission (%)				
Acute Respiratory Failure	34 (50.0)	25 (45.4)	23 (41.0)	21 (42.0)
Sepsis/Septic Shock	18 (26.5)	16 (29.1)	17 (33.4)	23 (46.0)
Other	16 (23.5)	14 (25.5)	16 (28.6)	2 (4.0)
Patients on mechanical ventilation (%)	29 (42.6)	22 (40.0)	12 (21.8)	20 (40.0)
Patients with vasoactive drugs (%)	31 (45.6)	28 (50.9)	24 (42.8)	29 (50.0)
Patients with active infection during admission (%)	61 (89.7%)	50 (90.9%)	49 (87.5%)	53 (91.4%)
Agent causing the infection (%)				
Not isolated	21 (34.4)	15 (30.0)	14 (28.6)	16 (30.2)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	19 (31.1)	18 (36.0)	21 (42.9)	22 (41.5)
Invasive Fungal Infection	8 (13.1)	7 (14.0)	8 (16.3)	9 (17.0)
Enterobacteriaceae	12 (19.7)	7 (14.0)	4 (8.2)	6 (11.3)
Other	3 (4.9)	3 (6.0)	2 (4.1)	2 (3.8)

Table 2. Interventions by the ASP.

Type of intervention (%)	n=121
Treatment discontinuation	55 (45.4)
Dose modification	21 (17.4)
Antibiotic de-escalation	19 (15.7)
Pharmacokinetic monitoring	20 (16.5)
New treatment initiation	6 (5.0)
Antimicrobial agents with intervention (%)	
Carbapenem	21 (17.3)
Azoles	18 (14.9)
Linezolid	18 (14.9)
Aminoglycosides	12 (9.9)
Echinocandins	8 (6.6)
Quinolones	6 (5.0)
Other	38 (31.4)

It is widely known that the use of antimicrobial agents entails an increase in the selection and infection by multi-resistant strains^{14,16}. In haematological patients, the need for a frequent use of antimicrobial agents has led to an alarming increase in resistance to these agents, particularly for Gram negative bacteria⁸. In fact, various authors have linked the infection by multi-resistant strains with bad prognosis for these patients^{17,18}.

Similarly to other published experiences about the implementation of ASP programs in Critical Care Units^{9,22}, the most frequent intervention was the discontinuation of antimicrobial agents prescribed empirically. In patients with neutropenia, the potential infection by multi-resistant strains, as well as the difficulty to identify the germ causing said infection, will often lead to the use of broad-spectrum antimicrobial coverage, often during prolonged periods of time. In these patients, it is very important to discontinue treatment once the germ causing the infection has been identified, as well as when they have recovered from neutropenia, in order to prevent the selection and colonization by multi-resistant strains.

On the other hand, it is worth highlighting the work conducted in terms of dose adjustment and pharmacokinetic monitoring of antimicrobial agents. It has been demonstrated that the optimization of the pk/pD parameters will be a key factor in order to ensure an adequate exposure to antimicrobial agents, thus reducing the possibility of therapeutic failure, resistance development, and presence of adverse effects associated with the treatment²³. In this study, it has not been observed that the introduction of an ASP in the unit led to a reduction in the number of patients colonized by MRB. The implementation of this type of programs represents a significant reduction in the use of antimicrobial agents, and this could have a significant impact on the pressure of colonization by MRB and other opportunistic

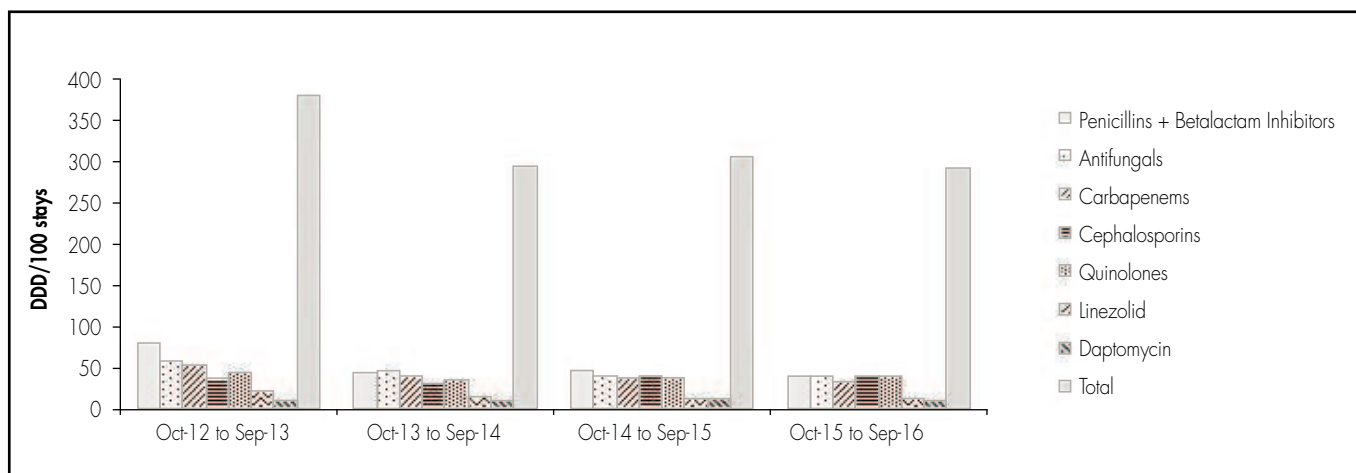


Figure 1. Evolution in the use of antimicrobial agents in the unit.

pathogens^{24,25}. However, it must be considered that the transmission of MRB between patients through healthcare professionals represents the main source of colonization in patients admitted to Critical Care Units²⁶. Not being able to identify which patients presented colonization by transmission is a limitation in this study. Regardless of this, various authors have associated the implementation of these programs with a lower incidence of colonization by MRB²⁷. Given the existing link between colonization and infection in Critical Care Units^{14,16}, we consider that this type of programs, in coordination with programs for prevention of hospital infection, will be essential in order to minimize the incidence of infections by multi-resistant strains. On the other hand, the limited number of hospital infection cases in this group of patients has prevented us from assessing the impact of the program on the incidence of hospital infection. It will be necessary to conduct comparative studies with a higher number of patients, in order to evaluate this hypothesis adequately.

It is worth highlighting that, unlike what has been published for other groups of patients^{9,28} the implementation of the ASP program has not represented a reduction in mean stay or mortality. So far, there have been few studies analyzing the impact of this type of programs on the clinical evolution of critical patients. Elligsen and cols²⁹, in their prospective study with 1-year intervention, observed that the implementation of an ASP program focused on specific antimicrobial groups achieved a reduction in their use, as well as the incidence of infection by *C. difficile*, but there was no reduction in hospital stay or mortality. Taggart and cols³⁰ also described the impact of an ASP program in a medical-surgical ICU. After one year of intervention, they did not observe significant reductions in mean stay and mortality. In this

study, the authors reached the conclusion that studies with longer duration are necessary in order to assess the impact of the ASP on clinical evolution and resistances.

On the other hand, the haematological patient admitted to ICU presents a high complexity management, and their prognosis depends to a high extent on the fast intervention by specialists³¹; therefore, it will be difficult for this type of programs to have any effect on the clinical evolution of this group of patients at short term. However, we have observed a trend towards the reduction in the number of re-admissions to the unit since the program was implemented, and this leads us to think that an adequate selection and dose adjustment of treatment could have a positive impact on their evolution at mid-long term.

This study presents certain limitations. First of all, the results of the pre and post-intervention analysis could be influenced by other factors besides the intervention, which could modify the evolution of the patients in the unit, including changes in admission criteria, implementation of new programs for hospital infection control, or modifications in treatment protocols. Throughout the intervention period, various strategies have been set up with the objective of reducing the spread of MRB, including programs of active surveillance for handwashing, the incorporation of chlorhexidine to patients' daily hygiene, as well as the use of silver-ion impregnated parabens. However, none of these strategies has demonstrated any clinical impact on patients in our unit, beyond a reduction in the incidence of MRB colonization. The measures included in the Bacteremia Zero and Pneumonia Zero programs³² have demonstrated a positive impact on patients admitted to Spanish ICUs. However, these measures had been implemented in the unit before the

Table 3. Impact of the ASP program on clinical results of patients.

	Pre-Intervention Oct-12 to Sep-13	Intervention Oct-13 to Sep-14	p
Days with mechanical ventilation ¹ (Mean; SD)	8.3 (2.3)	4.7 (0.7)	0.156
Days of stay at ICU (Mean; SD)	6.9 (7.4)	6.7 (7.7)	0.887
No. of patients deceased at ICU (%)	30 (44.1)	78 (45.9)	0.834
No. of re-admissions (%)	10 (14.7)	12 (7.4)	0.051
No. of patients colonized with MRB ² (%)	13 (19.1)	30 (17.8)	0.800
No. of patients with hospital infection (%)	3 (4.4)	7 (4.1)	0.928
Pneumonia associated with mechanical ventilation	0	1	*
Bacteremia associated with catheter	2	3	*
Urinary tract infection	1	2	*
Infection by <i>Clostridium difficile</i>	0	1	*

¹In patients with mechanical ventilation; ²MRB=Multi-Resistant Bacteria.

period of the study. It is worth highlighting that in our unit, no significant changes have been conducted during the period of intervention in terms of admission criteria or protocols for infection treatment in this type of patients; we have not found any significant changes in the severity criteria of haematological patients admitted to the unit. On the other hand, slight variations have been found regarding the type of underlying haematological disease in patients admitted to our unit. However, as previously discussed,

the prognosis of haematological patients admitted to a Critical Care Unit will depend to a high extent on a fast and adequate clinical intervention³⁰, beyond the haematological disease itself.

Summing up, the intervention of an ASP on critical haematological patients will achieve an optimization in antimicrobial treatment, without any negative consequences on patient evolution; it appears as a very valuable tool in order to reduce the selection of multi-resistant strains.

Bibliography

- Klastersky J, Amey L, Maertens J, Georgala A, Muanza F, Aoun M, *et al*. Bacteraemia in febrile neutropenic cancer patients. *Int J Antimicrob Agents*. 2007;30.
- Kang C-I, Song J-H, Chung DR, Peck KR, Ko KS, Yeom J-S, *et al*. Risk factors and pathogenic significance of severe sepsis and septic shock in 2286 patients with gram-negative bacteremia. *J Infect*. 2011;62(1):26-33.
- Jeddi R, Achour M, Amor RB, Aissaoui L, Bouterâa VV, Kacem K, *et al*. Factors associated with severe sepsis: prospective study of 94 neutropenic febrile episodes. *Hematol Amst Neth*. 2010;15(1):28-32.
- Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, Perfect J, Ullmann AJ, Walsh TJ, *et al*. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med*. 2007;356(4):348-59.
- Maschmeyer G, Haas A, Cornely OA. Invasive aspergillosis: epidemiology, diagnosis and management in immunocompromised patients. *Drugs*. 2007;67(11):1567-601.
- Tatarelli P, Mikulska M. Multidrug-resistant bacteria in hematology patients: emerging threats. *Future Microbiol*. 2016;11:767-80.
- Pouch SM, Satlin MJ. Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae in Special Populations: Solid Organ Transplant Recipients, Stem Cell Transplant Recipients, and Patients with Hematologic Malignancies. *Virulence*. 2016;28:1-12.
- Baker TM, Satlin MJ. The growing threat of multidrug-resistant Gram-negative infections in patients with hematologic malignancies. *Leuk lymphoma*. 2016;57(10):2245-58.
- Wagner B, Filice GA, Drekonja D, Greer N, MacDonald R, Rutks L, *et al*. Antimicrobial stewardship programs in inpatient hospital settings: a systematic review. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2014;35(10):1209-28.
- Luyt C-E, Bréchet N, Trouillet J-L, Chastre J. Antibiotic stewardship in the intensive care unit. *Crit Care Lond Engl*. 2014;18(5):480.
- Rodríguez-Baño J, Paño-Pardo JR, Alvarez-Rocha L, Asensio Á, Calbo E, *et al*; GEIH-SEIMC; SEFH; SEMPSPH. Programs for optimizing the use of antibiotics (PROA) in Spanish hospitals: GEIH-SEIMC, SEFH and SEMPSPH consensus document. *Farm Hosp* 2012;36:33.e1-30.
- Chung GW, Wu JE, Yeo CL, Chan D, Hsu LY. Antimicrobial stewardship: a review of prospective audit and feedback systems and an objective evaluation of outcomes. *Virulence*. 2013;4(2):151-7.
- Baker TM, Satlin MJ. The growing threat of multidrug-resistant Gram-negative infections in patients with hematologic malignancies. *Leuk lymphoma*. 2016;57(10):2245-58.
- Falagas ME, Rafailidis PI, Kofteridis D, Vrtizli S, Chelvatzoglu FC, Papaioannou V, *et al*. Risk factors of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infections: a matched case control study. *J Antimicrob Chemother*. 2007;60(5):1124-30.
- Schwaber MJ, Klarfeld-Lidji S, Navon-Venezia S, Schwartz D, Leavitt A, Carmeli Y. Predictors of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* acquisition among hospitalized adults and effect of acquisition on mortality. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52(3):1028-33.
- Patel G, Huprikar S, Factor SH, Jenkins SG, Calfee DP. Outcomes of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection and the impact of antimicrobial and adjunctive therapies. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008;29(12):1099-106.
- Gudiol C, Tubau F, Calatayud L, Garcia-Vidal C, Cisal M, Sánchez-Ortega I, *et al*. Bacteraemia due to multidrug-resistant Gram-negative bacilli in cancer patients: risk factors, antibiotic therapy and outcomes. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66(3):657-63.
- Tumbarello M, Spanu T, Caira M, Trecarichi EM, Laurenti L, Montuori E, *et al*. Factors associated with mortality in bacteremic patients with hematologic malignancies. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2009;64(3):320-6.
- Mertz D, Brooks A, Irfan N, Sung M. Antimicrobial stewardship in the intensive care setting—a review and critical appraisal of the literature. *Swiss Med Wkly*. 2015;145:w14220.
- 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;62(8):1009-17.
- Katsios CM, Burry L, Nelson S, Jivraj T, Lapinsky SE, Wax RS, *et al*. An antimicrobial stewardship program improves antimicrobial treatment by culture site and the quality of antimicrobial prescribing in critically ill patients. *Crit Care*. 2012;16(6):R216.
- Candeloro CL, Kelly LM, Bohdanowicz E, Martin CM, Bombassaro AM. Antimicrobial use in a critical care unit: a prospective observational study. *Int J Pharm Pract*. 2012;20(3):164-71.
- Lodise TP, Drusano GL. Pharmacokinetics and pharmacodynamics: optimal antimicrobial therapy in the intensive care unit. *Crit Care Clin*. 2011;27(1):1-18.
- Maseda E, Salgado P, Anillo V, Ruiz-Carrascoso G, Gómez-Gil R, Martín-Funke C, *et al*. Risk factors for colonization by carbapenemase-producing enterobacteria at admission to a Surgical ICU: A retrospective study. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2016;pii:S0213-005X(16)30002-7.
- Vasudevan A, Mukhopadhyay A, Li J, Yuen EGY, Tambyah PA. A prediction tool for nosocomial multi-drug Resistant Gram-Negative Bacilli infections in critically ill patients - prospective observational study. *BMC Infect Dis*. 2014;14:615.
- Rusotto V, Cortegiani A, Raineri SM, Giarratano A. Bacterial contamination of inanimate surfaces and equipment in the intensive care unit. *J Intensive Care* 2015;3:54.
- DiazGranados CA. Prospective audit for antimicrobial stewardship in intensive care: impact on resistance and clinical outcomes. *Am J Infect Control*. 2012;40(6):526-9.
- Güerri-Fernández R, Villar-García J, Herrera-Fernández S, Trenchs-Rodríguez M, Fernández-Morato J, Moro L, *et al*. An antimicrobial stewardship program reduces antimicrobial therapy duration and hospital stay in surgical wards. *Rev Esp Quimioter*. 2016;29:119-21.
- Elligsen M, Walker SA, Pinto R, Simor A, Mubareka S, Rachlis A *et al*. Audit and feedback to reduce broad spectrum antibiotic use among intensive care unit patients: a controlled interrupted time series analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2012;33:354-61.
- Taggart IR, Leung E, Muller MP, Matukas LM, Daneman N. Differential outcome of an antimicrobial stewardship audit and feedback program in two intensive care units: a controlled interrupted time series study. *BMC Infect Dis*. 2015;15:480.
- Azoulay E, Mokart D, Pène F, Lambert J, Kouatchet A, Mayaux J, *et al*. Outcomes of Critically Ill Patients With Hematologic Malignancies: Prospective Multicenter Data From France and Belgium—A Groupe de Recherche Respiratoire en Réanimation Onco-Hématologique Study. *J Clin Oncol*. 2013;31:2810-8.
- Montero JG, Lerma FÁ, Gallego PR, Martínez MP, Rocha LÁ, Gaité FB, *et al*. Combatting resistance in intensive care: the multimodal approach of the Spanish ICU "Zero Resistance" program. *Crit Care*. 2015;16:19:114.

VERSIÓN ESPAÑOLA

Aportación a la literatura científica

El manejo de la infección en el paciente hematológico que ingresa en una unidad de pacientes críticos constituye un desafío de gran complejidad. Las graves implicaciones de un tratamiento inapropiado sobre el pronóstico hace que en este grupo de pacientes sea frecuente la prescripción de múltiples antimicrobianos durante largos periodos de tiempo. No obstante, esta situación no esta exenta de riesgos, entre los que se encuentran la aparición de eventos adversos y la selección de cepas multirresistentes. En este artículo mostramos nuestra experiencia tras la implantación de un programa tipo "antimicrobial stewardship" en este grupo de pacientes de gran complejidad y sin experiencia previa descrita. Nuestros resultados muestran que en este grupo de pacientes la prescripción de antimicrobianos está sujeta un número importante de oportunidades de mejora y refuerza a necesidad de implantación de este tipo de programas en estas unidades.

Introducción

En los pacientes con enfermedad hematológica, la infección bacteriana o fúngica es una causa frecuente de morbi-mortalidad, especialmente durante los episodios de neutropenia¹. De hecho, entre un 20-30% de estos pacientes desarrolla cuadros de sepsis grave durante su enfermedad^{2,3} y hasta 7% de los pacientes pueden desarrollara una infección fúngica invasora⁴.

El número de pacientes con inmunosupresión se ha incrementado notablemente durante los últimos años, debido al aumento en el número de tratamientos agresivos para la curación de la enfermedad, el aumento en el número trasplantes y el aumento de la edad de la población que

recibe dichos tratamientos⁵. La aplicación de estas terapias agresivas, la toxicidad de la quimioterapia, la profunda inmunosupresión inducida durante periodos prolongados de tiempo y la aparición de enfermedad injerto contra huésped conducen a complicaciones graves que conlleven al ingreso de estos pacientes en las unidades de cuidados intensivos (UCI).

Durante las últimas décadas, el aumento de resistencias bacterianas a antimicrobianos se ha incrementado de forma notable, siendo particularmente importante en los pacientes onco-hematológicos. En estas unidades ha sido especialmente relevante el incremento de resistencias de enterobacterias a antibióticos betalactámicos y las resistencias a múltiples antimicrobianos de *Pseudomonas aeruginosa*⁶⁻⁸.

En este contexto, durante los últimos años se ha potenciado el desarrollo de programas de optimización de antimicrobianos (PROA), destinados a optimizar y reducir el consumo de antimicrobianos, presentándose como una herramienta con impacto potencial para reducir o limitar el avance de las resistencias a los mismos^{9,11}. No obstante, los estudios publicados sobre el papel de este tipo de programas sobre el paciente hematológico aún son limitados.

El propósito del presente estudio es evaluar el impacto clínico de un PROA sobre la evolución clínica de los pacientes hematológicos ingresados en una unidad de pacientes críticos.

Métodos

Se diseñó un estudio cuasi-experimental pre-post intervención. La UCI en donde se instauró el programa es una UCI médica de 24 camas, de un hospital terciario con 961 camas, recibiendo una media anual de 1.735 ingresos en el periodos 2013-2015. Para el presente estudio, se incluyeron aquellos pacientes con enfermedad hematológica que ingresaron en la unidad de pacientes críticos durante el periodo Octubre de 2013 a Septiembre de 2016.

Tabla 1. Características de los pacientes hematológicos ingresados en la unidad.

	Pre-Intervención	Intervención		
	Oct-12 a Sep-13	Oct-13 a Sep-14	Oct-14 a Sep-15	Oct-15 a Sep-16
N° pacientes hematológicos ingresados	68	55	56	58
Edad (años) (Media; DE)	55,5 (11,9)	54,7 (12,4)	49,0 (14,1)	48,6 (13,4)
Hombres (%)	43 (63,2)	31 (56,3)	22 (39,3)	29 (50,0)
APACHE-II (Mediana; RIQ)	23 (21-26)	21 (18-25)	22 (19-26,5)	23 (21-25)
Enfermedad hematológica (%)				
Leucemia Mieloide Aguda	34 (50,0)	21 (38,2)	23 (41,0)	29 (50,0)
Leucemia Linfoblástica Aguda	5 (7,4)	9 (16,4)	9 (16,1)	8 (13,8)
Mieloma Múltiple	5 (7,4)	4 (7,2)	5 (8,9)	1 (1,8)
Linfoma	15 (22,0)	7 (12,7)	8 (14,3)	10 (17,2)
Otros	9 (13,2)	14 (25,5)	11 (19,7)	10 (17,2)
Causa de Ingreso (%)				
Insuficiencia respiratoria aguda	34 (50,0)	25 (45,4)	23 (41,0)	21 (42,0)
Sepsis/Shock Séptico	18 (26,5)	16 (29,1)	17 (33,4)	23 (46,0)
Otros	16 (23,5)	14 (25,5)	16 (28,6)	2 (4,0)
Pacientes con ventilación mecánica (%)	29 (42,6)	22 (40,0)	12 (21,8)	20 (40,0)
Pacientes con fármacos vasoactivos (%)	31 (45,6)	28 (50,9)	24 (42,8)	29 (50,0)
Pacientes con infección activa durante el ingreso (%)	61 (89,7%)	50 (90,9%)	49 (87,5%)	53 (91,4%)
Agente responsable de la infección (%)				
No aislamientos	21 (34,4)	15 (30,0)	14 (28,6)	16 (30,2)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	19 (31,1)	18 (36,0)	21 (42,9)	22 (41,5)
Infección fúngica invasora	8 (13,1)	7 (14,0)	8 (16,3)	9 (17,0)
Enterobacterias	12 (19,7)	7 (14,0)	4 (8,2)	6 (11,3)
Otros	3 (4,9)	3 (6,0)	2 (4,1)	2 (3,8)

Metodología de trabajo del PROA

En Octubre de 2013, se instauró un programa PROA en la unidad. En resumen, el PROA está formado por una intensivista experta en el manejo de la infección en el paciente crítico y un farmacéutico clínico, con el apoyo de un microbiólogo evaluaban tres veces por semana todos los pacientes en tratamiento antibiótico de la unidad. En el caso de encontrar alguna incidencia en la prescripción, se realizó una intervención cara a cara con el prescriptor (auditoría prospectiva)¹², siguiendo la evolución del paciente implicado tras modificación consensuada.

De los pacientes incluidos en el estudio, se registraron datos demográficos, enfermedad hematológica de base, motivo de ingreso en la unidad, escala de gravedad al ingreso (APACHE II), así como necesidad de fármacos vasoactivos. En aquellos pacientes que ingresaron por causa infecciosa o que desarrollaron infección durante el ingreso, se registró el agente infeccioso responsable del mismo.

Para analizar el impacto del programa sobre la evolución clínica de los pacientes hematológicos en la unidad se comparó en el periodo previo a la intervención (Octubre 2012-Septiembre 2013) y el periodo intervención (Octubre 2013-Septiembre 2016) la mortalidad intra UCI, los días de estancia en la unidad, el porcentaje de reingresos los 30 días posteriores al alta de la unidad, así como los días de ventilación mecánica en los pacientes intubados.

Así mismo, en aquellos pacientes en los que se realizó intervención, se determinó el número de recaídas del proceso infeccioso posteriores a la intervención. Se describió como recaída del proceso infeccioso como la reaparición del cuadro infeccioso que requirió la re-introducción del antimicrobiano retirado o modificación de la pauta realizada tras la intervención del PROA durante las 72 h posteriores a la intervención.

Para determinar el impacto del programa sobre la colonización e infección por bacterias multiresistentes (BMR), se determinó la evolución del número de pacientes con nueva colonización por BMR durante su estancia en la unidad (definida como aparición de una nueva BMR tras > 48h de estancia en la unidad), así como el número de infecciones nosocomiales causadas por los mismos durante el mismo periodo. El análisis de vigilancia epidemiológica para detectar colonización por BMR se realizó dos veces por semana, mediante cultivos rectal, y orofaríngeo y cultivo de aspirado bronquial en los pacientes intubados. Así mismo, se recogió el consumo anual de antimicrobianos en la unidad durante el periodo de estudio.

El análisis estadístico se llevó a cabo a través del programa Stata v.13.0. La comparación de las variables entre el grupo pre y post intervención se llevó a cabo mediante pruebas paramétricas (Fischer, t de Student) o no

paramétricas (χ^2 , U de Mann-Whitney) de acuerdo al análisis de normalidad de la muestra. La mortalidad a los 30 días de ingreso en la unidad se analizó mediante regresión de Cox.

El estudio contó con la aprobación del Comité de Ética de del Hospital.

Resultados

Durante el periodo de estudio, 324 antimicrobianos de 169 pacientes hematológicos fueron evaluados por equipo PROA. Las características de los pacientes revisados se encuentran definidos en la tabla 1.

Tras la revisión de tratamiento, se produjeron 121 modificaciones en el tratamiento. Las recomendaciones dadas por el equipo PROA se incluyen en la tabla 2. La mayoría de las recomendaciones (82,6%) fueron aceptadas por los médicos responsables. Únicamente en tres pacientes (2,5%) se observó una recaída del proceso infeccioso tras la retirada propuesta del antimicrobiano, debiéndose reinstaurar el tratamiento. La evolución del consumo de antimicrobianos tras la implantación del PROA en la unidad de se muestra en la figura 1.

La evolución clínica de los pacientes durante los periodos pre y post-intervención se encuentran reflejados en la tabla 3. No se observaron diferencias significativas en la estancia media, mortalidad intra-UCI o en el porcentaje de reingresos de pacientes hematológicos en la unidad. Así mismo, no se observó una reducción significativa en la mortalidad a los 30 días de ingreso durante el periodo de intervención (HR:0,893; p=0,669). Tampoco se encontraron diferencias en la duración de ventilación mecánica en aquellos pacientes hematológicos intubados.

Respecto al periodo previo de intervención, no observamos una reducción significativa en el porcentaje de nuevas colonizaciones por BMR durante su estancia en la unidad. Tampoco se observaron diferencias significativas en el número de infecciones nosocomiales en este grupo de pacientes entre ambos periodos.

Discusión

Los resultados del presente estudio muestran que la implantación de un PROA basado en auditoría prospectiva en una unidad de pacientes críticos conlleva a un número relevante de intervenciones sobre la prescripción de antimicrobianos, incluyendo un importante número de suspensiones de tratamiento, sin que esto suponga un impacto negativo sobre la evolución clínica de los pacientes hematológicos ingresados en la unidad.

El manejo de la infección en el paciente hematológico constituye uno de los grandes retos para los intensivistas. El impacto de una adecuada elección del antimicrobiano sobre la supervivencia de estos pacientes así como elevado porcentaje de episodios sin aislamiento microbiológico hacen que la utilización de antimicrobianos de amplio espectro sean una práctica habitual en este grupo de pacientes¹³. No obstante, en muchas ocasiones la selección o duración del tratamiento no se corresponde con la evidencia clínica disponible y contribuye a un aumento del riesgo de toxicidad, costes y selección de BMR. Es ampliamente conocido que el empleo de antimicrobianos conlleva un incremento en la selección e infección por cepas multiresistentes¹⁴⁻¹⁶. En el paciente hematológico, la necesidad de utilización frecuente de antimicrobianos ha conducido a un incremento preocupante de la resistencia a antimicrobianos, especialmente para las bacterias Gram negativas⁸. De hecho, varios autores han relacionado la infección por cepas multiresistentes y un mal pronóstico en estos pacientes^{17,18}.

Al igual que en otras experiencias publicados sobre la implantación de programas PROA en las unidades de críticos^{19,22}, la intervención más frecuentemente realizada fue la suspensión de antimicrobianos pautados de forma empírica. En el paciente neutropénico, la posibilidad de infección por cepas multiresistentes así como la dificultad para identificar el germen responsable de la misma obliga a la utilización de una cobertura antimicrobiana de amplio espectro, en muchas ocasiones durante periodos prolongados. En estos pacientes la suspensión de tratamientos una vez identificado el germen responsable de la infección, así como una vez recuperados de la neutropenia resulta clave para evitar la selección y colonización cepas multiresistentes.

Por otro lado, cabe destacar la labor realizada en el ajuste de dosificaciones y monitorización farmacocinética de los antimicrobianos. Se ha demostrado que la optimización de los parámetros pk/pD resulta clave para asegurar una adecuada exposición del antimicrobiano, minimizando la posibilidad

Tabla 2. Intervenciones realizadas por el equipo PROA.

Tipo de intervención (%)	n=121
Suspensión de tratamiento	55 (45,4)
Modificación de dosis	21 (17,4)
Desescalada antibiótica	19 (15,7)
Monitorización farmacocinética	20 (16,5)
Inicio nuevo tratamiento	6 (5,0)
Antimicrobianos con intervención (%)	
Carbapenem	21 (17,3)
Azoles	18 (14,9)
Linezolid	18 (14,9)
Aminoglucósidos	12 (9,9)
Equinocandinas	8 (6,6)
Quinolonas	6 (5,0)
Otros	38 (31,4)

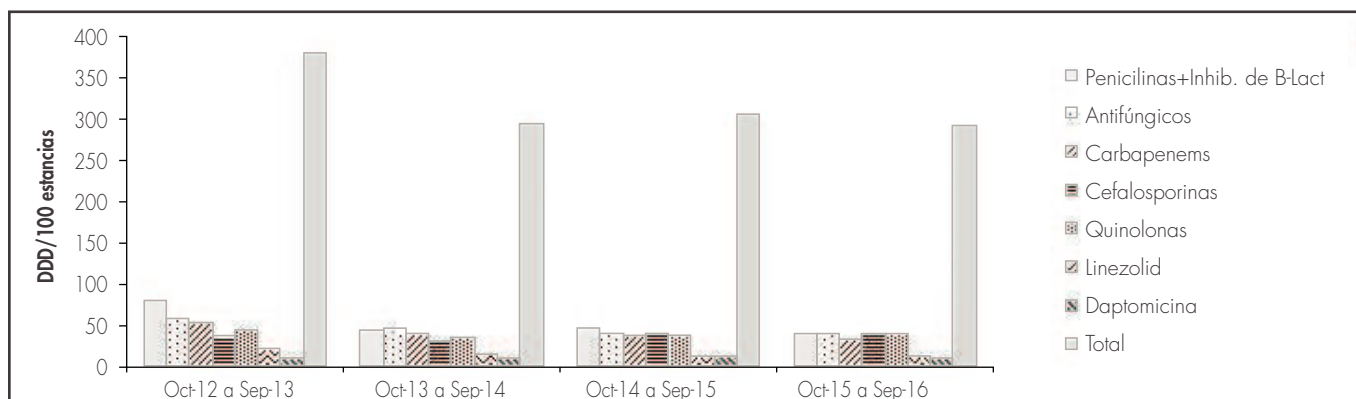


Figura 1. Evolución en el consumo de antimicrobianos en la unidad.

Tabla 3. Impacto del programa PROA sobre el resultado clínico de los pacientes.

	Pre-Intervención Oct-12 a Sep-13	Intervención Oct-13 a Sep-14	p
Días de ventilación mecánica ¹ (Media; DE)	8,3 (2,3)	4,7 (0,7)	0,156
Días de estancia en UCI (Media; DE)	6,9 (7,4)	6,7 (7,7)	0,887
Nº pacientes fallecidos en UCI (%)	30 (44,1)	78 (45,9)	0,834
Nº de readmisiones (%)	10 (14,7)	12 (7,4)	0,051
Nº Pacientes colonizados con BMR ² (%)	13 (19,1)	30 (17,8)	0,800
Nº de pacientes con infección nosocomial (%)	3 (4,4)	7 (4,1)	0,928
Neumonía asociada a ventilación mecánica	0	1	*
Bacteremia relacionada con catéter	2	3	*
Infección del tracto urinario	1	2	*
Infección por <i>Clostridium difficile</i>	0	1	*

¹En pacientes con ventilación mecánica; ²BMR=Bacteria Multirresistente

de fracaso terapéutico, génesis de resistencias y aparición de efectos adversos asociados al tratamiento²³.

En este estudio, no se ha observado que la introducción de un PROA en la unidad ha disminuido el número de pacientes colonizados por BMR. La implantación de este tipo de programas supone una reducción considerable del consumo de antimicrobianos, lo que podría afectar considerablemente a la presión de colonización por BMR y otros patógenos oportunistas^{24,25}. No obstante, se ha de considerar que la transmisión de BMR entre pacientes a través de los profesionales sanitarios constituye la principal fuente de colonización en los pacientes ingresados en las unidades de críticos²⁶. El no poder identificar qué pacientes presentaron colonización por transmisión es una limitación de este estudio. A pesar de ello, varios autores han relacionado la implantación de estos programas con una menor incidencia de colonización por BMR²⁷. Dada la relación existente entre colonización e infección en las unidades de críticos^{14,16}, consideramos que este tipo de programas, en coordinados con los programas de prevención de infección nosocomial, resultan imprescindibles para minimizar la incidencia de infecciones por cepas multirresistentes. Por otro lado, el reducido número de casos de infección nosocomial en este grupo de pacientes ha impedido evaluar el impacto del programa la sobre la incidencia de infección nosocomial. Son necesarios estudios comparativos con un mayor número de pacientes para evaluar correctamente esta hipótesis. Cabe destacar que, a diferencia de lo publicado para otros grupos de pacientes^{9,28} la implantación del programa PROA no ha supuesto una disminución en la estancia media o en la mortalidad. Hasta las fecha, son reducidos los estudios que han analizado el impacto de este tipo de programas sobre la evolución clínica de los pacientes críticos. Elligsen y cols²⁹, un estudio prospectivo de un año de intervención observó que la implantación de programa PROA centrado en ciertos grupos de antimicrobianos conseguía reducir el consumo de los mismos, así como la incidencia de infección por *C. difficile*,

pero no se encontró reducción en la estancia hospitalaria ni en la mortalidad. Taggart y cols³⁰ también describieron el impacto de un programa PROA en una UCI médica quirúrgica. Tras un año intervención, no observaron diferencias significativas en la estancia media y mortalidad. En este estudio, los autores concluyeron que es necesario estudios más duraderos para evaluar el impacto del PROA sobre la evolución clínica y las resistencias.

Por otro lado, el paciente hematológico que ingresa en UCI es un paciente de gran complejidad en el manejo, y su pronóstico depende en gran medida de una rápida intervención de los especialistas³¹, por lo que resulta complicado que este tipo de programas puedan tener un efecto sobre la evolución clínica de este grupo de pacientes a corto plazo. Sin embargo, si hemos observado una tendencia al reducción en el número de reingresos en la unidad a partir de la implantación del programa, lo que nos mueve a pensar que una adecuada selección y ajuste de dosificación de tratamiento podría tener un impacto positivo en su evolución a medio-largo plazo.

El estudio presenta ciertas limitaciones. En primer lugar, los resultados de los análisis pre y post-intervención pueden verse influenciados por otros factores además de la propia intervención que pueden modificar la evolución de los pacientes en la unidad, incluyendo cambios en los criterios de admisión, implementación de nuevos programas de control de la infección nosocomial o modificaciones en los protocolos de tratamiento. A lo largo del periodo de intervención, varias estrategias se han puesto en marcha con el objetivo de reducir la diseminación de BMR, incluyendo programas de vigilancia activa de lavado de manos, incorporación de clorhexidina al lavado diario de pacientes así como el uso de parabanes impregnando en ion plata. No obstante, ninguna de estas estrategias ha demostrado tener un impacto clínico sobre los pacientes de nuestra unidad, más allá de reducir la incidencia de colonización por BMR. Las medidas incluidas dentro de los programas Bacteremia Zero y Neumonía Zero³² si han demostrado tener un impacto

positivo en los pacientes admitidos en las UCIs españolas. No obstante, estas medidas se implementaron en la unidad antes del periodo de estudio. Cabe destacar que en nuestra unidad, durante el periodo de intervención no se han producido cambios sustanciales en los criterios de ingreso ni en los protocolos de tratamiento de infección en este tipo de pacientes ni hemos encontrado cambios significativos en los criterios de gravedad de los pacientes hematológicos admitidos en la unidad. Por otro lado, se han encontrado pequeñas variaciones en el tipo de enfermedad hematológica de base en los

pacientes que ingresan en nuestra unidad. No obstante, como se ha comentado anteriormente, el pronóstico del paciente hematológico que ingresa en una unidad de críticos depende en gran medida de una rápida y adecuada intervención clínica³⁰, más allá de la propia enfermedad hematológica. En resumen, la intervención de un PROA sobre el paciente crítico hematológico consigue optimizar el tratamiento antimicrobiano sin repercusiones negativas sobre la evolución del paciente, mostrándose como una herramienta de gran valor para reducir la selección de cepas multirresistentes.

Bibliografía

- Klastersky J, Ameye L, Maertens J, Georgala A, Muanza F, Aoun M, *et al.* Bacteraemia in febrile neutropenic cancer patients. *Int J Antimicrob Agents.* 2007;30.
- Kang C-I, Song J-H, Chung DR, Peck KR, Ko KS, Yeom J-S, *et al.* Risk factors and pathogenic significance of severe sepsis and septic shock in 2286 patients with gram-negative bacteremia. *J Infect.* 2011;62(1):26-33.
- Jeddi R, Achour M, Amor RB, Aissaoui L, Bouterâa W, Kacem K, *et al.* Factors associated with severe sepsis: prospective study of 94 neutropenic febrile episodes. *Hematol Amst Neth.* 2010;15(1):28-32.
- Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, Perfect J, Ullmann AJ, Walsh TJ, *et al.* Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med.* 2007;356(4):348-59.
- Maschmeyer G, Haas A, Cornely OA. Invasive aspergillosis: epidemiology, diagnosis and management in immunocompromised patients. *Drugs.* 2007;67(11):1567-601.
- Tatarella P, Mikulska M. Multidrug-resistant bacteria in hematology patients: emerging threats. *Future Microbiol.* 2016;11:767-80.
- Pouch SM, Satlin MJ. Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae in Special Populations: Solid Organ Transplant Recipients, Stem Cell Transplant Recipients, and Patients with Hematologic Malignancies. *Virulence.* 2016;28:1-12.
- Baker TM, Satlin MJ. The growing threat of multidrug-resistant Gram-negative infections in patients with hematologic malignancies. *Leuk lymphoma.* 2016;57(10):2245-58.
- 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;35(10):1209-28.
- Luyt C-E, Bréchet N, Trouillet J-L, Chastre J. Antibiotic stewardship in the intensive care unit. *Crit Care Lond Engl.* 2014;18(5):480.
- Rodríguez-Baño J, Paño-Pardo JR, Álvarez-Rocha L, Asensio Á, Calbo E, *et al.* GEIH-SEIMC; SEFH; SEMPSPH. Programs for optimizing the use of antibiotics (PROA) in Spanish hospitals: GEIH-SEIMC, SEFH and SEMPSPH consensus document. *Farm Hosp* 2012;36:33.e1-30.
- Chung GW, Wu JE, Yeo CL, Chan D, Hsu LY. Antimicrobial stewardship: a review of prospective audit and feedback systems and an objective evaluation of outcomes. *Virulence.* 2013;4(2):151-7.
- Baker TM, Satlin MJ. The growing threat of multidrug-resistant Gram-negative infections in patients with hematologic malignancies. *Leuk lymphoma.* 2016;57(10):2245-58.
- Falagas ME, Rafailidis PI, Kofteridis D, Vrtzili S, Chelvatoglou FC, Papaioannou V, *et al.* Risk factors of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infections: a matched case control study. *J Antimicrob Chemother.* 2007;60(5):1124-30.
- Schwaber MJ, Klarfeld-Lidji S, Navon-Venezia S, Schwartz D, Leavitt A, Carmeli Y. Predictors of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* acquisition among hospitalized adults and effect of acquisition on mortality. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52(3):1028-33.
- Patel G, Huprikar S, Factor SH, Jenkins SG, Calfee DP. Outcomes of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection and the impact of antimicrobial and adjunctive therapies. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2008;29(12):1099-106.
- Gudiol C, Tubau F, Calatayud L, García-Vidal C, Císal M, Sánchez-Ortega I, *et al.* Bacteraemia due to multidrug-resistant Gram-negative bacilli in cancer patients: risk factors, antibiotic therapy and outcomes. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66(3):657-63.
- Tumbarello M, Spanu T, Caira M, Trecarichi EM, Laurenti L, Montuori E, *et al.* Factors associated with mortality in bacteremic patients with hematologic malignancies. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2009;64(3):320-6.
- Mertz D, Brooks A, Irfan N, Sung M. Antimicrobial stewardship in the intensive care setting—a review and critical appraisal of the literature. *Swiss Med Wkly.* 2015;145:w14220.
- 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;62(8):1009-17.
- Katsios CM, Burry I, Nelson S, Jivraj T, Lapinsky SE, Wax RS, *et al.* An antimicrobial stewardship program improves antimicrobial treatment by culture site and the quality of antimicrobial prescribing in critically ill patients. *Crit Care.* 2012;16(6):R216.
- Candeloro CL, Kelly LM, Bohdanowicz E, Martin CM, Bombassaro AM. Antimicrobial use in a critical care unit: a prospective observational study. *Int J Pharm Pract.* 2012;20(3):164-71.
- Lodise TP, Drusano GL. Pharmacokinetics and pharmacodynamics: optimal antimicrobial therapy in the intensive care unit. *Crit Care Clin.* 2011;27(1):1-18.
- Maseda E, Salgado P, Anillo V, Ruiz-Carrascoso G, Gómez-Gil R, Martín-Funke C, *et al.* Risk factors for colonization by carbapenemase-producing enterobacteria at admission to a Surgical ICU: A retrospective study. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2016;pii:S0213-005X(16)30002-7.
- Vasudevan A, Mukhopadhyay A, Li J, Yuen EGY, Tambyah PA. A prediction tool for nosocomial multi-drug Resistant Gram-Negative Bacilli infections in critically ill patients - prospective observational study. *BMC Infect Dis.* 2014;14:615.
- Rusotto V, Cortegiani A, Raineri SM, Giaratano A. Bacterial contamination of inanimate surfaces and equipment in the intensive care unit. *J Intensive Care* 2015;3:54.
- DiazGranados CA. Prospective audit for antimicrobial stewardship in intensive care: impact on resistance and clinical outcomes. *Am J Infect Control.* 2012;40(6):526-9.
- Güerri-Fernández R, Villar-García J, Herrera-Fernández S, Trenchs-Rodríguez M, Fernández-Morato J, Moro L, *et al.* An antimicrobial stewardship program reduces antimicrobial therapy duration and hospital stay in surgical wards. *Rev Esp Quimioter.* 2016;29:119-21.
- Elligsen M, Walker SA, Pinto R, Simor A, Mubareka S, Rachlis A *et al.* Audit and feedback to reduce broad spectrum antibiotic use among intensive care unit patients: a controlled interrupted time series analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2012;33:354-61.
- Taggart IR, Leung E, Muller MP, Matukas LM, Daneman N. Differential outcome of an antimicrobial stewardship audit and feedback program in two intensive care units: a controlled interrupted time series study. *BMC Infect Dis.* 2015;15:480.
- Azoulay E, Mokart D, Pène F, Lambert J, Kouatchet A, Mayaux J, *et al.* Outcomes of Critically Ill Patients With Hematologic Malignancies: Prospective Multicenter Data From France and Belgium—A Groupe de Recherche Respiratoire en Réanimation Onco-Hématologique Study. *J Clin Oncol.* 2013;31:2810-8.
- Montero JG, Lerma FÁ, Gallego PR, Martínez MP, Rocha LÁ, Gaité FB, *et al.* Combatting resistance in intensive care: the multimodal approach of the Spanish ICU "Zero Resistance" program. *Crit Care.* 2015;16:19:114.