

# Alternativas terapéuticas frente a bacterias resistentes

Juan Pasquau  
Svetlana Sadyrbaeva  
Samantha E. De Jesús  
Carmen Hidalgo-Tenorio

## El papel de los programas de optimización de la antibioterapia (PROA) en el control de las resistencias bacterianas

Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Virgen de las Nieves. Complejo Hospitalario Universitario de Granada.

### RESUMEN

La mejora del pronóstico de las infecciones y del problema de las resistencias bacterianas, que se han convertido en un reto parecido al del 'cambio climático', requiere una mayor implicación de la Administración, un aumento de la 'conciencia social' y el desarrollo de una red corporativa específica en el ámbito nacional, que incluya a la industria farmacéutica. Sin embargo, antes debemos consolidar en nuestros centros sanitarios los Programas de Optimización de la Antibioterapia con expertos que se dediquen a mejorar la efectividad de la antibioterapia en las infecciones graves y a reducir la exposición global a los antibióticos en base, sobre todo, a la reducción controlada de la duración de los tratamientos.

**Palabras Clave:** Resistencias Bacterianas, Programas de Optimización de la Antibioterapia.

### The role of antimicrobial stewardship programs in the control of bacterial resistance

#### ABSTRACT

In order to improve infection prognosis and reduce the existing microbial resistance problem (a challenge similar to that of climate change), a higher implication of the Administration, an increased level of social awareness and the development of specific corporate networks, including the pharmaceutical industry, is needed. However, we must first consolidate Antimicrobial Stewardship Programmes with experts who seek to improve antibiotic therapy effectiveness in severe infections and to reduce global antibiotic exposure.

**Key words:** bacterial resistances, Antimicrobial Stewardship Programmes

### LA MAGNITUD DEL PROBLEMA DE LAS RESISTENCIAS BACTERIANAS

Desde el punto de vista científico, el problema de las resistencias bacterianas ha adquirido una importancia comparable al 'cambio climático', aunque con un grado de conciencia social y política muy inferior<sup>1</sup>. Tampoco en el campo profesional existe una respuesta acorde con este reto<sup>2</sup>, pero las iniciativas de mejora tienen que partir de los profesionales expertos en el escenario científico. La lenta y asimétrica puesta en marcha en nuestros centros sanitarios de los PROA, nos ofrece una oportunidad inaplazable para mejorar esa respuesta. Se trata de programas que lideran expertos en enfermedades infecciosas y tratamiento antimicrobiano, que actúan en el ámbito y con apoyo institucionales, y que tienen como principales objetivos mejorar el pronóstico de las infecciones graves y reducir la emergencia y desarrollo de las resistencias bacterianas a los antibióticos.

La importancia del problema hace que las grandes propuestas que los expertos plantean para abordarlo sean en su mayoría de tipo estructural o político. Pero aparece entre ellas la decidida promoción de los PROA como la mejor opción profesional para desplegar políticas de antibióticos más efectivas y ecológicas<sup>3</sup>.

No es un tema fácil: la mortalidad asociada a las infecciones graves sigue siendo inadmisibles<sup>4</sup>, las resistencias bacterianas evolucionan, en términos cuantitativos y cualitativos, de forma dramática<sup>5,6</sup> y la disponibilidad de antibióticos eficaces sigue, en términos globales, decreciendo. En consecuencia, la tendencia a utilizar los nuevos y más eficaces antibióticos ha ido encontrando un soporte argumental convincente, aunque, como efecto colateral, se hubiese podido derivar una mayor probabilidad de facilitar la emergencia de bacterias resistentes a dichos antibióticos.

Correspondencia:

Juan Pasquau

Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Virgen de las Nieves. Complejo Hospitalario Universitario de Granada.

E-mail: jpasquau@gmail.com

## LA RELACIÓN ENTRE LAS RESISTENCIAS Y EL USO DE LOS ANTIBIÓTICOS

Hay una evidente relación entre el consumo de antibióticos y la aparición de resistencias. Es una relación compleja en la que los antibióticos podrían no tener el peso más importante<sup>7</sup>; pero inicialmente se constituyó en el principal argumento para poner en marcha políticas de antibióticos de carácter impositivo y restrictivo, dirigidas desde las comisiones de infecciones y antibióticos, que, con el objetivo de evitar el desarrollo de las resistencias y minimizar los gastos, se centraron en la reducción de la exposición a los antibióticos nuevos (y más caros), a través del control de la prescripción. El indicador que medía la eficacia de estas políticas eran las DDD y el gasto, pero nunca demostraron un impacto beneficioso en los resultados clínicos, en la mejora del pronóstico de las infecciones graves.

Una reciente revisión sistemática de la Cochrane Library<sup>8</sup>, concluye que las intervenciones dirigidas a reducir el consumo de antibióticos no reducen la morbimortalidad, mientras que sí pueden conseguirlo las que se dirigen específicamente a mejorar la efectividad de las prescripciones (adaptación a las guías, etc...). También, que las intervenciones de carácter persuasivo se aceptan mejor, consiguen en poco tiempo y mantienen mejor los mismos resultados que las estrategias impositivas de carácter restrictivo.

## UNA NUEVA POLÍTICA DE ANTIBIÓTICOS: LOS PROA

Desde que se viene promoviendo una mayor responsabilización de los profesionales expertos en el manejo de las infecciones y de los antibióticos<sup>9,10</sup>, los objetivos de las Políticas de Antibióticos están cambiando. La primera y peor consecuencia de las resistencias bacterianas es que hacen las infecciones más difíciles de tratar e incrementan la probabilidad de que el tratamiento empírico elegido sea inapropiado<sup>11</sup>, lo que conduce a un incremento significativo de la mortalidad asociada<sup>12</sup>.

Por ello, el primer objetivo de los PROA es mejorar la efectividad de la antibioterapia. Exige esto la promoción de un mejor reconocimiento de la sepsis, de su tratamiento inmediato, del diseño de una antibioterapia empírica suficiente, que acierte desde el primer momento en cuanto a la cobertura microbiana que procure, en la obtención de concentraciones del antibiótico o antibióticos en el foco séptico con capacidad de erradicar la infección y del control rápido del foco séptico<sup>13</sup>. Y cada vez disponemos de más datos que confirman la efectividad de estas intervenciones conducidas por expertos<sup>14,15</sup> o incluídas en los PROA<sup>16</sup>.

Estas estrategias destinadas a optimizar la antibioterapia empírica inicial en un tiempo de incremento de la prevalencia de resistencias, se basan en el uso de los antibióticos más eficaces y de mayor cobertura antimicrobiana<sup>17</sup>, a veces en combinación<sup>18</sup>, y en esquemas de dosificación optimizada según criterios PK/PD (dosis más elevadas de las inicialmente propuestas, perfusiones extendidas, reducción del intervalo in-

terdosis, etc)<sup>19</sup>. Es verdad que estas propuestas de optimización no conllevan reducciones de la exposición a los antibióticos, ni alimentan las políticas que, con la intención de preservarlos del 'fuego' de las resistencias, propugnaban la 'reserva' y el desplazamiento de los nuevos y más eficaces –además de más caros– antibióticos a la última línea de tratamiento. Pero, admitiendo que el nuevo paradigma del '*front loading*' (intensificación de la presión antibiótica en la fase inicial del tratamiento) aumenta la efectividad de la antibioterapia, ofrecer antibioterapias subóptimas a los pacientes con infecciones graves con la excusa de que podrían generar un incremento del riesgo de inducción de resistencias o del gasto, podría plantear conflictos éticos<sup>20</sup>. Y, además, no han podido demostrar que sean más ecológicos, o que se asocien a una mejor evolución de las resistencias<sup>21,22</sup>. Algo que, sin embargo, las propuestas comentadas inicialmente sí que podrían hacer. Y es que la capacidad de eliminar con rapidez grandes inóculos bacterianos y de ejercer su efecto bactericida frente a las bacterias más resistentes en el nicho patogénico del hospedador (actuando con concentraciones fuera de la 'ventana de selección de mutantes', superando la llamada concentración preventiva de mutaciones), han mostrado cierto potencial para reducir el potencial de evolución y transmisión de determinantes genéticos de resistencias<sup>23-26</sup>.

El irrenunciable objetivo que para cualquier política de antibióticos debe suponer la reducción de la exposición a antibióticos, por tanto, no puede basarse en la restricción o limitación de las mejores opciones para el tratamiento empírico de las infecciones graves. Hay que buscar otras oportunidades de intervención en el complejo proceso de la prescripción y mantenimiento de los antibióticos.

## LA DESESCALADA Y LA REDUCCIÓN DE LA DURACIÓN DE LA ANTIBIOTERAPIA

Un análisis cuidadoso de la distribución en el tiempo de los beneficios (eficacia) e inconvenientes (resistencias, toxicidad, gasto) de la antibioterapia, muestra una fisonomía muy peculiar e interesante<sup>27</sup>: La eficacia se acumula en los primeros días del tratamiento, se agota en pocos días, y no mejora con su prolongación<sup>28-32</sup>; mientras que los inconvenientes se presentan habitualmente en una fase más tardía, y se intensifican progresivamente en función del tiempo y de manera probablemente inagotable<sup>25,26,33</sup>.

Con estas ideas se ha ido fomentando un nuevo paradigma en el tratamiento de las infecciones: la antibioterapia intensa y breve, que podría conseguir a la vez una mejora de su efectividad y una reducción de sus inconvenientes, en términos de resistencias, toxicidad y gasto. Un paradigma que desplaza el foco de atención, para el diseño de intervenciones de mejora, hacia otros momentos distintos de el de la prescripción inicial, como el tercer ó cuarto día de la antibioterapia (donde, conociendo la respuesta clínica del paciente y los resultados de la microbiología, puede promoverse la 'desescalada terapéutica' o reducción de la 'presión antibiótica' y del espectro de la cobertura antimicrobiana), o el séptimo u octavo día (donde, para muchos procesos infecciosos sin dificultades mayores pa-

ra la erradicación, se podría promover la suspensión de la antibioterapia en ese momento, en el que la eficacia acumulada de la antibioterapia podría estar ya agotada).

Conceptualmente, la 'desescalada' y la suspensión más precoz de la antibioterapia se realizan cuando ya se ha conseguido su máxima eficacia, por lo que preservan su efectividad final y, a través de la reducción de la exposición a antibióticos que procuran, reducen el potencial desarrollo de las resistencias y los gastos, como ya van mostrando algunos estudios clínicos<sup>34-40</sup>.

Otra ventaja de estas intervenciones es que se producen en tiempo real, sobre pacientes y médicos concretos, en un momento de la evolución en el que ya se ha conseguido la mejoría clínica y en el que el profesional acepta mejor las limitaciones de la prescripción que se le sugieren. El grado de aceptación es grande (> 2/3) y el impacto docente se mantiene mejor en el tiempo<sup>41,42</sup>.

Cuando no se dispone de recursos suficientes para las intervenciones de desescalada en tiempo real y con carácter formativo, queda la promoción del acortamiento de la antibioterapia (con respecto a la duración clásica que se utilizaba en la mayoría de los procesos infecciosos), que puede hacerse con actividades formativas y con intervenciones a través de los programas de prescripción electrónica, con muy buenos resultados: 3,3 días de recorte medio de la antibioterapia por cada intervención electrónica<sup>42</sup>. La clave consiste en que disponemos ya de abundantes evidencias bibliográficas sobre la seguridad del acortamiento de la antibioterapia<sup>27,43</sup>, que resultan fáciles de transmitir y de aceptar.

Hemos aprendido que en los pacientes con infecciones que mejoran rápidamente tras el inicio de la antibioterapia y que no están muy inmunodeprimidos, muy graves, con foco séptico no controlado, con complicaciones relacionadas (abscesos...), con afectación de material protésico, en localizaciones de difícil acceso a los antibióticos, o con bacterias especialmente resistentes y de difícil tratamiento, podría suspenderse el tratamiento en no más de 7-8 días.

El acortamiento de la duración de la antibioterapia podría ser la intervención con mayor impacto en la reducción de la exposición global a los antibióticos, e incluso, consecuentemente, en la minimización del desarrollo de resistencias bacterianas<sup>34-40,44,45</sup>. Pensamos, por tanto, que su incorporación en los PROA podría ser una de las más eficientes medidas de optimización de la antibioterapia y, junto con las que se dirigen a mejorar la efectividad de la antibioterapia, con mayor impacto en el pronóstico de las infecciones graves<sup>40,45</sup>.

## CONCLUSIONES

Con un PROA centrado en la asesoría individual y colectiva de la calidad del tratamiento de las infecciones graves y en las intervenciones sobre desescalada y acortamiento de la duración, se pueden conseguir buenos resultados en términos de mortalidad, incidencia de infecciones por bacterias multi-resistentes, evolución de la multiresistencia y reducción de la exposición a antibióticos<sup>16,42,46</sup>.

Para abordar con mejores garantías el reto de las resistencias microbianas necesitamos consolidar los PROAs con profesionales expertos que sean capaces de mejorar los resultados clínicos, de conseguir mayor apoyo institucional, de integrarse en redes corporativas que compartan estos objetivos y que incluyan la alianza con la Industria Farmacéutica, de trascender al ámbito sociopolítico...y de entender que la bacteria patógena es un duro competidor por el dominio de la biosfera y que la batalla contra ella puede perderse.

## BIBLIOGRAFÍA

1. The antibiotic alarm. *Nature* 2013;495(7440):141.
2. McCullough AR, Rathbone J, Parekh S, Hoffmann TC, Del Mar CB. Not in my backyard: a systematic review of clinicians' knowledge and beliefs about antibiotic resistance. *J Antimicrob Chemother* 2015;70(9):2465-73.
3. Bartlett JG, Gilbert DN, Spellberg B. Seven ways to preserve the miracle of antibiotics. *Clin Infect Dis* 2013;56(10):1445-50.
4. Liu V, Escobar GJ, Greene JD, Soule J, Whippy A, Angus DC, et al. Hospital deaths in patients with sepsis from 2 independent cohorts. *JAMA* 2014;312(1):90-2.
5. Zilberberg MD, Shorr AF, Micek ST, Vazquez-Guillamet C, Kollef MH. Multi-drug resistance, inappropriate initial antibiotic therapy and mortality in Gram-negative severe sepsis and septic shock: a retrospective cohort study. *Critical Care* 2014;18(6).
6. Pournaras S, Poulou A, Voulgari E, Vrioni G, Kristo I, Tsakris A. Detection of the new metallo-beta-lactamase VIM-19 along with KPC-2, CMY-2 and CTX-M-15 in *Klebsiella pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother* 2010;65(8):1604-7.
7. Lopatkin AJ, Huang S, Smith RP, Srimani JK, Sysoeva TA, Bewick S, et al. Antibiotics as a selective driver for conjugation dynamics. *Nat Microbiol* 2016.
8. Davey P, Brown E, Charani E, Fenelon L, Gould IM, Holmes A, et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;4:CD003543.
9. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE, Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP, et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis* 2007;44(2):159-77.
10. Rodríguez-Baño J, Paño-Pardo JR, Alvarez-Rocha L, Asensio Á, Calbo E, Cercenado E, et al. Programs for optimizing the use of antibiotics (PROA) in Spanish hospitals: GEIH-SEIMC, SEFH and SEMPSPH consensus document. *Farm Hosp* 2012;36(1):33.e1-0.
11. Kollef MH. Inadequate antimicrobial treatment: an important determinant of outcome for hospitalized patients. *Clin Infect Dis* 2000;31 Suppl 4:S131-8.
12. Valles J, Rello J, Ochagavía A, Garnacho J, Alcalá MA, Spanish Collaborative Grp I. Community-acquired bloodstream infection in critically ill adult patients: Impact of shock and inappropriate antibiotic therapy on survival. *Chest* 2003;123(5):1615-24.
13. Dryden M, Johnson AP, Ashiru-Oredope D, Sharland M. Using anti-

- biotics responsibly: right drug, right time, right dose, right duration. *J Antimicrob Chemother* 2011;66(11):2441-3.
14. Bai AD, Showler A, Burry L, Steinberg M, Ricciuto DR, Fernandes T, et al. Impact of Infectious Disease Consultation on Quality of Care, Mortality, and Length of Stay in *Staphylococcus aureus* Bacteremia: Results From a Large Multicenter Cohort Study. *Clin Infect Dis* 2015;60(10):1451-61.
  15. Lopez-Cortes LE, Dolores del Toro M, Galvez-Acebal J, Bereciartua-Bastarrica E, Carmen Farinas M, Sanz-Franco M, et al. Impact of an Evidence-Based Bundle Intervention in the Quality-of-Care Management and Outcome of *Staphylococcus aureus* Bacteremia. *Clin Infect Dis* 2013;57(9):1225-33.
  16. Pasquau J, Hidalgo-Tenorio C, Aznarte P, Rojo-Martina M, Tapia A, Javier R. The search for efficiency of antibiotic stewardship programmes. 26th ECCMID Congress; Amsterdam 2016. Presentation Number: EV0714
  17. Tamma PD, Han JH, Rock C, Harris AD, Lautenbach E, Hsu AJ, et al. Carbapenem therapy is associated with improved survival compared with piperacillin-tazobactam for patients with extended-spectrum  $\beta$ -lactamase bacteremia. *Clin Infect Dis* 2015;60(9):1319-25.
  18. Tumbarello M, Viale P, Viscoli C, Trecarichi EM, Tumietto F, Marchese A, et al. Predictors of mortality in bloodstream infections caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*: importance of combination therapy. *Clin Infect Dis* 2012;55(7):943-50.
  19. Frei CR, Wiederhold NP, Burgess DS. Antimicrobial breakpoints for gram-negative aerobic bacteria based on pharmacokinetic-pharmacodynamic models with Monte Carlo simulation. *J Antimicrob Chemother* 2008;61(3):621-8.
  20. Leibovici L, Paul M, Ezra O. Ethical dilemmas in antibiotic treatment. *J Antimicrob Chemother* 2012;67(1):12-6.
  21. Rahal JJ, Urban C, Segal-Maurer S. Nosocomial antibiotic resistance in multiple gram-negative species: Experience at one hospital with squeezing the resistance balloon at multiple sites. *Clin Infect Dis* 2002;34(4):499-503.
  22. Obolski U, Stein GY, Hadany L. Antibiotic Restriction Might Facilitate the Emergence of Multi-drug Resistance. *PLoS Comput Biol* 2015;11(6):e1004340.
  23. Dinubile MJ, Friedland I, Chan CY, Motyl MR, Giezek H, Shivaprakash M, et al. Bowel colonization with resistant gram-negative bacilli after antimicrobial therapy of intra-abdominal infections: observations from two randomized comparative clinical trials of ertapenem therapy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005;24(7):443-9.
  24. Hansen GT, Metzler K, Drlica K, Blondeau JM. Mutant prevention concentration of gemifloxacin for clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47(1):440-1.
  25. Thomas JK, Forrest A, Bhavnani SM, Hyatt JM, Cheng A, Ballow CH, et al. Pharmacodynamic evaluation of factors associated with the development of bacterial resistance in acutely ill patients during therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42(3):521-7.
  26. Drlica K, Zhao X. Mutant selection window hypothesis updated. *Clin Infect Dis* 2007;44(5):681-8.
  27. Pasquau J, Matesanz M. Duration of antimicrobial therapy. *Rev Esp Quimioter* 2015;28:30-3.
  28. Forrest A, Nix DE, Ballow CH, Goss TF, Birmingham MC, Schentag JJ. Pharmacodynamics of intravenous ciprofloxacin in seriously ill patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37(5):1073-81.
  29. Montravers P, Fagon JY, Chastre J, Lecso M, Dombret MC, Trouillet JL, et al. Follow-up protected specimen brushes to assess treatment in nosocomial pneumonia. *Am Rev Respir Dis* 1993;147(1):38-44.
  30. Luna CM, Blanzaco D, Niederman MS, Matarucco W, Baredes NC, Desmery P, et al. Resolution of ventilator-associated pneumonia: prospective evaluation of the clinical pulmonary infection score as an early clinical predictor of outcome. *Crit Care Med* 2003;31(3):676-82.
  31. Miravittles M, Ros F, Cobos A, Kubin R, Tillotson G. The efficacy of moxifloxacin in acute exacerbations of chronic bronchitis: a Spanish physician and patient experience. *Int J Clin Pract* 2001;55(7):437-41.
  32. Kritsotakis EI, Tsioutis C, Roubelaki M, Christidou A, Gikas A. Antibiotic use and the risk of carbapenem-resistant extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* infection in hospitalized patients: results of a double case-control study. *J Antimicrob Chemother* 2011;66(6):1383-91.
  33. Tam VH, Louie A, Fritsche TR, Deziel M, Liu W, Brown DL, et al. Impact of drug-exposure intensity and duration of therapy on the emergence of *Staphylococcus aureus* resistance to a quinolone antimicrobial. *J Infect Dis* 2007;195(12):1818-27.
  34. Guillemot D, Carbon C, Balkau B, Geslin P, Lecoeur H, Vauzelle-Kervroedan F, et al. Low dosage and long treatment duration of beta-lactam: risk factors for carriage of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *JAMA* 1998;279(5):365-70.
  35. Schrag SJ, Peña C, Fernández J, Sánchez J, Gómez V, Pérez E, et al. Effect of short-course, high-dose amoxicillin therapy on resistant pneumococcal carriage: a randomized trial. *JAMA* 2001;286(1):49-56.
  36. Nasrin D, Collignon PJ, Roberts L, Wilson EJ, Pilotto LS, Douglas RM. Effect of beta lactam antibiotic use in children on pneumococcal resistance to penicillin: prospective cohort study. *BMJ* 2002;324(7328):28-30.
  37. Guillemot D, Varon E, Bernède C, Weber P, Henriot L, Simon S, et al. Reduction of antibiotic use in the community reduces the rate of colonization with penicillin G-nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Infect Dis* 2005;41(7):930-8.
  38. Ruhe JJ, Hasbun R. *Streptococcus pneumoniae* bacteremia: duration of previous antibiotic use and association with penicillin resistance. *Clin Infect Dis*. 2003;36(9):1132-8.
  39. Hillier S, Roberts Z, Dunstan F, Butler C, Howard A, Palmer S. Prior antibiotics and risk of antibiotic-resistant community-acquired urinary tract infection: a case-control study. *J Antimicrob Chemother* 2007;60(1):92-9.
  40. Nicasio AM, Eagye KJ, Kuti EL, Nicolau DP, Kuti JL. Length of stay and hospital costs associated with a pharmacodynamic-based clinical pathway for empiric antibiotic choice for ventilator-associated pneumonia. *Pharmacotherapy* 2010;30(5):453-62.
  41. Rice LB. The Maxwell Finland Lecture: for the duration-rational antibiotic administration in an era of antimicrobial resistance and

clostridium difficile. *Clin Infect Dis* 2008;46(4):491-6.

42. Pasquau J. AP, Hidalgo C., Rojo MD., Castaño J., Rosales M., Santos JL. Del control sobre la prescripción de antibióticos al control de la duración de la antibioterapia: un viaje hacia la efectividad en la reducción de la exposición a antibióticos. XVII Congreso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica; Zaragoza, España: *Enf Infecc Microbiol Clin*, 2013; 31, Especial Congreso: 54; 2013.
43. Hayashi Y, Paterson DL. Strategies for reduction in duration of antibiotic use in hospitalized patients. *Clin Infect Dis* 2011;52(10):1232-40.
44. D'Agata EM, Magal P, Olivier D, Ruan S, Webb GF. Modeling antibiotic resistance in hospitals: the impact of minimizing treatment duration. *J Theor Biol* 2007;249(3):487-99.
45. Marra AR, de Almeida SM, Correa L, Silva M, Martino MD, Silva CV, et al. The effect of limiting antimicrobial therapy duration on antimicrobial resistance in the critical care setting. *Am J Infect Control* 2009;37(3):204-9.
46. Schuts EC, Hulscher ME, Mouton JW, Verduin CM, Stuart JW, Overdiek HW, et al. Current evidence on hospital antimicrobial stewardship objectives: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2016;16(7):847-56.