

EVENTI AVVERSI ASSOCIATI ALL'USO DI ANTIBIOTICI NEI PAZIENTI OSPEDALIZZATI

A cura del Dott. Giuseppe Cozza

Approssimativamente il 50% dei pazienti ospedalizzati riceve almeno un antibiotico durante il ricovero ¹, con una stima percentuale del 20% - 30% di giorni di terapia antibiotica non necessaria ²⁻⁶. Le ragioni per parlare di un abuso di antibiotici sono molteplici ed includono: somministrazione per sindromi non batteriche e non infettive, trattamento di condizioni causate da organismi colonizzanti o contaminanti, terapie di durata maggiore a quella indicata. L'utilizzo non necessario di antibiotici è particolarmente problematico poiché associato allo sviluppo di un gran numero di eventi avversi, i quali includono: reazioni allergiche, tossicità d'organo, susseguente infezione con organismi antibiotico-resistenti e da *Clostridium Difficile*⁷⁻¹². Precedentemente, un'analisi retrospettiva condotta in pazienti afferenti al pronto soccorso ha dimostrato che il 19% di tutte le richieste effettuate per lo sviluppo di eventi avversi era correlata all'uso di antibiotici ¹³. Non è chiaro se questi dati possano essere considerati generalizzabili per i pazienti ospedalizzati, per una serie di ragioni:

- i pazienti ospedalizzati per una condizione di acuzie potrebbero essere predisposti allo sviluppo di determinati eventi avversi, come effetti nefrotossici associati all'uso di antibiotici, particolarmente quelli ammessi con danno acuto renale non antibiotico-correlato;
- i pazienti ospedalizzati sono frequentemente trattati con antibiotici endovena, spesso ad alte dosi, i quali potrebbero avere profili di eventi avversi differenti rispetto a quelli relativi ai regimi terapeutici che prevedono somministrazione per via orale, più comunemente prescritti nei pazienti ambulatoriali ¹⁴;
- i pazienti ospedalizzati sono generalmente in regime di poli-farmacoterapia, il cui potenziale di interazione incrementa il rischio di sviluppo di eventi avversi ¹⁵;
- poiché è più probabile che i pazienti ospedalizzati siano anziani o abbiano condizioni patologiche multiple, ciò può comportare una compromissione del meccanismo di eliminazione dei farmaci nonché un rischio aumentato di sviluppare eventi avversi ^{16,17}.

I precedenti studi che hanno valutato l'insorgenza di eventi avversi associati all'uso di antibiotici nei pazienti ospedalizzati, si sono limitati a valutare gli eventi avversi all'interno di singole classi di antibiotici o nell'ambito di specifiche sindromi infettive ¹⁸⁻²¹. Essendo dunque necessaria un'analisi comparativa, in questo studio si è cercato di descrivere l'incidenza di eventi avversi associati agli antibiotici somministrati ai pazienti adulti durante il periodo di degenza ospedaliera. Lo studio è stato condotto all'Ospedale Johns Hopkins di Baltimora, Maryland (USA) mediante raccolta retrospettiva dei dati di pazienti di età uguale o maggiore di anni 18 tra settembre 2013 e giugno 2014 ⁶.

I criteri utilizzati per definire gli eventi avversi associati all'uso di antibiotici sono riportati nella Tabella 1. Per rilevare la maggior parte degli eventi avversi (gastrointestinali, dermatologici, muscolo-scheletrici, ematologici, epato-biliari, renali, cardiaci, neurologici) i pazienti sono stati osservati per un periodo di 30 giorni dall'inizio della terapia antibiotica, mentre per l'infezione da *Clostridium Difficile* (CDI) e lo sviluppo di infezioni da organismi multiresistenti (MDRO) non precedentemente identificati è stato considerato un periodo di 90 giorni dalla data di inizio della somministrazione di antibiotico. Ogni evento avverso è stato attribuito ad un singolo antibiotico sulla base della causalità evento-specifica e temporale (es. un danno epatico acuto in un paziente in terapia con vancomicina e cefepima viene ad essere attribuito solamente all'uso di vancomicina). Questo metodo è stato adottato per evitare di sovrastimare l'incidenza degli eventi avversi, in ragione del fatto che la maggior parte dei pazienti della coorte sono stati trattati con politerapia antibiotica durante il ricovero.

Tabella 1. Criteri utilizzati per la definizione degli eventi avversi associati all'utilizzo di antibiotici

EVENTI AVVERSI A 30 GIORNI	DEFINIZIONE
DIARREA NON ASSOCIATA A <i>CLOSTRIDIUM DIFFICILE</i>	>3 scariche al giorno associate all'assunzione di antibiotico e documentate come "diarrea" nei registri medici/in cartella clinica, in assenza di uso di lassativi o enteriti preesistenti. Pazienti risultati positivi al test con PCR per <i>C. Difficile</i> , sono stati esclusi da questa categoria
NAUSEA E VOMITO	Nausea e vomito correlati all'assunzione di antibiotico, in assenza di una spiegazione alternativa
EMATOLOGICI	Anemia (valore di emoglobina <10 g/dL), leucopenia (conta leucocitaria <4500 cells/ μ L), o trombocitopenia (conta piastrinica <150 \times 10 ³ / μ L) con valori al di sotto di quelli basali del paziente e in assenza di sanguinamento o terapie mielosoppressive
EPATOBILIARI	Colestasi (valore di bilirubina totale >3 mg/dL) o ipertransaminasemia (livelli di aspartato aminotransferasi o alanina aminotransferasi >3 volte rispetto al valore basale del paziente) in assenza di una preesistente patologia epatobiliare o recente indagine strumentale a livello biliare
RENALI	Aumento dei livelli di creatinina sierica >1.5 volte rispetto al valore basale del paziente in assenza di fattori precipitanti derivanti da danno renale acuto dovuto a sepsi, sostanze nefrotossiche o mezzo di contrasto
NEUROLOGICI	Stato mentale alterato, neuropatia periferica o crisi epilettiche in assenza di condizioni neurologiche preesistenti, effetti tossici da sostanze o sindromi infettive
DERMATOLOGICI	Rash, inclusi orticaria, reazioni non-orticarioidi e sindrome dell'uomo rosso temporaneamente associati alla somministrazione antibiotica, con risoluzione alla sospensione dell'antibiotico; esclusa la sindrome dell'uomo rosso da vancomicina
CARDIACI	QTc >440 ms nell'uomo o >460 ms nella donna in assenza di aritmie preesistenti, derivanti dall'esecuzione di \geq 2 elettrocardiogrammi
ANAFILASSI	Compromissione respiratoria ad esordio acuto, ipotensione, o danno d'organo terminale entro minuti dall'inizio della somministrazione antibiotica, in assenza di una causa alternativa

MIOSITI	Incremento dei livelli di creatina fosfochinasi >5 volte rispetto al valore basale del paziente, in assenza di miopatia preesistente o uso di statine
---------	---

EVENTI AVVERSI A 90 GIORNI	DEFINIZIONE
INFEZIONE DA <i>CLOSTRIDIUM DIFFICILE</i>	Sindrome clinica compatibile con infezione da <i>C. Difficile</i> nell'ambito di un risultato al test con PCR positivo per <i>C. Difficile</i> e in assenza di uso di lassativi
INFEZIONE DA MDRO	Infezione con qualsiasi dei seguenti microorganismi, in pazienti senza storia di colonizzazione o infezione da parte degli stessi: Stafilococco aureo meticillino-resistente (MRSA); Enterococchi vancomicina-resistenti; Enterobatteri carbapenemi-resistenti; Acinetobacter multiresistente; Pseudomonas multiresistente; o un'infezione da gram-negativo che abbia aumentato di 2 volte la concentrazione minima inibente di un antibiotico rispetto all'infezione iniziale

Abbreviazioni: MDR, multiresistente; MDRO, infezioni da organismi multiresistenti PCR, reazione polimerasica a catena. SI fattori di conversione: per convertire l'emoglobina a grammi per litro, moltiplicare per 10,0; per convertire la conta leucocitaria a $\times 10^9$ per litro, moltiplicare per 0,001; per convertire la conta piastrinica a $\times 10^9$ per litro, moltiplicare per 1,0; per convertire la bilirubina a micromoli per litro, moltiplicare per 17,104.

RISULTATI

Regimi di terapia antibiotica

Dei 5579 pazienti ammessi ai 4 reparti di medicina durante il periodo di studio, 1488 (27%) pazienti che avevano ricevuto antibiotici per almeno 24 ore sono stati inclusi nell'analisi. In breve, l'età mediana è risultata essere 59 anni (range interquartile [IQR], 49-69 anni) con 758 (51%) partecipanti di sesso femminile. Le più comuni condizioni mediche sottostanti riscontrate sono state diabete (491 [33%]), danno polmonare strutturale (327 [22%]), insufficienza cardiaca congestizia con frazione di eiezione inferiore al 40% (178 [12%]). La mediana della durata di ricovero ospedaliero è stata 4 giorni (IQR, 2-9 giorni). Le più comuni indicazioni per la terapia antibiotica sono state infezioni del tratto urinario (179 [12%]), infezioni della pelle e tessuti molli (119 [8%]), e polmoniti acquisite in comunità (104 [7%]). Gli antibiotici più frequentemente prescritti sono stati cefalosporine di terza generazione (607 [41%]), vancomicina per via parenterale (544 [37%]), e cefepima (414 [28%]) (Tabella 2). La maggior parte dei pazienti (1176 [79%]) ha ricevuto più di 1 antibiotico durante l'ospedalizzazione. La mediana di DOTs per paziente è stata di 7 giorni (IQR, 4-14 giorni). Un totale di 298 (20%) pazienti hanno sviluppato almeno 1 evento avverso antibiotico-correlato; 324 (21,7%) pazienti hanno sviluppato un unico evento avverso. Il tasso globale di eventi avversi antibiotico-correlati è stato di 22,9 per 10.000 giorni/persona. Ogni 10 DOTs aggiuntive di antibiotico hanno comportato un incremento del 3% di rischio di sviluppare un evento avverso. Si sono verificati un totale di 236 (73%) eventi avversi antibiotico-correlati durante l'ospedalizzazione mentre i restanti 88 (27%) sono avvenuti dopo la dimissione, inclusi 33 (18%) eventi avversi a 30 giorni, 11 (20%) CDI e 44 (52%) infezioni da MDRO.

Coloro che hanno condotto lo studio hanno determinato 287 (19%) regimi di antibioticoterapia come non appropriati, poiché comunemente utilizzati per trattare batteriuria asintomatica o condizioni non infettive delle basse vie respiratorie (es. polmonite da aspirazione, insufficienza cardiaca congestizia)⁶. Dei 287 regimi antibiotici non indicati, 56 (20%) sono stati riscontrati essere associati ad un evento avverso.

Tabella 2. Proporzioni dei 1488 pazienti trattati con terapia antibiotica sistemica e proporzioni degli eventi avversi sviluppati entro 30 giorni dalla prima somministrazione

ANTIBIOTICI	Numero Pazienti	EVENTI AVVERSI TOTALI (%)	CARDIACI (%)	GASTROINTESTINALI ⁽¹⁾ (%)	EMATOLOGICI (%)	EPATOBILIARI (%)	RENALI (%)	NEUROLOGICI (%)	ALTRI ⁽²⁾ (%)
BETA-LATTAMICI⁽³⁾	1187	121 (65,1)	0	59 (75,6)	27 (96,4)	6 (46,2)	17 (37,8)	10 (76,9)	2 (28,6)
AMPICILLINA	63	4 (2,2)	0	2 (2,6)	1 (3,6)	0	1 (2,2)	0	0
AMOXICILLINA-AC.CLAVULANICO	102	3 (1,6)	0	3 (3,8)	0	0	0	0	0
AMPICILLINA-SULBACTAM	52	3 (1,6)	0	1 (1,3)	0	0	2 (4,4)	0	0
OXACILLINA	33	7 (3,8)	0	4 (5,1)	1 (3,6)	2 (15,4)	0	0	0
PIPERACILLINA-TAZOBACTAM	315	24 (12,9)	0	16 (20,5)	4 (14,3)	1 (7,7)	1 (2,2)	1 (7,7)	1 (14,3)
CEFAZOLINA	79	3 (1,6)	0	0	1 (3,6)	0	2 (4,4)	0	0
CEFTRIAXONE	607	34 (18,3)	0	14 (17,9)	11 (39,3)	3 (23,1)	5 (11,1)	1 (7,7)	0
CEFPODOXIMA	89	2 (1,1)	0	2 (2,6)	0	0	0	0	0
CEFEPIME	414	30 (16,1)	0	10 (12,8)	6 (21,4)	0	6 (13,3)	7 (53,8)	1 (14,3)
ERTAPENEM	85	3 (1,6)	0	3 (3,8)	0	0	0	0	0

Eventi avversi da antibiotici nei pazienti ospedalizzati

MEROPENEM	80	8 (4,3)	0	4 (5,1)	3 (10,7)	0	0	1 (7,7)	0
NON BETA-LATTAMICI									
AMINOGLICOSIDI	32	2 (1,1)	0	0	0	0	2 (4,4)	0	0
AZITROMICINA	400	6 (3,2)	1 (50)	1 (1,3)	0	4 (30,8)	0	0	0
CLINDAMICINA	193	3 (1,6)	0	3 (3,8)	0	0	0	0	0
DAPTOMICINA	8	1 (0,5)	0	0	0	0	0	0	1 (14,3)
DOXICICLINA	57	2 (1,1)	0	2 (2,6)	0	0	0	0	0
FLOROCHINOLONI	394	13 (7,0)	1 (50)	5 (6,4)	1 (3,6)	3 (23,1)	1 (2,2)	1 (7,7)	1 (14,3)
LINEZOLID	23	1 (0,5)	0	0	0	0	0	1 (7,7)	0
METRONIDAZOLO	175	2 (1,1)	0	1 (1,3)	0	0	0	1 (7,7)	0
TRIMETOPRIM-SULFAMETOSSAZOLO	155	12 (6,5)	0	5 (6,4)	0	0	6 (13,3)	0	1 (14,3)
VANCOMICINA (E.V.)	544	23 (12,4)	0	2 (2,6)	0	0	19 (42,2)	0	2 (28,6)
TUTTI GLI ANTIBIOTICI (4)	1488	186 (100)	2 (100)	78 (100)	28 (100)	13 (100)	45 (100)	13 (100)	7 (100)

(1) Include nausea, emesi, diarrea non associata a *Clostridium difficile*.

(2) Altri eventi avversi includono tali correlazioni: cefepime/anafilassi (1), piperacillina-tazobactam/febbre (1), ciprofloxacina/tendinite (1), daptomicina/miosite (1), trimetoprim-sulfametossazolo/pancreatite (1), vancomicina/orticaria (1), vancomicina/reazione non-orticarioide, rash non da sindrome dell'uomo rosso (1).

(3) Qualche paziente ha assunto più di un antibiotico beta-lattamico.

(4) La maggior parte dei pazienti (1176 [79%]) hanno assunto più di 1 antibiotico.

Eventi avversi a 30 e 90 giorni

Dei 324 eventi avversi globali, 186 (57%) sono stati a 30 giorni e 138 (43%) a 90 giorni. La mediana del tempo di sviluppo degli eventi avversi a 30 giorni è stata 5 giorni (IQR, 3-8 giorni), 15 giorni (IQR, 4-34 giorni) per gli eventi avversi a 90 giorni. La mediana del tempo di sviluppo degli eventi avversi per i vari sistemi è stata la seguente: cardiaco, 11 giorni (IQR, 4-18 giorni); gastrointestinale, 5 giorni (IQR, 2-9 giorni); ematologico, 12 giorni (IQR, 6-24 giorni); epatobiliare, 8 giorni (IQR, 4-12 giorni); renale, 5 giorni (IQR, 2-10 giorni);

neurologico, 3 giorni (IQR, 2-4 giorni). Gli eventi avversi a 30 giorni più comunemente riscontrati sono stati gastrointestinali, renali, ematologici, che hanno reso conto rispettivamente del 42% (78), 24% (45), e 15% (28) del totale, mentre degli eventi avversi a 90 giorni il 39% (54) sono stati CDI e il 61% (84) infezioni da MDRO. Il tasso di CDI per i pazienti che hanno ricevuto antibiotici è stata 3,9 (IC 95%, 3,0-5,2) per 10.000 giorni/persona, corrispondente a 54 (4%) pazienti dello studio che hanno sviluppato CDI entro 90 giorni dall'inizio dell'antibioticoterapia. Il tasso di insorgenza di infezioni incidenti da MDRO è stato 6,1 (IC 95%, 4,9-7,6) per 10.000 giorni/persona, corrispondente a 84 [6%] pazienti in studio che hanno sviluppato un'infezione con un nuovo MDRO entro i 90 giorni dall'inizio dell'antibioticoterapia. La tabella 2 riporta, rispettivamente, la proporzione di pazienti (e rispettive percentuali) trattati con specifici antibiotici o classi di antibiotici e la proporzione degli eventi avversi sviluppati (e rispettive percentuali) a 30 giorni e attribuibili agli specifici trattamenti. È stato osservato essere associati al più alto tasso di effetti nefrotossici aminoglicosidi, vancomicina per via parenterale e trimetoprim sulfametossazolo con, rispettivamente, 21,2 (IC 95%, 12,5-66), 12,1 (IC 95%, 7,7-19) e 13,2 (IC 95%, 5,9-29,3) episodi per 10.000 giorni/persona. Due pazienti hanno riportato un prolungamento del QTc dopo 4 e 18 giorni di terapia, a seguito della somministrazione di azitromicina e ciprofloxacina, rispettivamente. Sette pazienti (6,7 [IC 95%, 2,7-12] episodi per 10.000 giorni/persona) dopo aver ricevuto cefepima hanno sviluppato effetti neurotossici, inclusa encefalopatia o crisi epilettiche. Gli eventi avversi a 30 giorni meno frequenti, tutti riscontrati in singoli pazienti, hanno dimostrato le seguenti relazioni: anafilassi - cefepima, febbre farmaco indotta - piperacillina-tazobactam, miosite - daptomicina, tendinite - ciprofloxacina, pancreatite - trimetoprim sulfametossazolo, neuropatia periferica - linezolid, orticaria - vancomicina, rash non orticarioide - trimetoprim sulfametossazolo. Gli antibiotici più frequentemente associati con CDI sono stati cefalosporine di terza generazione (52%), cefepime (48%), e fluorochinoloni (35%). Successiva resistenza da gram-positivi è stata osservata in 60 (4%) pazienti, con un tasso di 4,8 (IC 95%, 3,7-6,1) casi per 10.000 giorni/persona, o in 30 (2%) pazienti, con il principale meccanismo di resistenza identificato nella produzione di beta-lattamasi ad ampio spettro d'azione.

Eventi avversi clinicamente significativi

Gli eventi avversi antibiotico-correlati sono stati quindi suddivisi come clinicamente significativi e clinicamente non-significativi. Solo una categoria è stata considerata per paziente, considerando quella più severa quando presenti categorie multiple. Un totale di 314 (97%) su 324 eventi avversi antibiotico-correlati sono stati considerati clinicamente significativi per le seguenti ragioni: nuove ospedalizzazioni (n=10 [3%]), ospedalizzazioni prolungate (n=77 [24%]), ulteriori valutazioni cliniche o richieste presso i servizi di emergenza (n=29 [9%]), test di laboratorio aggiuntivi, elettrocardiogrammi o prove di imaging (n=198 [61%]). Non c'è stato nessun decesso attribuibile ad un evento avverso antibiotico-correlato.

Discussione

Si è scoperto che il 20% dei pazienti ospedalizzati che avevano ricevuto una terapia antibiotica per almeno 24 ore, hanno sviluppato un evento avverso antibiotico-correlato. Peraltro, il 20% degli eventi avversi sono stati attribuibili agli antibiotici prescritti senza un'indicazione appropriata. Ogni 10 DOTs hanno conferito un'addizionale 3% del rischio di sviluppo di un evento avverso. I risultati sottolineano l'importanza di evitare la prescrizione di antibiotici quando non necessari, al fine di ridurre i possibili danni che possono derivare dallo sviluppo di eventi avversi associati al loro utilizzo. Per esempio, studi precedenti, come quello di Werner & al.²⁰ che avevano valutato mediante la consultazione di registri medici la frequenza di eventi avversi correlati all'utilizzo non necessario di fluorochinoloni nei pazienti ospedalizzati, hanno evidenziato che approssimativamente il 40% dei giorni di terapia con fluorochinoloni non era necessaria e il 27% dei regimi erano associati allo sviluppo di eventi avversi inclusi quelli gastrointestinali (14%), colonizzazione da MDRO (8%), CDI (4%). Si crede che questo studio potenzi il valore di tali riscontri per una serie di ragioni: primo, a differenza degli studi precedenti, sono stati valutati gli eventi avversi antibiotico-correlati che si sono presentati in entrambe le categorie di pazienti (ricoverati e dimessi), consentendo di produrre un quadro globale dell'incidenza degli eventi avversi totali antibiotico-correlati^{13,18,19,22}; secondo, nella coorte considerata, sono stati analizzati tutti i registri medici per identificare gli eventi avversi e determinare se fossero più probabilmente attribuibili al recente utilizzo o all'utilizzo corrente in senso stretto. Di contro, gli studi precedenti hanno generalmente utilizzato database amministrativi, nei quali gli eventi rilevanti sono comunemente non ben codificati ed attraverso i quali non può essere sempre valutabile l'attribuzione del rischio^{13,18}. Inoltre, la valutazione non si è limitata ad una specifica classe, piuttosto, ha incluso tutte le classi di antibiotici.

Limiti

Questo studio ha comunque una serie di limitazioni. È stato uno studio condotto su una complessa popolazione di pazienti in un singolo centro ospedaliero universitario. Replicare i risultati in altre istituzioni e altre popolazioni di pazienti sarebbe necessario per rendere generalizzabili i risultati. Ciò potrebbe permettere una stima degli eventi avversi associati anche agli antibiotici non inclusi nello studio considerato. Inoltre, giacché le prescrizioni di alcuni antibiotici sono state alquanto infrequenti (es. penicillina, ceftarolina fosamil, tigeciclina), stime accurate di alcuni eventi avversi farmaco-specifici non possono essere calcolati. Nell'ambito di questo studio le approssimazioni sugli eventi avversi antibiotico-correlati sono probabilmente sottostimati per una serie di ragioni. Prima, il centro ospedaliero considerato ha condotto fin dal 2002 un robusto programma di gestione della antibiotico-terapia che è rimasto attivo anche durante la durata dello

studio, riducendo probabilmente le prescrizioni antibiotiche totali, la durata delle terapie antibiotiche, e conseguentemente gli eventi avversi antibiotico-correlati. Secondo, non è stato possibile valutare i dati dai pazienti che hanno avuto un follow-up al di fuori del setting considerato (di nota, solo 119 [8%] pazienti sono stati considerati persi al follow-up). In aggiunta, è plausibile che una parte dei pazienti di questa coorte possa avere precedentemente sviluppato eventi avversi seri antibiotico-correlati, portando conseguentemente ad evitare future assunzioni di questi agenti (es. orticaria da penicillina), anche sottostimando potenzialmente l'incidenza di eventi avversi antibiotico-correlati. Infine, nel calcolo degli eventi avversi antibiotico-correlati evitabili non sono stati inclusi quelli relativi a cicli di antibiotico-terapia estremamente lunghi o all'utilizzo inappropriato di antibiotici ad ampio spettro, probabilmente sottostimando questo valore.

Conclusioni

In sintesi, gli eventi avversi antibiotico-correlati sono comuni tra i pazienti ricoverati che ricevono antibiotici, alcuni dei quali potrebbero essere evitabili con un uso più giudizioso degli antibiotici. La frequenza degli eventi avversi antibiotico-correlati potrebbero non essere riconosciuti dai clinici a causa delle svariate manifestazioni, i clinici potrebbero essere inconsapevoli dei rischi associati all'utilizzo di uno specifico antibiotico, o perché essi potrebbero presentarsi a seguito delle dimissioni ospedaliere dei pazienti. I risultati forniscono dati quantitativi sul rischio dello sviluppo di eventi avversi che i clinici dovrebbero considerare nel soppesare le decisioni di iniziare o abbandonare una specifica terapia antibiotica e prestare ulteriore credito all'importanza della "gestione" degli antibiotici per ottimizzare la sicurezza del paziente.

Bibliografia

1. Magill SS, Edwards JR, Beldavs ZG, et al; Emerging Infections Program Healthcare-Associated Infections and Antimicrobial Use Prevalence Survey Team. Prevalence of antimicrobial use in US acute care hospitals, May-September 2011. *JAMA*. 2014;312(14):1438-1446.
2. Hecker MT, Aron DC, Patel NP, Lehmann MK, Donskey CJ. Unnecessary use of antimicrobials in hospitalized patients: current patterns of misuse with an emphasis on the antianaerobic spectrum of activity. *Arch Intern Med*. 2003;163(8):972-978.
3. Camins BC, King MD, Wells JB, et al. Impact of an antimicrobial utilization program on antimicrobial use at a large teaching hospital: a randomized controlled trial. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2009;30(10):931-938.
4. Ingram PR, Seet JM, Budgeon CA, Murray R. Point-prevalence study of inappropriate antibiotic use at a tertiary Australian hospital. *Intern Med J*. 2012;42(6):719-721.
5. Cosgrove SE, Seo SK, Bolon MK, et al; CDC Prevention Epicenter Program. Evaluation of postprescription review and feedback as a method of promoting rational antimicrobial use: a multicenter intervention. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2012;33(4):374-380.
6. Tamma PD, Avdic E, Keenan JF, et al. What is the more effective antibiotic stewardship intervention: pre-prescription authorization or post-prescription review with feedback? *Clin Infect Dis*. 2017;64(5):537-543.
7. Bell BG, Schellevis F, Stobberingh E, Goossens H, Pringle M. A systematic review and meta-analysis of the effects of antibiotic consumption on antibiotic resistance. *BMC Infect Dis*. 2014; 14:13.
8. Hensgens MP, Goorhuis A, Dekkers OM, Kuijper EJ. Time interval of increased risk for *Clostridium difficile* infection after exposure to antibiotics. *J Antimicrob Chemother*. 2012;67(3):742-748.
9. Liu NW, Shatagopam K, Monn MF, et al. Risk for *Clostridium difficile* infection after radical cystectomy for bladder cancer: analysis of a contemporary series. *Urol Oncol*. 2015;33(12): 503.e17-503.e22.
10. Kuster SP, Rudnick W, Shigayeva A, et al; Toronto Invasive Bacterial Diseases Network. Previous antibiotic exposure and antimicrobial resistance in invasive pneumococcal disease: results from prospective surveillance. *Clin Infect Dis*. 2014;59(7):944-952.
11. Alshammari TM, Larrat EP, Morrill HJ, Caffrey AR, Quilliam BJ, LaPlante KL. Risk of hepatotoxicity associated with fluoroquinolones: a national case-control safety study. *Am J Health Syst Pharm*. 2014;71(1):37-43.
12. Torres MJ, Blanca M, Fernandez J, et al; ENDA; EAACI Interest Group on Drug Hypersensitivity. Diagnosis of immediate allergic reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy*. 2003;58(10):961-972.
13. Shehab N, Patel PR, Srinivasan A, Budnitz DS. Emergency department visits for antibiotic-associated adverse events. *Clin Infect Dis*. 2008;47(6):735-743.
14. File TM Jr, Segreti J, Dunbar L, et al. A multicenter, randomized study comparing the efficacy and safety of intravenous and/or oral levofloxacin versus ceftriaxone and/or cefuroxime axetil in treatment of adults with community acquired pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother*. 1997;41(9):1965-1972.

15. Hammond DA, Smith MN, Li C, Hayes SM, Lusardi K, Bookstaver PB. Systematic review and meta-analysis of acute kidney injury associated with concomitant vancomycin and piperacillin/tazobactam. *Clin Infect Dis*. 2017;64(5):666-674.
16. Martin RM, Biswas PN, Freemantle SN, Pearce GL, Mann RD. Age and sex distribution of suspected adverse drug reactions to newly marketed drugs in general practice in England: analysis of 48 cohort studies. *Br J Clin Pharmacol*. 1998;46(5):505-511.
17. Pretorius RW, Gataric G, Swedlund SK, Miller JR. Reducing the risk of adverse drug events in older adults. *Am Fam Physician*. 2013;87(5):331-336.
18. Lin RY, Nuruzzaman F, Shah SN. Incidence and impact of adverse effects to antibiotics in hospitalized adults with pneumonia. *J Hosp Med*. 2009;4(2): E7-E15.
19. Macy E, Contreras R. Adverse reactions associated with oral and parenteral use of cephalosporins: a retrospective population-based analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(3):745-5. e5.
20. Werner NL, Hecker MT, Sethi AK, Donskey CJ. Unnecessary use of fluoroquinolone antibiotics in hospitalized patients. *BMC Infect Dis*. 2011; 11:187.
21. Blumenthal KG, Kuhlen JL Jr, Weil AA, et al. Adverse drug reactions associated with ceftaroline use: a 2-center retrospective cohort. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4(4):740-746.
22. Meropol SB, Localio AR, Metlay JP. Risks and benefits associated with antibiotic use for acute respiratory infections: a cohort study. *Ann Fam Med*. 2013;11(2):165-172.