

Stratégies de réduction de l'utilisation des antibiotiques à visée curative en réanimation (adulte et pédiatrique)
---

Recommandations formalisées d'experts

sous l'égide de la Société de Réanimation de Langue Française (SRLF) et de la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR),

avec la participation du Groupe Francophone de Réanimation et Urgences Pédiatriques (GFRUP),

de la Société Française de Microbiologie (SFM),

de la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF),

de la Société Française d'Hygiène Hospitalière (SF2H)

*Strategies to reduce curative antibiotics' use in intensive care units (adult and pediatric)*

*Recommendations by an expert panel from the Société de Réanimation de Langue Française (SRLF) in conjunction with the Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR)*

Organisation : Cédric Bretonnière (Nantes), Marc Leone (Marseille), Christophe Milési (Montpellier), Benoît Misset (Paris)

Coordonnateur d'experts : Jean-Pierre Bedos (Versailles)

Groupe d'experts : Bernard Allaouchiche (Lyon), Laurence Armand-Lefèvre (Paris), Olivier Baldesi (Aix), Lila Bouadma (Paris), Dominique Decré (Paris), Samy Figueiredo (Le Kremlin-Bicêtre), Rémy Gauzit (Paris), Benoît Guéry (Lille), Nicolas Joram (Nantes), Boris Jung (Montpellier), Sigismond Lasocki (Angers), Alain Lepape (Lyon), Fabrice Lesage (Paris), Olivier Pajot (Argenteuil), François Philippart (Paris), BertrandSouweine (Clermont-Ferrand), Pierre Tattevin (Rennes), Jean-François Timsit (Paris), Jean Ralph Zahar (Angers)

Commission des référentiels et de l'évaluation de la SRLF : Cédric Bretonnière, Karim Chaoui, Aurélie Cravoisy, Michel Djibré, Laurent Dupic, Fabienne Fieux, Dominique Hurel, Virginie Lemiale, Olivier Lesieur, Martine Lesny, Pascal Meyer, Christophe Milési, Benoit Misset, Mehran Monchi, David Orlikowski, David Osman, Jean-Pierre Quenot, Daniel Da Silva, Lilia Soufir, Thierry Van Der Linden, Isabelle Verheyde

## Sommaire

Introduction .....	3
Méthodologie.....	4
Q1- Il existe un lien entre la résistance des bactéries et l'utilisation des antibiotiques en réanimation. ....	5
Q2- Quelles données microbiologiques et comment les utiliser pour un moindre usage des antibiotiques ? .....	7
Q3- Comment choisir l'antibiothérapie pour limiter la consommation des antibiotiques ? .....	10
a) Quel est l'impact de la connaissance de la colonisation sur le choix de l'antibiothérapie initiale ? .....	10
b) Quand et comment diminuer l'utilisation des pénèmes ?.....	11
c) Quand et comment diminuer l'utilisation des quinolones ?.....	12
d) Quand et comment diminuer l'utilisation des antibiotiques anti-staphylocoques blancs ou dorés résistants à l'oxacilline (anti-SMR) ? .....	13
TRAITEMENT PROBABILISTE .....	13
TRAITEMENT DOCUMENTE .....	14
4- Comment optimiser l'administration des antibiotiques ? .....	16
a) Dans quelles situations, l'indication d'une antibiothérapie est-elle formelle ?.....	16
b) Quand faut-il doser les antibiotiques ? .....	18
c) Certaines modalités d'administration permettent-elles de limiter la résistance (voies d'administration, posologie) ?.....	20
d) Indications et durées des associations d'antibiotiques ?.....	23
5- Réévaluation et durée des traitements antibiotiques .....	24
Conflits d'intérêts.....	27
Références .....	28

## Introduction

L'émergence de résistances aux antibiotiques ne cesse de croître [1-5]. En parallèle, très peu de nouvelles molécules voient le jour [6-9]. La prise de conscience du danger de cette situation est mondiale [10-13].

Ce sont principalement les patients hospitalisés qui sont les victimes de ces bactéries multi-résistantes. Parmi eux, ceux qui sont admis en réanimation sont tout particulièrement à risque [14-18]; parfois par des espèces résistantes à quasiment tous les antibiotiques...

L'urgence de la situation et la conviction que les pratiques peuvent être changées (grâce aux nouvelles données cliniques, grâce aux progrès techniques) ont conduit la SRLF et la SFAR à proposer la constitution d'un groupe pluri-professionnel d'experts. Celui-ci s'est réuni pour la première fois fin 2012 puis régulièrement pour produire, selon l'exigeante méthodologie décrite ci-après, les recommandations formalisées suivantes.

Ces recommandations s'adressent aux praticiens qui prennent en charge des patients en Réanimation Adultes mais également Pédiatriques. Pour ces derniers, la littérature est - comme souvent en pédiatrie - moins riche que chez les adultes. Aussi, les intitulés de recommandations doivent-ils se comprendre comme formulés pour l'adulte. S'ils sont valables pour les enfants, cette précision est donnée.

## Méthodologie

Ces recommandations sont le résultat du travail d'un groupe d'experts réunis par la SRLF et la SFAR. Les différentes disciplines dans la prescription des antibiotiques dans les unités de réanimation (réanimation, microbiologie, infectiologie, hygiène hospitalière, pédiatrie) étaient représentées.

Dans un premier temps, le comité d'organisation a défini, avec le coordonnateur d'experts, les questions à traiter et a désigné les experts en charge de chacune d'entre elles. L'analyse de la littérature et la formulation des recommandations ont ensuite été conduites avec la méthodologie GRADE (Grade of Recommendation Assessment, Development and Evaluation) [19,20]. Un niveau de preuve devait être défini pour chacune des références bibliographiques en fonction du type de l'étude. Ce niveau de preuve pouvait être réévalué en tenant compte de la qualité méthodologique de l'étude. Les références bibliographiques communes à chaque critère de jugement étaient alors regroupées. Un niveau global de preuve était déterminé pour chaque critère de jugement en tenant compte des niveaux de preuve de chacune des références bibliographiques, de la cohérence des résultats entre les différentes études, du caractère direct ou non des preuves, de l'analyse de coût... Un niveau global de preuve « fort » permettait de formuler une recommandation « forte » (il faut faire, ne pas faire...). Un niveau global de preuve modéré, faible ou très faible aboutissait à l'écriture d'une recommandation « optionnelle » (il faut probablement faire ou probablement ne pas faire...). Les propositions de recommandations étaient présentées et discutées une à une. Le but n'était pas d'aboutir obligatoirement à un avis unique et convergent des experts sur l'ensemble des propositions, mais de dégager les points de concordance et les points de discordance ou d'indécision. Chaque recommandation était alors évaluée par chacun des experts et soumise à leurs cotations individuelles à l'aide d'une échelle allant de 1 (désaccord complet) à 9 (accord complet). La cotation collective était établie selon une méthodologie dérivée de la RAND/UCLA [21] : après élimination des valeurs extrêmes (experts déviants), la médiane et l'intervalle de confiance (IC) des cotations individuelles étaient calculés. La médiane définissait un accord entre les experts lorsqu'elle était comprise entre 1 et 3, un désaccord entre 7 et 9 et une indécision entre 4 et 6. L'accord, le désaccord ou l'indécision étaient dits « forts » si l'IC était situé à l'intérieur d'une des trois zones : (1–3), (4–6) ou (7–9) et « faibles » si l'IC empiétait sur deux zones. En l'absence d'accord fort, les recommandations étaient reformulées et, de nouveau, soumises à cotation dans l'objectif d'obtenir un meilleur consensus.

Deux tours de cotations ont ainsi été réalisés permettant de produire les 54 recommandations présentées ci-dessous et reprises dans le tableau récapitulatif (Tableau 1). Certaines de ces recommandations ont été scindées en différents items (n=74). Le degré d'accord (fort ou faible) est ainsi précisé pour chaque item lorsque la recommandation a été soumise au vote des experts sous forme de plusieurs items.

## **Q1- Il existe un lien entre la résistance des bactéries et l'utilisation des antibiotiques en réanimation.**

### **1- Il existe de nombreux arguments directs et indirects qui démontrent la relation entre consommation d'antibiotiques et résistance bactérienne (*Accord fort*).**

La pression de sélection antibiotique est un déterminant important de l'émergence et de la diffusion de la résistance aux antibiotiques [22]. De plus, elle est parmi les rares facteurs (avec l'hygiène des mains) influençable ou modifiable par les pratiques. Il existe une corrélation à l'échelon européen entre la consommation de pénicilline et la prévalence des souches de *Streptococcus pneumoniae* de sensibilité diminuée aux pénicillines. De même, Neuhauser *et al.* mettent en évidence à l'échelon national aux États-Unis une corrélation entre consommation de fluoroquinolones et l'apparition de la résistance chez les bactéries à Gram négatif [23].

En réanimation, il s'agit surtout d'études avec un design de type « avant-après », dont l'objectif principal n'est pas toujours la résistance bactérienne [24,25]. Une revue systématique (13 études) de Kaki [26] confirme amplement cette tendance. On peut conclure que l'écologie bactériologique en réanimation est (partiellement) dépendante de la politique antibiotique d'une unité donnée.

De nombreuses études cas-témoins comparant des patients infectés ou colonisés à bactérie multi-résistant mettent en évidence le rôle de la prescription préalable d'antibiotiques [27,28].

### **2- Il faut utiliser des données françaises d'épidémiologie bactériennes globales et locales (*Accord fort*).**

**Il faut que les sociétés savantes diffusent (revues et/ou sites) les données existantes d'épidémiologie bactérienne des infections acquises en réanimation colligées par les réseaux de surveillance, en particulier REARaisin (*Accord fort*).**

**Il faut disposer de données épidémiologiques locales (au niveau de l'unité de réanimation et de l'établissement de santé) qui précisent la fréquence des espèces bactériennes isolées par type d'infection et la fréquence des résistances par espèce (*Accord fort*).**

Il faut souligner l'importance d'utiliser des données d'épidémiologie bactériennes françaises, car il existe des disparités majeures à la fois entre les pays d'Europe et avec d'autres continents en particulier l'Amérique du Nord.

Il faut s'appuyer sur la fréquence des patients infectés par un germe donné et non pas uniquement la sensibilité en pourcentage dans l'espèce.

Les données du réseau REARaisin ne sont pas diffusées efficacement dans la communauté des réanimateurs alors que leur représentativité est certaine : plus de 40 % des lits de réanimation en 2012 [29]. A l'instar du CDC (Centers for Diseases Control and Prevention) qui publie des données agrégées et simplifiées, la SRLF et la SFAR doivent diffuser ces informations par leurs journaux et leurs sites [30].

### **3- Il faut mesurer les DDJ (Doses Définies Journalières) d'antibiotiques pour toutes les unités de réanimation, globales et ciblées sur les classes à risque (carbapénèmes, fluoroquinolones notamment) (*Accord faible*).**

Il faut les considérer comme des unités de compte, déconnectées de la description individuelle des traitements. En effet, les DDJ par l’OMS sont le plus souvent éloignées des doses effectivement utilisées en réanimation, en particulier pour les bêta-lactamines. Elles augmentent artificiellement les consommations d’antibiotiques attribuées à la réanimation. Enfin, elles ne permettent pas de relier une prescription à un patient ou un type d’infection donnée. Il faut comme toutes les données agrégées les ramener à un dénominateur, habituellement le nombre de journée d’hospitalisation, donnée facile à obtenir en réanimation. Malgré leurs imperfections, les DDJ restent les données les plus utiles à recueillir du fait de la faible charge de travail liée au recueil et de la possibilité de comparer, dans une certaine mesure, les services de réanimation entre eux [31].

## Q2- Quelles données microbiologiques et comment les utiliser pour un moindre usage des antibiotiques ?

**1- Dans l'objectif d'une désescalade rapide pour un moindre et bon usage des antibiotiques, il faut réaliser des prélèvements bactériologiques si possible avant toute antibiothérapie (*Accord fort*).**

Les prélèvements à visée diagnostique doivent être réalisés au plus tôt, si possible avant l'administration d'antibiotiques. La qualité de l'examen microbiologique dépend : de la prescription médicale, des renseignements fournis au laboratoire, du choix et des modalités de prélèvement et des conditions de transport et de conservation. Les prélèvements profonds ou invasifs sont les plus appropriés [32]. Ces prélèvements permettent une désescalade qui est plus aisée si une documentation est disponible [33,34].

**2- Dans les pneumonies associées à la ventilation mécanique (PAVM), avant de débiter une antibiothérapie, il faut probablement faire, des prélèvements respiratoires avec culture quantitative afin de réduire l'exposition aux antibiotiques (*Accord fort*).**

**Il faut communiquer rapidement au clinicien, l'examen microscopique direct d'un prélèvement respiratoire profond (*Accord fort*).**

**En l'absence de signe de gravité, si l'examen direct est négatif, et sous réserve que les critères de qualité de ce prélèvement soient réunis (qualité du prélèvement, relation clinicien-microbiologiste), il ne faut probablement pas débiter d'antibiothérapie probabiliste (*Accord faible*).**

**En présence de signes de gravité, il faut probablement débiter une antibiothérapie adaptée en fonction de l'examen direct positif sous réserve que les critères de qualité de ce prélèvement soient réunis (qualité du prélèvement, relation clinicien-microbiologiste) (*Accord faible*).**

Trois études ont comparé l'attitude invasive avec cultures quantitatives (lavage bronchiolo-alvéolaire [LBA] ou prélèvement distal protégé [PDP]) et l'attitude non invasive avec cultures qualitatives ou semi-quantitatives d'aspirations trachéales. L'une a montré que l'utilisation de prélèvements invasifs était associée à une réduction de la mortalité et à une augmentation des jours sans antibiotique [35]. La deuxième étude a montré que cette pratique réduisait la durée de l'antibiothérapie probabiliste, sans augmentation des durées de ventilation ou de la morbi-mortalité [36]. Ces résultats n'ont pas été confirmés par l'étude la plus importante, mais celle-ci n'utilisait pas de prélèvements invasifs pour guider l'antibiothérapie [37].

La sensibilité de l'examen direct est étroitement liée à la quantité de bactéries présentes. Entre  $10^3$  et  $10^5$  bactéries/mL, 60% des examens directs sont positifs [38]. Pour les prélèvements respiratoires, près de 30% des prélèvements profonds négatifs au direct sont positifs en culture [39]. Une méta-analyse montre une valeur prédictive négative de 91% et une valeur prédictive positive de 40% si la prévalence des PAVM est autour de 30% [40].

**3- Dans les 24 heures qui suivent le prélèvement, il faut qu'un premier résultat de culture soit rendu (*Accord fort*).**

Selon les études, les automates en milieu liquide permettent de rendre une identification et un antibiogramme en 3-6 h et 7-13 h respectivement [41-46]. Cependant, ces délais aboutissent à des résultats disponibles en dehors des heures d'ouvertures des laboratoires. Une transmission en temps

réel aux cliniciens impose des réorganisations en termes de ressources humaines [47]. La spectrométrie de masse permet de réaliser les identifications en quelques minutes avec des taux de concordance de 84 à 94% avec les techniques conventionnelles [48-51].

**4- En cas d'hémoculture positive, il faut réaliser l'identification bactérienne et l'antibiogramme directement à partir du flacon d'hémoculture (*Accord fort*).**

La réalisation des identifications et antibiogrammes en milieu liquide directement à partir des flacons d'hémocultures positives peut permettre une diminution de 20% de la consommation d'antibiotiques [52]. Une identification bactérienne peut être obtenue directement par spectrométrie (temps technique moyen de 30 minutes) avec une bonne concordance avec les méthodes conventionnelles (80 à 98%) particulièrement pour les bactéries à Gram négatif [53,54]. Le gain de temps (1,2 à 1,5 jours), permet une adaptation plus précoce de l'antibiothérapie chez 35% des patients bactériémiques (vs. 21% si l'adaptation ne se fait que sur la lecture du Gram), ainsi qu'une augmentation de 5,5 à 11,3%, selon les études, de la proportion de patients correctement traités [54-56]. Un rendu d'identification et d'antibiogramme plus précoce pour une bactériémie diminue la durée de séjour et les coûts [57].

**5- En cas de culture positive, pour permettre une adaptation plus précoce de l'antibiothérapie, il faut fournir l'identification bactérienne le plus rapidement possible par spectrométrie de masse (*Accord faible*).**

La spectrométrie de masse permet en effet de réaliser les identifications en quelques minutes avec des taux de concordance de 84 à 94% avec les techniques conventionnelles [48-51]. Ainsi, la connaissance de l'identification bactérienne permet, même si l'antibiogramme n'est pas encore connu, une adaptation de l'antibiothérapie.

**6- Il faut déterminer et communiquer aux cliniciens les concentrations minimales inhibitrices (CMI) telles que recommandées par le CA-SFM (*Accord fort*).**

**Il faut probablement, après discussion entre microbiologiste et clinicien, déterminer les CMI pour des sites infectés particuliers et pour certaines espèces bactériennes (*Accord fort*).**

L'EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) et le CA-SFM (Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie) précisent les couples bactéries-antibiotiques pour lesquels des concentrations minimales inhibitrices (CMI) doivent être rendues. Il s'agit des CMI : 1/ aux bêta-lactamines chez les pneumocoques en cas d'infection sévère, d'échec clinique ou devant toute souche de sensibilité diminuée ; 2/ aux pénicillines et céphalosporines de troisième génération (C3G) chez le méningocoque ; 3/ aux C3G catégorisées « sensibles » chez les entérobactéries productrices de bêta-lactamase à spectre étendu (BLSE) ; 4/ à l'ertapénème chez les entérobactéries de sensibilité diminuée ; 5/ à la vancomycine et la téicoplanine chez les staphylocoques suspects de résistance aux glycopeptides et 6/ systématiquement lorsqu'on envisage de prescrire la daptomycine, la colistine ou la tigécycline en raison des faibles corrélations entre diamètre et activité [58].



Il faut probablement déterminer les CMI pour des sites infectés particuliers (endocardites, infections osseuses...) et pour des espèces bactériennes potentiellement résistantes (exemples : *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Acinetobacter*, Staphylocoques et glycopeptides).

**7- Dans la pneumonie aiguë communautaire, en cas de positivité d'une antigénurie pneumocoque chez l'adulte, il faut stopper les antibiotiques prenant en compte les bactéries intracellulaires (Accord faible). En cas de négativité de l'antigénurie pneumocoque, il ne faut pas exclure le diagnostic de pneumopathie à pneumocoque (Accord fort).**

**En cas de positivité d'une antigénurie légionelle, il faut stopper la bêta-lactamine prescrite (Accord faible). Il ne faut pas exclure le diagnostic de pneumopathie à légionelle en cas de négativité de l'antigénurie légionelle (Accord faible).**

Il est possible de réduire le spectre de l'antibiothérapie dès que les résultats bactériologiques montrent l'absence d'autres pathogènes. La sensibilité de l'antigénurie pneumocoque (immunochromatographie) varie de 52 à 88% dans les pneumopathies et de 65 à 92% chez des patients bactériémiques [59-61], avec une spécificité de 90 à 100%. Chez des patients de réanimation, la sensibilité, la spécificité, et les valeurs prédictives positives et négatives étaient de 72, 90, 68 et 92% respectivement [62]. Chez les enfants, en raison du taux de portage élevé de pneumocoque, la spécificité est mauvaise (faux positifs variant de 10 à 50%) [61,63,64].

L'antigénurie légionelle (immunochromatographie) ne permet que le diagnostic des infections à *Legionella pneumophila* sérotype 1 (95% des légionelloses). Une méta-analyse a montré une sensibilité de ce test de 74% [IC<sub>95%</sub> : 68-81], mais une très bonne spécificité, de 99% [IC<sub>95%</sub> :98,4-99,7][65].

L'impact de l'utilisation des tests d'antigénurie, est difficile à établir [59,66,67]. Dans une étude interventionnelle, l'utilisation des antigénuries légionelle et pneumocoque réduit la prescription d'antibiotiques à large spectre, mais avec un risque de récurrence plus important [66].

**8- En cas d'hémoculture positive à cocci à Gram positif en amas, il faut utiliser des tests rapides permettant la détection de *S. aureus* et sa sensibilité à l'oxacilline (Accord fort).**

Des tests moléculaires détectent dans les hémocultures *S. aureus* et sa sensibilité à l'oxacilline avec de bonnes performances (sensibilité de 96 à 100% et spécificité de 95 à 100%) [68-71]. Ces tests permettent une adaptation plus rapide de l'antibiothérapie (50% des patients), une diminution des coûts, voire de la durée de séjour [69,72-74].

Des tests immunochromatographiques de détection de la résistance à l'oxacilline des staphylocoques sur colonies ou flacons d'hémocultures sont disponibles (sensibilité 95,2 à 96,6%, spécificité 100%) [75,76].

**Q3- Comment choisir l'antibiothérapie pour limiter la consommation des antibiotiques ?**

**a) Quel est l'impact de la connaissance de la colonisation sur le choix de l'antibiothérapie initiale ?**

**1- Il ne faut pas prescrire un traitement antibiotique systématique en cas d'identification d'une bactérie dans un prélèvement de colonisation ; ceci quel qu'en soit le type en particulier en cas d'aspiration trachéo-bronchique (*Accord fort*).**

A l'heure actuelle, il n'existe pas d'étude contrôlée randomisée portant spécifiquement sur la réduction de la quantité ou de la qualité de l'antibiothérapie à partir des données de colonisation.

Certaines équipes réalisent de tels prélèvements [77-80]. Il convient néanmoins d'être prudent car la prescription d'une antibiothérapie probabiliste guidée par les résultats des aspirations trachéales (colonisation) n'est pas nécessairement supérieure à l'application des recommandations [81]. D'autre part, ces pratiques peuvent conduire à prescrire une antibiothérapie excessive sur un résultat ne reflétant qu'une colonisation [82].

**2- En présence de signes de gravité, il faut intégrer la connaissance d'une colonisation à bactérie multi-résistante (BMR) quel que soit le site de prélèvement dans le choix d'une antibiothérapie probabiliste pour une pneumonie acquise sous ventilation mécanique (PAVM) ou une bactériémie nosocomiale (*Accord faible*).**

Dans les PAVM suspectées à germes multi-résistants, différentes études confirment l'intérêt de tenir compte des données de colonisation de différents sites. Les résultats de l'aspiration bronchique semblent plus performants par rapport aux données obtenues des autres sites de prélèvements [77,78,82].

Une étude semble suggère l'intérêt de la connaissance de la colonisation pour prédire une antibiothérapie adaptée au cours des bactériémies à bacilles à Gram négatif résistants [83].

## b) Quand et comment diminuer l'utilisation des pénèmes ?

Les deux références suivantes ont été votées pour être en accord avec les recommandations de la Société Française de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF) qui devraient paraître prochainement. L'essentiel de l'argumentaire est exposé par Gauzit *et al.* dans un article de synthèse [84].

**1- En traitement probabiliste, en cas d'infection bactérienne communautaire suspectée, il ne faut pas prescrire de carbapénème (*Accord fort*).**

Toutefois, un carbapénème peut être considéré chez les patients qui auraient l'association :

- d'un antécédent connu de colonisation/infection à entérobactérie productrice de bêta-lactamase à spectre étendu (BLSE), ou à *P. aeruginosa* résistant à la ceftazidime (caz-R), sur un prélèvement de moins de 3 mois, quel que soit le site,
- et d'un sepsis sévère ou choc septique (*Accord faible*).

**2- En traitement probabiliste, en cas d'infection bactérienne sévère associée aux soins/nosocomiale suspectée, il ne faut pas prescrire de carbapénème uniquement sur le caractère nosocomial de l'infection mais plutôt considérer la présence d'au moins 2 des différents facteurs comme :**

- le traitement antérieur par céphalosporine de troisième génération (C3G), fluoroquinolones (FQ) (dont monodose) ou association pipéracilline-tazobactam (TZP) dans les 3 mois,
- le portage d'une entérobactérie productrice de BLSE, ou d'un *P. aeruginosa* caz-R, sur un prélèvement de moins de 3 mois, quel que soit le site,
- une hospitalisation à l'étranger dans les 12 mois,
- le fait pour un patient de vivre en établissement d'hébergement pour adultes âgés dépendantes (EHPAD) ou dans un service de soins de longue durée (SLD) et d'être porteur d'une sonde à demeure et/ou d'une gastrostomie,
- une épidémie en cours dans le secteur de soins à bactérie multi-résistante pour laquelle l'unique option thérapeutique est un carbapénème (*Accord fort*).

**3- Après documentation bactériologique, il faut rechercher une alternative aux carbapénèmes en fonction du site infecté et après discussion entre microbiologistes et cliniciens (*Accord fort*).**

Compte-tenu des nouvelles recommandations du CA-SFM sur les concentrations critiques (céphalosporine de troisième génération et aztréonam), basées sur les données PK/PD (pharmacocinétique-pharmacodynamie), il existe des alternatives possibles à l'usage des carbapénèmes [58,85]. Les associations bêta-lactamines-inhibiteurs de bêta-lactamase sont aussi des alternatives possibles [86]. Dans tous les cas, ces nécessaires adaptations se font en tenant compte du site et des données microbiologiques (CMI).

### c) Quand et comment diminuer l'utilisation des quinolones ?

Les fluoroquinolones (FQ) sont largement utilisées en raison d'un intérêt clinique certain, d'une bonne biodisponibilité par voie orale et d'une diffusion tissulaire favorable.

Mais leur utilisation s'accompagne de nombreux effets délétères. Parmi les conséquences écologiques [87-90], on retient l'émergence de résistances aux fluoroquinolones [91] par mutation de l'ADN-gyrase ou de la topo-isomérase, surexpression des pompes à efflux ou encore imperméabilité. Certains de ces mécanismes peuvent toucher tant les bacilles à Gram négatif que les cocci à Gram positif mais également impacter la résistance à d'autres classes d'antibiotiques. L'émergence de *S. aureus* résistants à l'oxacilline doit ainsi être notée [92]. On souligne enfin l'impact sur la flore intestinale avec l'émergence de *C. difficile* hypervirulent [93] ou encore l'émergence et la diffusion de entérobactéries productrices de bêta-lactamase à spectre étendu (BLSE) [94,95].

En outre, la toxicité et les effets secondaires de ces molécules ne sont pas nuls (tendinopathies, phototoxicité, hépatites, allongement du QT) ce qui a conduit à des mises en garde et des restrictions d'utilisation de la part de l'EMA (European Medicines Agency) et de l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament) [96-101].

Dans ces conditions, et en adéquation avec les recommandations de la SPILF (Société Française de Pathologie Infectieuse de Langue française), les recommandations suivantes ont été votées.

**1- Il ne faut pas prescrire de fluoroquinolones (FQ) quand d'autres antibiotiques peuvent être utilisés (*Accord faible*).**

Néanmoins, les FQ peuvent être utilisées dans les indications suivantes :

- légionelloses graves prouvées (en association avec un macrolide ou de la rifampicine) (*Accord faible*),
- infections osseuses et du pied diabétique APRES antibiogramme (*Accord faible*),
- prostatites APRES antibiogramme (*Accord fort*).

**2- Il ne faut pas prescrire de FQ de façon répétée chez un même patient (prendre en compte les prescriptions antérieures de FQ dans les 6 mois précédents quelle qu'en soit l'indication) (*Accord fort*).**

**3- Il ne faut pas prescrire en probabiliste de FQ en monothérapie dans les infections nosocomiales sévères (*Accord fort*).**

**4- Il ne faut pas prescrire de FQ sur les souches d'entérobactéries ayant acquis une résistance de premier niveau (résistance à l'acide nalidixique et/ou acide pipémidique) (*Accord fort*).**

**5- Dans le choc septique, en cas d'association avec une bêta-lactamine, il faut préférer les aminosides plutôt qu'une FQ (*Accord fort*), y compris chez l'insuffisant rénal (*Accord faible*).**

d) Quand et comment diminuer l'utilisation des antibiotiques anti-staphylocoques blancs ou dorés résistants à l'oxacilline (anti-SMR) ?

**TRAITEMENT PROBABILISTE**

**1- Il ne faut pas utiliser les anti-SMR dans le traitement probabiliste des infections communautaires vraies (*Accord fort*).**

Il est important de distinguer les infections communautaires vraies des infections associées aux soins [102]. Bien que certaines études réalisées aux Etats unis aient retrouvé jusqu'à 12% des *S aureus* résistants à l'oxacilline (SARM) en dehors de toute exposition aux soins [103], cette résistance est beaucoup moins importante en Europe [104]. Toutefois, des surinfections à SARM ont été observés dans les suites d'infections grippales [105,106].

Chez les sujets sains, le portage nasal de *S. aureus* est de l'ordre de 20% dont 2 % de SARM. Seul 1% des *S. aureus* sont porteurs d'une toxine de Panton et Valentine (PVL). Sur une période de plus de 10 ans, le CNR ne rapporte que 133 pneumonies communautaires PVL+ dont moins du quart sont résistants à l'oxacilline. Bien qu'exceptionnel, il faudra évoquer le diagnostic de pneumonie communautaire à *S. aureus* PVL+ en cas d'hémorragie intra-alvéolaire, leucopénie [107] dans certains groupes à risque (mauvaises conditions socio-économiques, promiscuité, vie en collectivité, toxicomanie, origine étrangère, jeune âge, histoire d'infections cutanées familiales) et discuter au cas par cas un traitement probabiliste contre le SARM.

**2- Il faut prendre en compte la possibilité d'un *Staphylococcus aureus* résistant à l'oxacilline (SARM) dans les infections sévères associées aux soins (patients hémodialysés chroniques, patients porteurs de plaies chroniques, d'un cathéter de longue durée et chez les patients de long séjour) (*Accord fort*).**

Il faut prendre en compte la possibilité d'un SARM dans les infections sévères chez les patients sortis précédemment de l'hôpital (dans l'année) porteurs de SARM. Il existe une augmentation de portage de BMR en cas d'infections associées aux soins. L'antibiothérapie préalable dans les 6 mois multiplie par plus de 2 le risque de BMR [108]. Ce risque atteint 12% pour le SARM chez les hémodialysés chroniques [109] et 8,6 à 22% chez les patients de long séjour [110,111]. La moitié des patients restent porteurs à un an, en particulier chez les patients porteurs de plaies chroniques. La médiane de portage à la sortie de l'hôpital est de 8,5 mois. Elle est d'autant plus prolongée que les patients reçoivent encore des soins et une antibiothérapie [112].

**3- Il faut utiliser les anti-SARM selon l'épidémiologie locale du service pour le traitement probabiliste des infections nosocomiales acquises en réanimation (*Accord fort*).**

La proportion de la résistance à l'oxacilline au sein des *S. aureus* ne cesse de diminuer et atteint 25,5% en 2012 sur la base REA-RAISIN [29] mais l'épidémiologie est très variable d'un centre à l'autre.

## TRAITEMENT DOCUMENTE

**1- Il ne faut probablement pas traiter une hémoculture isolée à staphylocoque blanc (qu'il soit ou non résistant à l'oxacilline) (*Accord fort*).**

Chez l'adulte, comme chez l'enfant en dehors de la période néonatale, il faut probablement réaliser un changement des cathéters centraux et artériels devant plusieurs hémocultures positives à staphylocoque blanc résistant à l'oxacilline (SEMR) (*Accord fort*).

Chez l'adulte, comme chez l'enfant en dehors de la période néonatale, devant plusieurs hémocultures positives à SEMR, il faut probablement décider d'un traitement en tenant compte de la gravité des malades, de l'immunodépression, de l'antibiotype (*Accord fort*).

La plupart des recommandations internationales [113,114], précisent qu'il ne faut tenir compte que des épisodes avec plus d'une hémoculture positive. Dans une étude récente, chez les patients hospitalisés ayant eu plus de deux hémocultures prélevées, une hémoculture à staphylocoque blanc (SE) était considérée comme cliniquement significative selon les critères classiques nord-américains. Un délai de pousse inférieur à 16 heures, la présence d'un cathéter veineux central, ou un score de Charlson supérieur à 3 étaient significativement associés au fait que l'hémoculture soit considérée comme cliniquement significative. La positivité de plus d'une hémoculture augmentait de deux fois cette probabilité [115].

En cas d'hémocultures répétées à SE(MR), l'antibiotype ne permet pas d'être formel. Le repiquage des souches retrouvées dans les hémocultures et sur les cathéters artériels, et la mise en évidence par biologie moléculaire des espèces présentes montrent que plusieurs souches sont présentes dans la plupart des cas. L'interprétation des résultats en est donc rendue très difficile [116]. La décision de traiter est prise au cas par cas en présence d'une neutropénie, ou de signe de gravité [117,118].

**2- Il ne faut probablement pas, sauf chez les patients immunodéprimés, mettre en route un traitement anti-SMR devant la présence à concentration significative de SEMR dans une PAVM (*Accord fort*).**

La responsabilité d'un SEMR n'a été retenue que quatre fois par une revue rétrospective de 369 épisodes de PAVM (pneumonie associée à la ventilation) chez 1955 patients ventilés plus de 48 heures [119]. La remise en question d'un diagnostic de PAVM à SEMR et la recherche d'un diagnostic alternatif doivent donc être systématiques.

**3- Il faut probablement utiliser la daptomycine à fortes doses dans les endocardites ou les septicémies à SARM ayant une CMI à la vancomycine supérieure à 1 mg/L (*Accord faible*).**

La daptomycine possède *in vitro* une bactéricidie plus rapide que celle de la vancomycine et comparable à celle des bêta-lactamines [120].

Une analyse de sous-groupes de l'étude de Fowler a démontré la non-infériorité de la daptomycine à 6 mg/kg/j dans le traitement des bactériémies et des endocardites du cœur droit. Le taux de succès dans le bras daptomycine pour les infections à SARM était de 20/45 (44%) contre 14/44 (31,8%) pour le comparateur (différence non statistiquement significative) [121]. Par ailleurs une étude « exposés - non exposés » a comparé la daptomycine avec la vancomycine (taux résiduel médian à 17,6 mg/l) pour traiter des bactériémies à SARM avec une CMI à la vancomycine supérieure à 1 mg/L. Cette

étude monocentrique a retrouvé moins d'échecs (20% vs 48%), moins de décès à 30 jours (3,5% vs 12,9%) avec la daptomycine [122]. Cette étude monocentrique non randomisée plaide pour l'utilisation de la daptomycine dans cette indication sans constituer pour autant une preuve formelle. Des fortes doses de daptomycine peuvent être employées afin de limiter l'émergence de mutants résistants même si les modalités d'administration ne sont pas encore formellement établies [123].

#### **4- Il faut probablement utiliser le linézolide dans les PAVM à SARM (*Accord fort*).**

Une étude randomisée portant sur 448 pneumonies nosocomiales [124] a montré que l'activité du linézolide était équivalente à celle de la vancomycine administrée en discontinu. Elle confirmait les études plus anciennes [125]. La réponse clinique en analyse *per protocol* était même meilleure avec le linézolide (57,6% vs 46,6% ;  $p=0.042$ ). Cependant, les concentrations plasmatiques de vancomycine obtenus étaient en dessous de celles recommandées et certains déséquilibres entre les 2 groupes doivent rendre prudent sur la conclusion. Si la vancomycine est utilisée, une concentration résiduelle supérieure à 15 mg/L doit être obtenue dans les 24 premières heures. Une dose de charge de 35 mg/kg est nécessaire pour augmenter la probabilité d'obtenir immédiatement cette cible [126].

#### **5- Il faut probablement réaliser une CMI du SARM à la vancomycine (*Accord fort*). En cas d'absence d'amélioration clinique après 3 jours, pour une infection à SARM dont la CMI est supérieure à 1 mg/L, il faut probablement utiliser une alternative à la vancomycine (*Accord fort*).**

La probabilité de survie dans les bactériémies à SARM est plus importante si la concentration de vancomycine au cours du temps rapportée à la CMI du germe à la vancomycine est élevée (rapport  $ASC_{24h}/CMI > 400$  ; ASC : aire sous la courbe) [127]. Cet objectif est très difficile à atteindre pour des CMI à la vancomycine supérieure à 1 mg/L [128]. Cependant, la relation causale entre ASC/CMI élevée et survie n'a pas été démontrée. De même, l'hétéro-résistance des SARM n'a pas été montrée comme associée à un sur-risque de décès [129]. Pour atteindre rapidement des concentrations suffisantes, une dose de charge de 35 mg/kg doit être effectuée [126].

#### **6- Il faut probablement discuter, selon le site infecté, l'intérêt d'une association anti-SARM (*Accord faible*).**

*In vitro*, des synergies entre les glycopeptides, les lipopeptides, gentamicine et rifampicine sont souvent rapportées. Dans une enquête, la plupart des infectiologues interrogés poursuivent la vancomycine pour traiter une bactériémie à *S. aureus* avec une CMI à 2 mg/L [130]. En cas d'échec clinique, une bi-antibiothérapie, utilisant préférentiellement la rifampicine et la gentamicine, est proposée par trois quart d'entre eux. Les données cliniques démontrant le bien-fondé de cette attitude manquent [131].

#### 4- Comment optimiser l'administration des antibiotiques ?

##### a) Dans quelles situations, l'indication d'une antibiothérapie est-elle formelle ?

**1. Dans le cadre du choc septique, il faut administrer une antibiothérapie probabiliste dans l'heure après la survenue du choc (*Accord fort*).**

Les auteurs de la *Surviving Sepsis Campaign* concluent (recommandation de grade 1B) qu'une antibiothérapie efficace doit être administrée dans l'heure après la survenue d'un choc septique. Ces recommandations reposent sur différents travaux dont l'étude *princeps* de Kumar *et al.* [132]. Un niveau de gradation 1C est retenu pour le sepsis sévère. Dans une étude rétrospective, Gaiesky *et al.* ont montré sur un collectif de 261 patients en sepsis grave ou choc septique, une association entre la mortalité et un délai d'administration des antibiotiques supérieur à 1 heure [133].

**2. Devant une suspicion de pneumonie communautaire sévère, il faut probablement avant toute antibiothérapie envisager d'autres diagnostics dans un délai maximal de 4 heures après l'admission, pour éviter une prescription inutile (*Accord faible*).**

Plusieurs études ont suggéré un délai de 4h comme maximal entre l'admission d'un patient et la première dose d'antibiotique [134,135]. Pourtant, une méta-analyse prenant le délai d'antibiothérapie précoce *versus* tardif comme critère de jugement n'a pas réussi à confirmer ce résultat [136]. La seule étude prospective qui avait été incluse dans cette analyse montrait même des résultats inverses [137]. Une autre analyse de la littérature a estimé le niveau de preuve supportant un temps court d'administration des antibiotiques lors de la pneumonie communautaire [138]. Les auteurs soulignaient que la réduction du temps entre l'admission et la première dose s'accompagnait d'une augmentation du mésusage sans qu'il n'y ait de données suffisamment solides de mortalité contrebalançant ce risque. Deux études prospectives n'ont pas montré de relation entre le temps d'administration de la première dose d'antibiotiques et la mortalité [139,140]. La première montre en revanche une augmentation du nombre de complications sans modification de la mortalité. Deux études rétrospectives confirment l'absence de lien entre la précocité de l'administration du traitement et la mortalité [141,142].

**3. Dans la méningite bactérienne, il faut administrer les antibiotiques dans les 3h après l'admission à l'hôpital, idéalement dans l'heure (*Accord fort*).**

Sur la base de différentes études [143-145], la conférence de consensus de 2009 retient un délai de 3h (idéalement dans l'heure) entre l'admission et l'administration de la première dose d'antibiotique [146].

**4- Il faut probablement raccourcir au maximum le délai d'administration de la première dose d'antibiotique chez les patients « fragiles » (splénectomisé fébrile, neutropénique fébrile, dermo-hypodermite bactérienne nécrosante...) (*Accord fort*).**

Même si la littérature médicale ne permet pas d'apporter des éléments de preuve, il semble « de bonne pratique » de recommander une optimisation de ce délai chez les patients les plus « fragiles »



comme le splénectomisé fébrile [147], le patient neutropénique fébrile [148], celui présentant une dermo-hypodermite bactérienne nécrosante... Comme cela a été discuté dans la pneumonie communautaire, ce délai (pour lequel aucune durée n'est précisée) peut plus se rapprocher d'un indicateur de qualité de la prise en charge plus que d'un élément du pronostic [141].

## b) Quand faut-il doser les antibiotiques ?

**1- Il faut, chez tout patient sévère adulte ou pédiatrique de réanimation, compte tenu de la variabilité pharmacocinétique importante et imprévisible, faire des dosages de certains antibiotiques (*Accord fort*).**

Les patients de réanimation (en sepsis sévère/choc septique, recevant un remplissage massif et des catécholamines, en choc hémorragique, les brûlés, les neutropénies fébriles, en insuffisance rénale aiguë, sous épuration extra-rénale continue, en obésité morbide, et les enfants) ont des modifications physiopathologiques majeures. Celles-ci amènent à une variabilité pharmacocinétique imprévisible inter et intra-individuelle, en particulier pour les antibiotiques hydrophiles (aminosides, vancomycine, bêta-lactamines) [149-152]. Ainsi, les concentrations plasmatiques et au site de l'infection peuvent être sub-thérapeutiques, sources possibles d'échecs cliniques et de développements de résistances bactériennes. A l'inverse, une défaillance rénale et/ou hépatique peut aboutir à des concentrations toxiques [153-156]. Chez l'enfant, cette variabilité est majorée par des différences importantes en fonction de l'âge, en termes de volume de distribution, de métabolisme et d'élimination [157,158].

Les dosages sériques d'antibiotiques (Pk) n'ont d'intérêt que si ils s'intègrent dans une approche d'atteinte des objectifs pharmacocinétiques/pharmacodynamiques d'efficacité et de prévention de l'émergence de mutants résistants, de prévention ou de compréhension de la toxicité (objectifs Pk/Pd cibles) [159,160]. Ainsi, les dosages d'antibiotiques doivent être réalisés soit au pic, soit en résiduel, soit à l'équilibre selon l'antibiotique et ses modalités d'administration [161].

**2- Il faut doser le pic plasmatique d'aminoside 30 min après la première dose perfusée en 30 minutes chez tout patient sévère de réanimation. Une concentration inférieure à l'objectif attendu doit entraîner une augmentation de la posologie de l'injection suivante (*Accord faible*).**

Le bénéfice du dosage des aminosides, antibiotiques hydrophiles à activité concentration dépendante et à index thérapeutique étroit, est démontré dans les approches Pk/Pd, tant en terme d'efficacité clinique, que de toxicité et de prévention des mutants résistants [162-168].

**3- Il faut un dosage de la concentration résiduelle d'aminoside pour éviter toute toxicité d'une réinjection trop précoce chez tout patient sévère de réanimation, à fortiori en cas d'insuffisance rénale (*Accord faible*).**

Chez les patients de réanimation ayant un volume de distribution augmenté, la demi-vie des aminosides est plus longue, d'autant plus qu'il existe une insuffisance rénale. Ainsi, la concentration résiduelle à la 24<sup>ème</sup> heure peut être au-dessus de la valeur attendue non toxique. A contrario, chez certains patients tels les brûlés, la clairance rénale peut augmenter, augmentant d'autant la clairance des aminosides avec la nécessité de réinjecter plus précocement [161,168].

**4- Chez l'adulte, comme chez l'enfant, il faut doser la concentration de la vancomycine à l'équilibre en cas d'administration en perfusion continue après une dose de charge ou en résiduelle en cas d'administration discontinuée (*Accord fort*).**

La bactéricidie de la vancomycine est  $ASC_{24h}/CMI$  dépendante. L' $ASC_{24h}$  ne pouvant être monitorée en routine, il a été montré que la concentration résiduelle était bien corrélée avec cette  $ASC_{24h}$  [169]. Ainsi, la mesure de la concentration en résiduelle est recommandée. En administration discontinue, cette concentration résiduelle est réalisée juste avant l'administration de la quatrième dose [170].

La concentration recherchée en résiduelle ou à l'équilibre en perfusion continue est de l'ordre de 20 mg/L. Celle-ci peut être plus élevée pour le traitement de certains sites infectés où la pénétration de la vancomycine est difficile (LCR, os ...) [126,171]. En termes de prévention de l'émergence de mutants résistants, de staphylocoques de sensibilité diminuée à la vancomycine, il est recommandé d'avoir une concentration résiduelle toujours supérieure à 10 mg/L [170]. Les données cliniques concernant la toxicité rénale de la vancomycine sont difficiles à interpréter du fait de l'association fréquente à de nombreux facteurs néphrotoxiques confondant et de définitions variables de l'atteinte rénale. Chez les patients instables hémodynamiquement et ayant de grandes variations de leur volume de distribution, recevant des aminosides, des dosages rapprochés voire quotidiens doivent être réalisés [170].

**5- Il faut probablement mesurer la concentration de certaines bêta-lactamines à large spectre en résiduelle, en cas d'administration discontinue ou prolongée, ou à l'équilibre en perfusion continue en termes à la fois d'efficacité et de toxicité (*Accord faible*).**

Les bêta-lactamines sont des antibiotiques hydrophiles et à activité temps-dépendante. Du fait de leur index thérapeutique large, l'intérêt de leur dosage n'est pas apparu nécessaire jusqu'à ces dernières années. Chez les patients sévères de réanimation, pour avoir une activité maximale et éviter toute recroissance bactérienne, l'objectif de concentration résiduelle est de l'ordre de plusieurs multiples de CMI pendant 100% du temps entre 2 administrations [161,172]. De nombreuses études chez des patients sévères de réanimation, en particulier en sepsis sévère/choc septique, montrent une pharmacocinétique hétérogène et imprévisible, et surtout des concentrations sériques résiduelles faibles, bien au-dessous de cet objectif [173-176]. Concernant la prévention de l'émergence de mutants résistants, une concentration résiduelle à plusieurs multiples de CMI est probablement l'objectif à atteindre [177-179]. En terme de toxicité (convulsions, cholestase, néphropathie interstitielle), compte tenu des doses souvent élevées des bêta-lactamines administrées et de l'imprévisibilité des concentrations obtenues chez un patient sévère, il peut être utile de doser les concentrations résiduelles [161]. Des études cliniques prospectives randomisées doivent être conduites pour démontrer un bénéfice - en termes d'efficacité clinique, de prévention de l'apparition de mutants résistants et de toxicité - du « monitoring » des concentrations sériques résiduelles des bêta-lactamines.

c) Certaines modalités d'administration permettent-elles de limiter la résistance (voies d'administration, posologie) ?

Il faut considérer que les échecs pharmacodynamiques conduisant à des échecs cliniques et à l'émergence de la résistance augmentent *in fine* la consommation d'antibiotiques.

**1- Pour des infections sévères, chez des patients de réanimation, il faut probablement maintenir les concentrations plasmatiques de bêta-lactamines pendant au moins 70% du temps supérieures à la CMI pour garantir le succès thérapeutique (Accord faible).**

**2- Il faut probablement atteindre un objectif plus élevé ( $C_{\min}/CMI > 4$  à 6) (Accord fort).**

Pour les bêta-lactamines, un pourcentage du temps passé au-dessus de la CMI (%T>CMI), variable selon les molécules (50 à 60% pour les pénicillines, 60 à 70% pour les céphalosporines) [180], et selon les bactéries, est le meilleur paramètre pharmacodynamique prédictif de l'efficacité thérapeutique.

Il existe un rationnel clair et convaincant pour suggérer que l'activité bactéricide des bêta-lactamines s'accroît lorsque les concentrations sériques augmentent jusqu'à 4 à 6 fois la CMI [181,182]. Il existe cependant très peu de données publiées mettant en corrélation l'atteinte de ces objectifs pharmacodynamiques et l'évolution microbiologique ou clinique des patients.

Chez des patients de réanimation, Mohr *et al.* ont proposé comme objectif pharmacodynamique pour les bêta-lactamines un %T>CMI de 100% associé à un rapport  $C_{\min}/CMI$  supérieur à 5 [183]. Cet objectif a été conforté dans l'étude de Li *et al.* [184], montrant que ce rapport était prédictif de succès clinique dans le traitement de pneumonies nosocomiales.

Une seule étude pharmacodynamique prospective contrôlée (avec mesures des CMI et dosages sériques d'antibiotiques pour chaque patient) a montré une relation entre pharmacodynamie et mortalité [185], en prenant pour objectif un %T>CMI de 70%. Les études précliniques (in vitro, animales, simulations Monte Carlo) déjà citées apportent un rationnel convaincant en faveur d'un objectif plus élevé ( $C_{\min}/CMI > 4$  à 6) qu'aucune étude clinique randomisée portant sur un nombre suffisant de patients ne soutient.

**3- En réanimation, pour le traitement des infections sévères, d'autant plus si les bactéries documentées ont des CMI élevées, il faut probablement administrer les bêta-lactamines (céfépime, pipéracilline-tazobactam, méropénème et doripénème) en perfusion intraveineuse « allongée » sur 3 ou 4 heures (Accord fort).**

Les études pharmacocinétiques et les données de modélisation sont concordantes : l'administration des bêta-lactamines en perfusion intraveineuse continue ou allongée (sur 3 ou 4 heures) augmente le temps passé au-dessus de la CMI entre deux doses administrées [186,187]. Plusieurs études, pour la plupart rétrospectives, sont concordantes et suggèrent que la perfusion « allongée » de bêta-lactamines (céfépime, pipéracilline-tazobactam, carbapénèmes) sur 3 ou 4 heures pourrait induire un bénéfice sur la mortalité des patients : trois d'entre elles, récentes, montrent une diminution de mortalité dans les groupes de patients traités en perfusion allongée [188-190]. Enfin, la méta-analyse de Falagas *et al.* [191] montre une mortalité à 10,8% chez les patients traités par carbapénèmes ou

pipéracilline-tazobactam en perfusions allongées versus 16,8% chez les patients traités par perfusions intermittentes ( $p=0,03$ ).

**4- Il ne faut probablement pas administrer systématiquement les bêta-lactamines en perfusion continue, bien qu'un avantage théorique soit démontré par les études cliniques pharmacocinétiques et les modélisations pharmacodynamiques (*Accord faible*). Il faut probablement réserver cette modalité d'administration des carbapénèmes (méropénème et doripénème), de la ceftazidime et de la pipéracilline-tazobactam, au traitement des infections sévères, dans les situations à risque d'échec pharmacodynamique (foyers profonds, altération importante de la pharmacocinétique, CMI élevées) (*Accord faible*).**

Plusieurs études ont démontré en réanimation que l'administration en perfusion continue de pipéracilline-tazobactam, méropénème, ticarcilline-clavulanate, ceftazidime permet d'obtenir des concentrations plasmatiques supérieures à la CMI beaucoup plus fréquemment qu'avec une perfusion intermittente. En revanche, les évaluations du bénéfice clinique de la perfusion intraveineuse continue de bêta-lactamines n'ont pas permis de conforter l'avantage pharmacocinétique théorique déjà évoqué de cette modalité d'administration, y compris les méta-analyses [191-194]. Seules les études rétrospectives de Lorente *et al.* dans le traitement des pneumonies acquises sous ventilation mécanique par méropénème, ceftazidime et pipéracilline-tazobactam, ont démontré une supériorité de la perfusion continue sur la perfusion intermittente, augmentant la guérison clinique de 60 à 90%, sans différence rapportée sur la mortalité des patients [195-197]. La seule étude randomisée contrôlée en double aveugle en réanimation, a montré que l'administration en perfusion continue de pipéracilline-tazobactam, méropénème, ticarcilline-clavulanate permettait d'obtenir la guérison clinique dans 70% des cas *versus* 43% en perfusion intermittente ( $p=0,047$ ) [198]. Néanmoins, compte tenu de la faible documentation bactériologique (de l'ordre de 50%), les CMI utilisées n'étaient pas celles des patients mais les CMI critiques de *P. aeruginosa*. Dès lors, les résultats de cette étude concernant l'efficacité de la perfusion continue sont difficilement interprétables. Il est probable que le bénéfice de la perfusion intraveineuse continue est probablement plus important chez les patients les plus sévères. Des études prospectives randomisées contrôlées, en aveugle sont requises pour valider cette hypothèse. Les causes d'échec de la démonstration d'une efficacité supérieure de la perfusion continue peuvent être d'ordre méthodologique, d'instabilité des molécules, en particulier les pénèmes[199], d'effet inoculum ou de concentrations trop basses au site de l'infection [200].

**5- Il faut probablement administrer la vancomycine en perfusion continue, après administration d'une dose de charge, pour obtenir plus rapidement les concentrations plasmatiques cibles, déterminantes pour l'efficacité du traitement (*Accord fort*).**

Des données concordantes d'études *in vitro* et d'études cliniques récentes montrent qu'un rapport  $ASC_{24h}/CMI > 400$  est prédictif de l'efficacité clinique du traitement par la vancomycine dans les pneumonies et les bactériémies à SARM [170,201-203]. Les études cliniques comparant directement la perfusion intraveineuse continue à la perfusion intermittente de vancomycine sont contradictoires et ne permettent pas de recommander l'utilisation systématique de la perfusion continue[204-207]. Néanmoins, l'administration en perfusion continue permet d'obtenir plus rapidement les concentrations plasmatiques cibles, de limiter le nombre de dosages sanguins ainsi que le coût de

traitement [206,208]. Rello *et al.* ont montré que la perfusion continue de vancomycine était un facteur protecteur pour la mortalité en réanimation dans une étude rétrospective évaluant la mortalité attribuable des PAVM à SARM [209]. En cas d'administration discontinue, une dose de charge de 25 à 30 mg/kg (basée sur le poids réel) est recommandée par les sociétés savantes nord-américaines [170]. Dans une étude de simulation de Monte-Carlo, chez les patients septiques sévères, une dose de charge de 35 mg/kg semble nécessaire pour atteindre rapidement une concentration de l'ordre de 20 mg/L, suivi d'une dose en perfusion continue de 35 mg/kg pour maintenir cette cible de concentration [126].

**6- Il faut probablement utiliser des modalités d'administration d'antibiotiques prolongée ou continue pour la prévention de l'émergence de la résistance bactérienne en particulier vis-à-vis de certaines souches (*S. aureus*, *P. aeruginosa*, entérobactéries) (Accord faible).**

Les études *in vitro* et animales semblent démontrer que le développement de la résistance bactérienne est affecté par les concentrations d'antibiotiques en particulier pour certains antibiotiques (les fluoroquinolones notamment) et/ou certaines bactéries (*P. aeruginosa*, *S. pneumoniae*, *S. aureus*). Certains paramètres pharmacodynamiques (ASC/CMI, pic/CMI, ASC/CPM, T>CPM ; CPM : concentration prévenant les mutants) ont été corrélés à l'émergence de souches résistantes d'entérobactéries [210-217].

Lors de perfusions intraveineuses intermittentes, la durée pendant laquelle la concentration plasmatique d'antibiotiques est au-dessus de la CMI (fenêtre de sélection de la résistance) est plus courte que lors de perfusions allongées ou continues. Cependant, ces avantages théoriques n'ont pas été confirmés par des études cliniques d'un niveau de preuve suffisant.

#### d) Indications et durées des associations d'antibiotiques ?

**1- S'il n'existe pas de facteurs de risque de bactéries multi-résistantes (BMR), il faut traiter en probabiliste les pneumopathies nosocomiales en monothérapie (*Accord faible*).**

La monothérapie est suffisante pour la prise en charge des pneumopathies acquises sous ventilation mécanique sous deux conditions : délai d'apparition inférieur à sept jours par rapport à l'intubation trachéale et absence d'antibiothérapie préalable. Il faut tenir compte aussi de la durée de séjour à l'hôpital avant l'intubation. On peut élargir cette attitude à toutes les pneumopathies nosocomiales sans facteurs de risques de BMR [218,219].

**2- Il faut traiter par une association probabiliste les patients en état de choc, neutropéniques ou suspects d'infections à BMR (*Accord fort*).**

Malgré un niveau global de preuve faible, il est habituel de recommander de traiter en probabiliste par une association d'antibiotiques les patients les plus sévères (choc septique) ou les plus fragiles (patients d'oncohématologie) ; notamment quand ils sont à risque d'infections à BMR [219-221]. Cependant, mêmes pour les patients fragiles, il y a une prise de conscience collective du caractère fondamental d'une utilisation raisonnée de ces associations d'antibiotiques afin d'éviter l'émergence de bactéries multi-résistantes [222,223].

## 5- Réévaluation et durée des traitements antibiotiques

**1- Il faut une réévaluation de l'antibiothérapie chez tous les patients de réanimation au plus tard à 48-72h et faire une désescalade en fonction de la situation clinique et des données microbiologiques (*Accord fort*).**

**2- Concernant la procalcitonine (PCT) :**

- **Il faut probablement utiliser la procalcitonine pour guider l'interruption des antibiotiques au cours des infections chez les patients de réanimation, notamment au cours des infections respiratoires basses. Lorsque la procalcitonine plasmatique est inférieure à 0,5 ng/mL ou que la procalcitonine plasmatique a diminué de plus de 80% par rapport à la valeur maximale, l'antibiothérapie peut être arrêtée (*Accord faible*).**
- **Il faut probablement mettre en place des recommandations locales structurant cette réévaluation afin de réduire l'exposition des patients aux antibiotiques en réanimation (*Accord fort*).**
- **Il faut probablement doser la PCT toutes les 48h à 72h au-delà de J3 afin de réduire la durée de l'antibiothérapie (*Accord faible*).**

Il existe peu d'études visant à évaluer une stratégie de réduction de la durée des traitements antibiotiques en réanimation. Plusieurs stratégies ont été utilisées: la réduction empirique de la durée de traitement [224], une stratégie basée sur un algorithme de guérison clinique [225], une stratégie basée sur la mesure quotidienne de la procalcitonine[226]. Toutes ces études sont randomisées et de haut niveau. Seule l'étude de Bouadma *et al.* n'a pas montré d'impact sur l'émergence de bactéries multi-résistantes possiblement parce que la réduction de la consommation d'antibiotiques est moins nette dans cette étude que dans celles de Chastre *et al.* et de Singh *et al.*

La mise en place de recommandations locales permet de réduire la durée de l'antibiothérapie par le rappel des durées de traitement préconisées par les sociétés savantes [26,227,228], la mise en œuvre de bonnes pratiques diagnostiques [26,227] et l'usage de règles afin d'interrompre des antibiotiques en absence d'argument fort pour un processus infectieux évolutif ou en cas de régression des paramètres cliniques voire biologiques d'infection [26,227,229,230].

Certaines études mettent en évidence une réduction de la durée d'antibiothérapie par l'usage de recommandations incitant à l'interruption de l'antibiothérapie [226,231-241] lorsque les valeurs de PCT décroissent significativement (le plus souvent de 80 à 90% de la valeur initiale ou en dessous d'un seuil, le plus souvent de 0,5 ng/mL). Il convient de noter que si certaines études s'intéressent à l'ensemble des infections en réanimation [226,231,237-239,242], la plupart sont centrées sur les infections respiratoires basses [232,233,235,236,240,243]. Enfin, il faut noter que les patients immunodéprimés ont été exclus dans ces travaux (neutropéniques, hémopathes, transplantés d'organe, patients sous traitements immunosuppresseurs).

**3- Lorsque l'antibiothérapie initiale est adaptée, pour une pneumonie associée à la ventilation chez les patients non immunodéprimés, il faut limiter la durée totale de l'antibiothérapie à 8 jours quelle(s) que soi(en)t la(les) bactérie(s) responsable(s) (*Accord faible*).**

**4- En dehors de situations cliniques particulières, il faut probablement limiter à 5-7 jours le traitement pour une infection communautaire (*Accord fort*).**



**5- En dehors d'une bactériémie à *S. aureus*, ou d'une bactériémie compliquée de métastases infectieuses, il faut probablement limiter à 5-7 jours le traitement d'une bactériémie liée au cathéter si les hémocultures se négativent dans les trois premiers jours du traitement et que le cathéter a été retiré (*Accord fort*).**

Les recommandations de durées d'antibiothérapie au cours des états septiques s'appuient rarement sur des études de niveau de preuve élevé. La réduction de la durée d'antibiothérapie limite la consommation totale d'antibiotiques, la toxicité et la pression de sélection mais expose au risque d'échec thérapeutique.

Seuls les résultats des études comparant deux durées de traitement avec la même antibiothérapie permettent théoriquement d'évaluer précisément le rapport risque-bénéfice d'une réduction de la durée de l'antibiothérapie. Cinq études répondant à ces critères ont été conduites en réanimation. Quatre études randomisées contrôlées, ayant comparé deux durées fixes de traitement, concernent les pneumopathies nosocomiales sous ventilation mécanique (PAVM) [224,244-246] chez des patients adultes non immunodéprimés. Une cinquième, en néonatalogie, concerne les bactériémies [247]. Les autres études randomisées ayant comparé des durées fixes d'antibiothérapie ont exclu les patients sévères.

Enfin, des études plus récentes ont comparé des stratégies de durée d'antibiothérapie guidée sur l'évolution clinique [225,230], la cinétique de biomarqueurs [226,248] ou la mise en place de protocoles d'antibiothérapie [26,228].

Au cours des PAVM identifiées sur des critères microbiologiques, une antibiothérapie de 8 jours comparativement à une antibiothérapie de 15 jours ne réduit pas la survie à 28 jours, y compris lorsque l'agent étiologique est un bacille à Gram négatif non fermentant (23% vs 30% respectivement). Le taux de rechutes n'est pas différent entre les deux stratégies sauf en cas de bacille à Gram négatif non fermentant : 21/64 (32,8%) dans le groupe 8 jours vs 12/63 (19%) dans le groupe 15 jours [224].

Chez les patients non immunodéprimés et sans critère de gravité qui ont une infection communautaire non compliquée respiratoire [249-252], intra-abdominale [253], urinaire [254,255], d'évolution clinique satisfaisante dans les cinq premiers jours, une durée d'antibiothérapie de 5-7 jours n'expose pas à un risque supérieur d'échec thérapeutique comparativement à une antibiothérapie plus prolongée, y compris pour les patients bactériémiques [256]. Dans le cas des bactériémies à *S. aureus*, le traitement peut aussi le plus souvent être réduit à 5-7 jours [257,258].

**6- Il faut probablement mettre en place une concertation pluridisciplinaire afin d'améliorer l'adéquation des antibiothérapies, d'augmenter le taux de désescalade et de limiter leur consommation (*Accord fort*).**

**7- Il faut probablement mettre en place des protocoles d'antibiothérapie pour améliorer le pronostic des patients et pour limiter l'émergence de résistances aux antibiotiques (*Accord fort*).**

Les avantages d'une consultation spécialisée (infectiologues) avec l'équipe de réanimation restent débattus. Cinq études mono-centriques, non randomisées, de type « avant-après » se sont intéressées à la question. Elles ont évalué la consommation d'antibiotiques [228,259-261], l'adéquation des antibiotiques prescrits comparativement aux recommandations [260], l'évolution des coûts d'antibiotiques [228,259,261] et pour certaines la mortalité [228,260]. Hors réanimation, il existe des études suggérant aussi l'intérêt de l'avis d'une équipe d'infectiologie [262,263].

Il n'existe pas, en réanimation, d'études visant à évaluer spécifiquement l'impact des protocoles d'antibiothérapie sur la résistance. Seules six études (dont cinq prospectives de type « avant - après » et aucune randomisée) de faible niveau de preuve sont identifiées [264-269]. Elles suggèrent que la mise en place de protocoles peut améliorer le pronostic des patients mais aussi limiter l'émergence de résistances aux antibiotiques.

## Conflits d'intérêts

La déclaration des conflits d'intérêt des experts et des membres de l'organisation sont disponibles en annexe.

## Références

1. Cars O, Hogberg LD, Murray M, Nordberg O, Sivaraman S, Lundborg CS, So AD, Tomson G (2008) Meeting the challenge of antibiotic resistance. *BMJ (Clinical research ed)* 337:a1438. doi:10.1136/bmj.a1438
2. So A, Furlong M, Heddini A (2010) Globalisation and antibiotic resistance. *BMJ (Clinical research ed)* 341:c5116. doi:10.1136/bmj.c5116
3. So AD, Gupta N, Cars O (2010) Tackling antibiotic resistance. *BMJ (Clinical research ed)* 340:c2071. doi:10.1136/bmj.c2071
4. Turnidge J, Christiansen K (2005) Antibiotic use and resistance--proving the obvious. *Lancet* 365 (9459):548-549. doi:10.1016/s0140-6736(05)17920-3
5. Wester CW, Durairaj L, Evans AT, Schwartz DN, Husain S, Martinez E (2002) Antibiotic resistance: a survey of physician perceptions. *Archives of internal medicine* 162 (19):2210-2216
6. Bassetti M, Merelli M, Temperoni C, Astilean A (2013) New antibiotics for bad bugs: where are we? *Annals of clinical microbiology and antimicrobials* 12:22. doi:10.1186/1476-0711-12-22
7. Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, Edwards JE, Gilbert D, Rice LB, Scheld M, Spellberg B, Bartlett J (2009) Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 48 (1):1-12. doi:10.1086/595011
8. Payne DJ, Gwynn MN, Holmes DJ, Pompliano DL (2007) Drugs for bad bugs: confronting the challenges of antibacterial discovery. *Nature reviews Drug discovery* 6 (1):29-40. doi:10.1038/nrd2201
9. Spellberg B, Gidos R, Gilbert D, Bradley J, Boucher HW, Scheld WM, Bartlett JG, Edwards J, Jr. (2008) The epidemic of antibiotic-resistant infections: a call to action for the medical community from the Infectious Diseases Society of America. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 46 (2):155-164. doi:10.1086/524891
10. CDC (2013) Antibiotic Resistance Threats in the United States. Centers for Diseases Control and Prevention,, USA
11. ECDC (2012) Summary of the latest data on antibiotic resistance in the European Union. 2012 edn. European Centre for Disease Prevention and Control,, Stockholm
12. Ministère des Affaires Sociales et de la Santé, Ministère de l'Agriculture de l'Agroalimentaire et de la Forêt Organisation mondiale de la santé animale (OIE). In: [www.sante.gouv.fr](http://www.sante.gouv.fr) (ed) Le concept "Une seule santé" appliqué à l'antibiorésistance: colloque du 14 novembre 2013, Paris, 2013.
13. WHO (2014) Antimicrobial Resistance Global Report on surveillance. World Health Organization,, Geneva, Switzerland
14. Fridkin SK (2001) Increasing prevalence of antimicrobial resistance in intensive care units. *Critical care medicine* 29 (4 Suppl):N64-68
15. Gandhi TN, DePestel DD, Collins CD, Nagel J, Washer LL (2010) Managing antimicrobial resistance in intensive care units. *Critical care medicine* 38 (8 Suppl):S315-323. doi:10.1097/CCM.0b013e3181e6a2a4
16. Kollef MH, Fraser VJ (2001) Antibiotic resistance in the intensive care unit. *Annals of internal medicine* 134 (4):298-314
17. Polin RA, Denson S, Brady MT (2012) Strategies for prevention of health care-associated infections in the NICU. *Pediatrics* 129 (4):e1085-1093. doi:10.1542/peds.2012-0145
18. Salgado CD, O'Grady N, Farr BM (2005) Prevention and control of antimicrobial-resistant infections in intensive care patients. *Critical care medicine* 33 (10):2373-2382
19. Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, Guyatt GH, Harbour RT, Haugh MC, Henry D, Hill S, Jaeschke R, Leng G, Liberati A, Magrini N, Mason J, Middleton P, Mrukowicz J, O'Connell D, Oxman AD, Phillips B, Schunemann HJ, Edejer T, Varonen H, Vist GE, Williams JW, Jr., Zaza S (2004) Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ (Clinical research ed)* 328 (7454):1490. doi:10.1136/bmj.328.7454.1490
20. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, Schunemann HJ (2008) GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ (Clinical research ed)* 336 (7650):924-926. doi:10.1136/bmj.39489.470347.AD

21. Fitch K, Bernstein S, Aguilar M, Burnand B (2001) The RAND/UCLA Appropriateness Method User's Manual. RAND. RAND, Santa Monica, CA
22. Baquero F, Negri MC, Morosini MI, Blazquez J (1998) Antibiotic-selective environments. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 27 Suppl 1:S5-11
23. Neuhauser MM, Weinstein RA, Rydman R, Danziger LH, Karam G, Quinn JP (2003) Antibiotic resistance among gram-negative bacilli in US intensive care units: implications for fluoroquinolone use. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 289 (7):885-888
24. DiazGranados CA (2012) Prospective audit for antimicrobial stewardship in intensive care: impact on resistance and clinical outcomes. *American journal of infection control* 40 (6):526-529. doi:10.1016/j.ajic.2011.07.011
25. Kim JW, Chung J, Choi SH, Jang HJ, Hong SB, Lim CM, Koh Y (2012) Early use of imipenem/cilastatin and vancomycin followed by de-escalation versus conventional antimicrobials without de-escalation for patients with hospital-acquired pneumonia in a medical ICU: a randomized clinical trial. *Critical care (London, England)* 16 (1):R28. doi:10.1186/cc11197
26. Kaki R, Elligsen M, Walker S, Simor A, Palmay L, Daneman N (2011) Impact of antimicrobial stewardship in critical care: a systematic review. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 66 (6):1223-1230. doi:10.1093/jac/dkr137
27. Ben-Ami R, Schwaber MJ, Navon-Venezia S, Schwartz D, Giladi M, Chmelnitsky I, Leavitt A, Carmeli Y (2006) Influx of extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae into the hospital. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 42 (7):925-934. doi:10.1086/500936
28. Donskey CJ, Chowdhry TK, Hecker MT, Huyen CK, Hanrahan JA, Hujer AM, Hutton-Thomas RA, Whalen CC, Bonomo RA, Rice LB (2000) Effect of antibiotic therapy on the density of vancomycin-resistant enterococci in the stool of colonized patients. *The New England journal of medicine* 343 (26):1925-1932. doi:10.1056/nejm200012283432604
29. Savey A, Machut A (2013) Résultats 2012 (trans: Institut de veille sanitaire). Surveillance des infections nosocomiales en réanimation adulte. Réseau REA-Raisin, France
30. Dudeck MA, Weiner LM, Allen-Bridson K, Malpiedi PJ, Peterson KD, Pollock DA, Sievert DM, Edwards JR (2013) National Healthcare Safety Network (NHSN) report, data summary for 2012, Device-associated module. *American journal of infection control* 41 (12):1148-1166. doi:10.1016/j.ajic.2013.09.002
31. Kuster SP, Ruef C, Ledergerber B, Hintermann A, Deplazes C, Neuber L, Weber R (2008) Quantitative antibiotic use in hospitals: comparison of measurements, literature review, and recommendations for a standard of reporting. *Infection* 36 (6):549-559. doi:10.1007/s15010-008-7462-z
32. EUCAST, CASFM (2012) European Manual of Clinical Microbiology, vol 1st edition. Vivactis Plus,
33. Garnacho-Montero J, Gutierrez-Pizarra A, Escobedo-Ortega A, Corcia-Palomo Y, Fernandez-Delgado E, Herrera-Melero I, Ortiz-Leyba C, Marquez-Vacaro JA (2014) De-escalation of empirical therapy is associated with lower mortality in patients with severe sepsis and septic shock. *Intensive care medicine* 40 (1):32-40. doi:10.1007/s00134-013-3077-7
34. Mokart D, Slehofer G, Lambert J, Sannini A, Chow-Chine L, Brun JP, Berger P, Duran S, Faucher M, Blache JL, Saillard C, Vey N, Leone M (2014) De-escalation of antimicrobial treatment in neutropenic patients with severe sepsis: results from an observational study. *Intensive care medicine* 40 (1):41-49. doi:10.1007/s00134-013-3148-9
35. Fagon JY, Chastre J, Wolff M, Gervais C, Parer-Aubas S, Stephan F, Similowski T, Mercat A, Diehl JL, Sollet JP, Tenailon A (2000) Invasive and noninvasive strategies for management of suspected ventilator-associated pneumonia. A randomized trial. *Annals of internal medicine* 132 (8):621-630
36. Swanson JM, Wood GC, Croce MA, Mueller EW, Boucher BA, Fabian TC (2008) Utility of preliminary bronchoalveolar lavage results in suspected ventilator-associated pneumonia. *The Journal of trauma* 65 (6):1271-1277. doi:10.1097/TA.0b013e3181574d6a
37. Canadian Critical Care Trials Group (2006) A randomized trial of diagnostic techniques for ventilator-associated pneumonia. *The New England journal of medicine* 355 (25):2619-2630. doi:10.1056/NEJMoa052904
38. Joly-Guillou M-L, Eveillard M (2011) Avantages et limites de l'examen direct (ED) en bactériologie. *Revue Francophone des Laboratoires* 2011 (434):33-38. doi:[http://dx.doi.org/10.1016/S1773-035X\(11\)71052-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1773-035X(11)71052-8)

39. Albert M, Friedrich JO, Adhikari NK, Day AG, Verdant C, Heyland DK (2008) Utility of Gram stain in the clinical management of suspected ventilator-associated pneumonia. Secondary analysis of a multicenter randomized trial. *Journal of critical care* 23 (1):74-81. doi:10.1016/j.jcrc.2008.01.004
40. O'Horo JC, Thompson D, Safdar N (2012) Is the gram stain useful in the microbiologic diagnosis of VAP? A meta-analysis. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 55 (4):551-561. doi:10.1093/cid/cis512
41. Beuving J, van der Donk CF, Linssen CF, Wolffs PF, Verbon A (2011) Evaluation of direct inoculation of the BD PHOENIX system from positive BACTEC blood cultures for both Gram-positive cocci and Gram-negative rods. *BMC microbiology* 11:156. doi:10.1186/1471-2180-11-156
42. Beuving J, Verbon A, Gronthoud FA, Stobberingh EE, Wolffs PF (2011) Antibiotic susceptibility testing of grown blood cultures by combining culture and real-time polymerase chain reaction is rapid and effective. *PLoS one* 6 (12):e27689. doi:10.1371/journal.pone.0027689
43. Bruins M, Oord H, Bloembergen P, Wolfhagen M, Casparie A, Degener J, Ruijs G (2005) Lack of effect of shorter turnaround time of microbiological procedures on clinical outcomes: a randomised controlled trial among hospitalised patients in the Netherlands. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology* 24 (5):305-313. doi:10.1007/s10096-005-1309-7
44. Gherardi G, Angeletti S, Panitti M, Pompilio A, Di Bonaventura G, Crea F, Avola A, Fico L, Palazzo C, Sapia GF, Visaggio D, Dicuonzo G (2012) Comparative evaluation of the Vitek-2 Compact and Phoenix systems for rapid identification and antibiotic susceptibility testing directly from blood cultures of Gram-negative and Gram-positive isolates. *Diagnostic microbiology and infectious disease* 72 (1):20-31. doi:10.1016/j.diagmicrobio.2011.09.015
45. Romero-Gomez MP, Gomez-Gil R, Pano-Pardo JR, Mingorance J (2012) Identification and susceptibility testing of microorganism by direct inoculation from positive blood culture bottles by combining MALDI-TOF and Vitek-2 Compact is rapid and effective. *The Journal of infection* 65 (6):513-520. doi:10.1016/j.jinf.2012.08.013
46. Yonetani S, Okazaki M, Araki K, Makino H, Fukugawa Y, Okuyama T, Ohnishi H, Watanabe T (2012) Direct inoculation method using Bact/ALERT 3D and BD Phoenix System allows rapid and accurate identification and susceptibility testing for both Gram-positive cocci and Gram-negative rods in aerobic blood cultures. *Diagnostic microbiology and infectious disease* 73 (2):129-134. doi:10.1016/j.diagmicrobio.2012.03.004
47. Galar A, Yuste JR, Espinosa M, Guillen-Grima F, Hernaez-Crespo S, Leiva J (2012) Clinical and economic impact of rapid reporting of bacterial identification and antimicrobial susceptibility results of the most frequently processed specimen types. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology* 31 (9):2445-2452. doi:10.1007/s10096-012-1588-8
48. Bizzini A, Greub G (2010) Matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry, a revolution in clinical microbial identification. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 16 (11):1614-1619. doi:10.1111/j.1469-0691.2010.03311.x
49. Buchan BW, Riebe KM, Ledebauer NA (2012) Comparison of the MALDI Biotyper system using Sepsityper specimen processing to routine microbiological methods for identification of bacteria from positive blood culture bottles. *Journal of clinical microbiology* 50 (2):346-352. doi:10.1128/jcm.05021-11
50. Clark AE, Kaleta EJ, Arora A, Wolk DM (2013) Matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry: a fundamental shift in the routine practice of clinical microbiology. *Clinical microbiology reviews* 26 (3):547-603. doi:10.1128/cmr.00072-12
51. Dingle TC, Butler-Wu SM (2013) Maldi-tof mass spectrometry for microorganism identification. *Clinics in laboratory medicine* 33 (3):589-609. doi:10.1016/j.cll.2013.03.001
52. Kerremans JJ, Verboom P, Stijnen T, Hakkaart-van Roijen L, Goessens W, Verbrugh HA, Vos MC (2008) Rapid identification and antimicrobial susceptibility testing reduce antibiotic use and accelerate pathogen-directed antibiotic use. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 61 (2):428-435. doi:10.1093/jac/dkm497
53. Ferroni A, Suarez S, Beretti JL, Dauphin B, Bille E, Meyer J, Bougnoux ME, Alanio A, Berche P, Nassif X (2010) Real-time identification of bacteria and *Candida* species in positive blood culture broths by matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry. *Journal of clinical microbiology* 48 (5):1542-1548. doi:10.1128/jcm.02485-09

54. Vlek AL, Bonten MJ, Boel CH (2012) Direct matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry improves appropriateness of antibiotic treatment of bacteremia. *PLoS one* 7 (3):e32589. doi:10.1371/journal.pone.0032589
55. Clerc O, Prod'homme G, Vogne C, Bizzini A, Calandra T, Greub G (2013) Impact of matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry on the clinical management of patients with Gram-negative bacteremia: a prospective observational study. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 56 (8):1101-1107. doi:10.1093/cid/cis1204
56. Tan KE, Ellis BC, Lee R, Stamper PD, Zhang SX, Carroll KC (2012) Prospective evaluation of a matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry system in a hospital clinical microbiology laboratory for identification of bacteria and yeasts: a bench-by-bench study for assessing the impact on time to identification and cost-effectiveness. *Journal of clinical microbiology* 50 (10):3301-3308. doi:10.1128/jcm.01405-12
57. Perez KK, Olsen RJ, Musick WL, Cernoch PL, Davis JR, Land GA, Peterson LE, Musser JM (2013) Integrating rapid pathogen identification and antimicrobial stewardship significantly decreases hospital costs. *Archives of pathology & laboratory medicine* 137 (9):1247-1254. doi:10.5858/arpa.2012-0651-OA
58. Jehl F (2014) CASFM: Recommendations 2014. SFM edn. Société Française de Microbiologie, Paris
59. Piso RJ, Iven-Koller D, Koller MT, Bassetti S (2012) The routine use of urinary pneumococcal antigen test in hospitalised patients with community acquired pneumonia has limited impact for adjustment of antibiotic treatment. *Swiss medical weekly* 142:w13679. doi:10.4414/smw.2012.13679
60. Roson B, Fernandez-Sabe N, Carratala J, Verdaguer R, Dorca J, Manresa F, Gudiol F (2004) Contribution of a urinary antigen assay (Binax NOW) to the early diagnosis of pneumococcal pneumonia. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 38 (2):222-226. doi:10.1086/380639
61. Smith MD, Derrington P, Evans R, Creek M, Morris R, Dance DA, Cartwright K (2003) Rapid diagnosis of bacteremic pneumococcal infections in adults by using the Binax NOW Streptococcus pneumoniae urinary antigen test: a prospective, controlled clinical evaluation. *Journal of clinical microbiology* 41 (7):2810-2813
62. Lasocki S, Scanvic A, Le Turdu F, Restoux A, Mentec H, Bleichner G, Sollet JP (2006) Evaluation of the Binax NOW Streptococcus pneumoniae urinary antigen assay in intensive care patients hospitalized for pneumonia. *Intensive care medicine* 32 (11):1766-1772. doi:10.1007/s00134-006-0329-9
63. Charkaluk ML, Kalach N, Mvogo H, Dehecq E, Magentie H, Raymond J, Gendrel D, Kremp O, Decoster A (2006) Assessment of a rapid urinary antigen detection by an immunochromatographic test for diagnosis of pneumococcal infection in children. *Diagnostic microbiology and infectious disease* 55 (2):89-94. doi:10.1016/j.diagmicrobio.2005.10.013
64. Navarro D, Garcia-Maset L, Gimeno C, Escribano A, Garcia-de-Lomas J (2004) Performance of the Binax NOW Streptococcus pneumoniae urinary antigen assay for diagnosis of pneumonia in children with underlying pulmonary diseases in the absence of acute pneumococcal infection. *Journal of clinical microbiology* 42 (10):4853-4855. doi:10.1128/jcm.42.10.4853-4855.2004
65. Shimada T, Noguchi Y, Jackson JL, Miyashita J, Hayashino Y, Kamiya T, Yamazaki S, Matsumura T, Fukuhara S (2009) Systematic review and metaanalysis: urinary antigen tests for Legionellosis. *Chest* 136 (6):1576-1585. doi:10.1378/chest.08-2602
66. Falguera M, Ruiz-Gonzalez A, Schoenenberger JA, Touzon C, Gazquez I, Galindo C, Porcel JM (2010) Prospective, randomised study to compare empirical treatment versus targeted treatment on the basis of the urine antigen results in hospitalised patients with community-acquired pneumonia. *Thorax* 65 (2):101-106. doi:10.1136/thx.2009.118588
67. Matta M, Kerneis S, Day N, Lescat M, Hoi AB, Varon E, Gutmann L, Mainardi JL (2010) Do clinicians consider the results of the BinaxNOW Streptococcus pneumoniae urinary antigen test when adapting antibiotic regimens for pneumonia patients? *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 16 (9):1389-1393. doi:10.1111/j.1469-0691.2009.03088.x
68. Biendo M, Mammeri H, Pluquet E, Guillon H, Rousseau F, Canarelli B, Belmekki M, Eb F (2013) Value of Xpert MRSA/SA blood culture assay on the Gene Xpert(R) Dx System for rapid detection of Staphylococcus aureus and coagulase-negative staphylococci in patients with staphylococcal bacteremia. *Diagnostic microbiology and infectious disease* 75 (2):139-143. doi:10.1016/j.diagmicrobio.2012.11.005

69. Frye AM, Baker CA, Rustvold DL, Heath KA, Hunt J, Leggett JE, Oethinger M (2012) Clinical impact of a real-time PCR assay for rapid identification of staphylococcal bacteremia. *Journal of clinical microbiology* 50 (1):127-133. doi:10.1128/jcm.06169-11
70. Grobner S, Dion M, Plante M, Kempf VA (2009) Evaluation of the BD GeneOhm StaphSR assay for detection of methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* isolates from spiked positive blood culture bottles. *Journal of clinical microbiology* 47 (6):1689-1694. doi:10.1128/jcm.02179-08
71. Wolk DM, Blyn LB, Hall TA, Sampath R, Ranken R, Ivy C, Melton R, Matthews H, White N, Li F, Harpin V, Ecker DJ, Limbago B, McDougal LK, Wysocki VH, Cai M, Carroll KC (2009) Pathogen profiling: rapid molecular characterization of *Staphylococcus aureus* by PCR/electrospray ionization-mass spectrometry and correlation with phenotype. *Journal of clinical microbiology* 47 (10):3129-3137. doi:10.1128/jcm.00709-09
72. Bauer KA, West JE, Balada-Llasat JM, Pancholi P, Stevenson KB, Goff DA (2010) An antimicrobial stewardship program's impact with rapid polymerase chain reaction methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*/S. aureus blood culture test in patients with S. aureus bacteremia. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 51 (9):1074-1080. doi:10.1086/656623
73. Davies J, Gordon CL, Tong SY, Baird RW, Davis JS (2012) Impact of results of a rapid *Staphylococcus aureus* diagnostic test on prescribing of antibiotics for patients with clustered gram-positive cocci in blood cultures. *Journal of clinical microbiology* 50 (6):2056-2058. doi:10.1128/jcm.06773-11
74. Ruimy R, Dos-Santos M, Raskine L, Bert F, Masson R, Elbaz S, Bonnal C, Lucet JC, Lefort A, Fantin B, Wolff M, Hornstein M, Andremont A (2008) Accuracy and potential usefulness of triplex real-time PCR for improving antibiotic treatment of patients with blood cultures showing clustered gram-positive cocci on direct smears. *Journal of clinical microbiology* 46 (6):2045-2051. doi:10.1128/jcm.02250-07
75. Nonhoff C, Roisin S, Hallin M, Denis O (2012) Evaluation of Clearview Exact PBP2a, a new immunochromatographic assay, for detection of low-level methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (LL-MRSA). *Journal of clinical microbiology* 50 (10):3359-3360. doi:10.1128/jcm.01829-12
76. Romero-Gomez MP, Quiles-Melero I, Navarro C, Pano-Pardo JR, Gomez-Gil R, Mingorance J (2012) Evaluation of the BinaxNOW PBP2a assay for the direct detection of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus* from positive blood culture bottles. *Diagnostic microbiology and infectious disease* 72 (3):282-284. doi:10.1016/j.diagmicrobio.2011.11.012
77. Depuydt P, Benoit D, Vogelaers D, Claeys G, Verschraegen G, Vandewoude K, Decruyenaere J, Blot S (2006) Outcome in bacteremia associated with nosocomial pneumonia and the impact of pathogen prediction by tracheal surveillance cultures. *Intensive care medicine* 32 (11):1773-1781. doi:10.1007/s00134-006-0354-8
78. Depuydt P, Benoit D, Vogelaers D, Decruyenaere J, Vandijck D, Claeys G, Verschraegen G, Blot S (2008) Systematic surveillance cultures as a tool to predict involvement of multidrug antibiotic resistant bacteria in ventilator-associated pneumonia. *Intensive care medicine* 34 (4):675-682. doi:10.1007/s00134-007-0953-z
79. Jung B, Sebbane M, Chanques G, Courouble P, Verzilli D, Perrigault PF, Jean-Pierre H, Eledjam JJ, Jaber S (2009) Previous endotracheal aspirate allows guiding the initial treatment of ventilator-associated pneumonia. *Intensive care medicine* 35 (1):101-107. doi:10.1007/s00134-008-1248-8
80. Michel F, Franceschini B, Berger P, Arnal JM, Gainnier M, Sainty JM, Papazian L (2005) Early antibiotic treatment for BAL-confirmed ventilator-associated pneumonia: a role for routine endotracheal aspirate cultures. *Chest* 127 (2):589-597. doi:10.1378/chest.127.2.589
81. Joseph NM, Sistla S, Dutta TK, Badhe AS, Parija SC (2010) Ventilator-associated pneumonia: role of colonizers and value of routine endotracheal aspirate cultures. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases* 14 (8):e723-729. doi:10.1016/j.ijid.2010.02.2248
82. Hayon J, Figliolini C, Combes A, Trouillet JL, Kassis N, Dombret MC, Gibert C, Chastre J (2002) Role of serial routine microbiologic culture results in the initial management of ventilator-associated pneumonia. *American journal of respiratory and critical care medicine* 165 (1):41-46. doi:10.1164/ajrccm.165.1.2105077
83. Blot S, Depuydt P, Vogelaers D, Decruyenaere J, De Waele J, Hoste E, Peleman R, Claeys G, Verschraegen G, Colardyn F, Vandewoude K (2005) Colonization status and appropriate antibiotic therapy for nosocomial bacteremia caused by



antibiotic-resistant gram-negative bacteria in an intensive care unit. *Infection control and hospital epidemiology : the official journal of the Society of Hospital Epidemiologists of America* 26 (6):575-579. doi:10.1086/502575

84. Gauzit R, Gutmann L, Brun-Buisson C, Jarlier V, Fantin B (2010) Recommandations de bon usage des carbapénèmes. *Antibiotiques* 12 (4):183-189. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.antib.2010.09.002>

85. Andes D, Craig WA (2005) Treatment of infections with ESBL-producing organisms: pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 11 Suppl 6:10-17. doi:10.1111/j.1469-0691.2005.01265.x

86. Nguyen HM, Shier KL, Graber CJ (2014) Determining a clinical framework for use of cefepime and beta-lactam/beta-lactamase inhibitors in the treatment of infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 69 (4):871-880. doi:10.1093/jac/dkt450

87. Aubert G, Carricajo A, Vautrin AC, Guyomarc'h S, Fonsale N, Page D, Brunel P, Rusch P, Zeni F (2005) Impact of restricting fluoroquinolone prescription on bacterial resistance in an intensive care unit. *The Journal of hospital infection* 59 (2):83-89. doi:10.1016/j.jhin.2004.07.016

88. Dalhoff A (2012) Global fluoroquinolone resistance epidemiology and implications for clinical use. *Interdisciplinary perspectives on infectious diseases* 2012:976273. doi:10.1155/2012/976273

89. Garnica M, Nouer SA, Pellegrino FL, Moreira BM, Maiolino A, Nucci M (2013) Ciprofloxacin prophylaxis in high risk neutropenic patients: effects on outcomes, antimicrobial therapy and resistance. *BMC infectious diseases* 13 (1):356. doi:10.1186/1471-2334-13-356

90. Nseir S, Di Pompeo C, Soubrier S, Delour P, Lenci H, Roussel-Delvallez M, Onimus T, Saulnier F, Mathieu D, Durocher A (2005) First-generation fluoroquinolone use and subsequent emergence of multiple drug-resistant bacteria in the intensive care unit. *Critical care medicine* 33 (2):283-289

91. Troughton JA, Millar G, Smyth ET, Doherty L, McMullan R (2011) Ciprofloxacin use and susceptibility of Gram-negative organisms to quinolone and non-quinolone antibiotics. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 66 (9):2152-2158. doi:10.1093/jac/dkr264

92. Charbonneau P, Parienti JJ, Thibon P, Ramakers M, Daubin C, du Cheyron D, Lebouvier G, Le Coutour X, Leclercq R (2006) Fluoroquinolone use and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolation rates in hospitalized patients: a quasi experimental study. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 42 (6):778-784. doi:10.1086/500319

93. Goorhuis A, Bakker D, Corver J, Debast SB, Harmanus C, Notermans DW, Bergwerff AA, Dekker FW, Kuijper EJ (2008) Emergence of *Clostridium difficile* infection due to a new hypervirulent strain, polymerase chain reaction ribotype 078. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 47 (9):1162-1170. doi:10.1086/592257

94. Drieux L, Brossier F, Duquesnoy O, Aubry A, Robert J, Sougakoff W, Lecso-Bornet M, Jarlier V (2009) Increase in hospital-acquired bloodstream infections caused by extended spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in a large French teaching hospital. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology* 28 (5):491-498. doi:10.1007/s10096-008-0656-6

95. Ortega M, Marco F, Soriano A, Almela M, Martinez JA, Munoz A, Mensa J (2009) Analysis of 4758 *Escherichia coli* bacteraemia episodes: predictive factors for isolation of an antibiotic-resistant strain and their impact on the outcome. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 63 (3):568-574. doi:10.1093/jac/dkn514

96. EMA (2011) Lévofoxacine - Résumés des Caractéristiques du Produit. European Medicines Agency, London, U.K.

97. EMA (2013) Ciprofloxacine - Résumés des Caractéristiques du Produit. European Medicines Agency, London, U.K.

98. EMA (2013) Moxifloxacine - Résumés des Caractéristiques du Produit. European Medicines Agency, London, U.K.

99. HAS (2010) Lévofoxacine - Avis de la Commission de Transparence (trans: Direction de l'évaluation médicale éedsp). Haute Autorité de Santé, Saint-Denis, France

100. HAS (2011) Ciprofloxacine - Avis de la Commission de Transparence (trans: Direction de l'évaluation médicale éedsp). Haute Autorité de Santé, Saint-Denis, France

101. HAS (2012) Moxifloxacin - Avis de la Commission de Transparence (trans: Direction de l'évaluation médicale éedsp). Haute Autorité de Santé, Saint-Denis, France
102. SF2H (2010) Recommandations - Surveiller et prévenir les infections liées aux soins. Hygiènes XVII (4):180
103. Naimi TS, LeDell KH, Como-Sabetti K, Borchardt SM, Boxrud DJ, Etienne J, Johnson SK, Vandenesch F, Fridkin S, O'Boyle C, Danila RN, Lynfield R (2003) Comparison of community- and health care-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 290 (22):2976-2984. doi:10.1001/jama.290.22.2976
104. Stralin K, Soderquist B (2006) *Staphylococcus aureus* in community-acquired pneumonia. *Chest* 130 (2):623. doi:10.1378/chest.130.2.623-a
105. Morens DM, Taubenberger JK, Fauci AS (2008) Predominant role of bacterial pneumonia as a cause of death in pandemic influenza: implications for pandemic influenza preparedness. *The Journal of infectious diseases* 198 (7):962-970. doi:10.1086/591708
106. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, Garau J, Huchon G, Ieven M, Orqvist A, Schaberg T, Torres A, van der Heijden G, Read R, Verheij TJ (2011) Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections--full version. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 17 Suppl 6:E1-59. doi:10.1111/j.1469-0691.2011.03672.x
107. Sicot N, Khanafer N, Meyssonier V, Dumitrescu O, Tristan A, Bes M, Lina G, Vandenesch F, Vanhems P, Etienne J, Gillet Y (2013) Methicillin resistance is not a predictor of severity in community-acquired *Staphylococcus aureus* necrotizing pneumonia--results of a prospective observational study. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 19 (3):E142-148. doi:10.1111/1469-0691.12022
108. Costelloe C, Metcalfe C, Lovering A, Mant D, Hay AD (2010) Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed)* 340:c2096. doi:10.1136/bmj.c2096
109. Berman SJ, Johnson EW, Nakatsu C, Alkan M, Chen R, LeDuc J (2004) Burden of infection in patients with end-stage renal disease requiring long-term dialysis. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 39 (12):1747-1753. doi:10.1086/424516
110. El Solh AA, Pietrantonio C, Bhat A, Bhora M, Berbary E (2004) Indicators of potentially drug-resistant bacteria in severe nursing home-acquired pneumonia. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 39 (4):474-480. doi:10.1086/422317
111. Polverino E, Dambrava P, Cilloniz C, Balasso V, Marcos MA, Esquinas C, Mensa J, Ewig S, Torres A (2010) Nursing home-acquired pneumonia: a 10 year single-centre experience. *Thorax* 65 (4):354-359. doi:10.1136/thx.2009.124776
112. Scanvic A, Denic L, Gaillon S, Giry P, Andremont A, Lucet JC (2001) Duration of colonization by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* after hospital discharge and risk factors for prolonged carriage. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 32 (10):1393-1398. doi:10.1086/320151
113. Baron EJ, Miller JM, Weinstein MP, Richter SS, Gilligan PH, Thomson RB, Jr., Bourbeau P, Carroll KC, Kehl SC, Dunne WM, Robinson-Dunn B, Schwartzman JD, Chapin KC, Snyder JW, Forbes BA, Patel R, Rosenblatt JE, Pritt BS (2013) Executive summary: a guide to utilization of the microbiology laboratory for diagnosis of infectious diseases: 2013 recommendations by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society for Microbiology (ASM)(a). *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 57 (4):485-488. doi:10.1093/cid/cit441
114. Manian FA (2009) IDSA guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related bloodstream infection. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 49 (11):1770-1771; author reply 1771-1772. doi:10.1086/648113
115. Garcia-Vazquez E, Fernandez-Rufete A, Hernandez-Torres A, Canteras M, Ruiz J, Gomez J (2013) When is coagulase-negative *Staphylococcus* bacteraemia clinically significant? *Scandinavian journal of infectious diseases* 45 (9):664-671. doi:10.3109/00365548.2013.797599
116. Casey AL, Worthington T, Lambert PA, Elliott TS (2007) Evaluation of routine microbiological techniques for establishing the diagnosis of catheter-related bloodstream infection caused by coagulase-negative staphylococci. *Journal of medical microbiology* 56 (Pt 2):172-176. doi:10.1099/jmm.0.46568-0

117. Beekmann SE, Diekema DJ, Doern GV (2005) Determining the clinical significance of coagulase-negative staphylococci isolated from blood cultures. *Infection control and hospital epidemiology : the official journal of the Society of Hospital Epidemiologists of America* 26 (6):559-566. doi:10.1086/502584
118. Elzi L, Babouee B, Vogeli N, Laffer R, Dangel M, Frei R, Battegay M, Widmer AF (2012) How to discriminate contamination from bloodstream infection due to coagulase-negative staphylococci: a prospective study with 654 patients. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 18 (9):E355-361. doi:10.1111/j.1469-0691.2012.03964.x
119. Lambotte O, Timsit JF, Garrouste-Orgeas M, Misset B, Benali A, Carlet J (2002) The significance of distal bronchial samples with commensals in ventilator-associated pneumonia: colonizer or pathogen? *Chest* 122 (4):1389-1399
120. LaPlante KL, Rybak MJ (2004) Impact of high-inoculum *Staphylococcus aureus* on the activities of nafcillin, vancomycin, linezolid, and daptomycin, alone and in combination with gentamicin, in an in vitro pharmacodynamic model. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 48 (12):4665-4672. doi:10.1128/aac.48.12.4665-4672.2004
121. Fowler VG, Jr., Boucher HW, Corey GR, Abrutyn E, Karchmer AW, Rupp ME, Levine DP, Chambers HF, Tally FP, Vigliani GA, Cabell CH, Link AS, DeMeyer I, Filler SG, Zervos M, Cook P, Parsonnet J, Bernstein JM, Price CS, Forrest GN, Fatkenheuer G, Gareca M, Rehm SJ, Brodt HR, Tice A, Cosgrove SE (2006) Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. *The New England journal of medicine* 355 (7):653-665. doi:10.1056/NEJMoa053783
122. Murray KP, Zhao JJ, Davis SL, Kullar R, Kaye KS, Lephart P, Rybak MJ (2013) Early use of daptomycin versus vancomycin for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia with vancomycin minimum inhibitory concentration >1 mg/L: a matched cohort study. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 56 (11):1562-1569. doi:10.1093/cid/cit112
123. Falcone M, Russo A, Venditti M, Novelli A, Pai MP (2013) Considerations for higher doses of daptomycin in critically ill patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 57 (11):1568-1576. doi:10.1093/cid/cit582
124. Wunderink RG, Niederman MS, Kollef MH, Shorr AF, Kunkel MJ, Baruch A, McGee WT, Reisman A, Chastre J (2012) Linezolid in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia: a randomized, controlled study. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 54 (5):621-629. doi:10.1093/cid/cir895
125. Wunderink RG, Rello J, Cammarata SK, Croos-Dabrera RV, Kollef MH (2003) Linezolid vs vancomycin: analysis of two double-blind studies of patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia. *Chest* 124 (5):1789-1797
126. Roberts JA, Taccone FS, Udy AA, Vincent JL, Jacobs F, Lipman J (2011) Vancomycin dosing in critically ill patients: robust methods for improved continuous-infusion regimens. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 55 (6):2704-2709. doi:10.1128/aac.01708-10
127. Zelenitsky S, Rubinstein E, Ariano R, Iacovides H, Dodek P, Mirzanejad Y, Kumar A (2013) Vancomycin pharmacodynamics and survival in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*-associated septic shock. *International journal of antimicrobial agents* 41 (3):255-260. doi:10.1016/j.ijantimicag.2012.10.015
128. Patel N, Pai MP, Rodvold KA, Lomaestro B, Drusano GL, Lodise TP (2011) Vancomycin: we can't get there from here. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 52 (8):969-974. doi:10.1093/cid/cir078
129. van Hal SJ, Jones M, Gosbell IB, Paterson DL (2011) Vancomycin heteroresistance is associated with reduced mortality in ST239 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* blood stream infections. *PloS one* 6 (6):e21217. doi:10.1371/journal.pone.0021217
130. Hageman JC, Liedtke LA, Sunenshine RH, Strausbaugh LJ, McDonald LC, Tenover FC (2006) Management of persistent bacteremia caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a survey of infectious diseases consultants. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 43 (5):e42-45. doi:10.1086/506568

131. Deresinski S (2009) Vancomycin in combination with other antibiotics for the treatment of serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 49 (7):1072-1079. doi:10.1086/605572
132. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, Suppes R, Feinstein D, Zanotti S, Taiberg L, Gurka D, Cheang M (2006) Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Critical care medicine* 34 (6):1589-1596. doi:10.1097/01.ccm.0000217961.75225.e9
133. Galeski DF, Mikkelsen ME, Band RA, Pines JM, Massone R, Furia FF, Shofer FS, Goyal M (2010) Impact of time to antibiotics on survival in patients with severe sepsis or septic shock in whom early goal-directed therapy was initiated in the emergency department. *Critical care medicine* 38 (4):1045-1053. doi:10.1097/CCM.0b013e3181cc4824
134. Waterer GW, Kessler LA, Wunderink RG (2006) Delayed administration of antibiotics and atypical presentation in community-acquired pneumonia. *Chest* 130 (1):11-15. doi:10.1378/chest.130.1.11
135. Wilson PA, Ferguson J (2005) Severe community-acquired pneumonia: an Australian perspective. *Internal medicine journal* 35 (12):699-705. doi:10.1111/j.1445-5994.2005.00962.x
136. Yu KT, Wyer PC (2008) Evidence-based emergency medicine/critically appraised topic. Evidence behind the 4-hour rule for initiation of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia. *Annals of emergency medicine* 51 (5):651-662, 662 e651-652. doi:10.1016/j.annemergmed.2007.10.022
137. Silber SH, Garrett C, Singh R, Sweeney A, Rosenberg C, Parachiv D, Okafo T (2003) Early administration of antibiotics does not shorten time to clinical stability in patients with moderate-to-severe community-acquired pneumonia. *Chest* 124 (5):1798-1804
138. Pines JM, Isserman JA, Hinfey PB (2009) The measurement of time to first antibiotic dose for pneumonia in the emergency department: a white paper and position statement prepared for the American Academy of Emergency Medicine. *The Journal of emergency medicine* 37 (3):335-340. doi:10.1016/j.jemermed.2009.06.127
139. Cheng AC, Buising KL (2009) Delayed administration of antibiotics and mortality in patients with community-acquired pneumonia. *Annals of emergency medicine* 53 (5):618-624. doi:10.1016/j.annemergmed.2008.07.017
140. Simonetti A, Viasus D, Garcia-Vidal C, Adamuz J, Roset A, Manresa F, Dorca J, Gudiol F, Carratala J (2012) Timing of antibiotic administration and outcomes of hospitalized patients with community-acquired and healthcare-associated pneumonia. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 18 (11):1149-1155. doi:10.1111/j.1469-0691.2011.03709.x
141. Bordon J, Aliberti S, Duvvuri P, Wiemken T, Peyrani P, Natividad I, Caceres-Lara A, Delapenha R, Blasi F, Ramirez J (2013) Early administration of the first antimicrobials should be considered a marker of optimal care of patients with community-acquired pneumonia rather than a predictor of outcomes. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases* 17 (5):e293-298. doi:10.1016/j.ijid.2012.09.021
142. Sucov A, Valente J, Reinert SE (2013) Time to first antibiotics for pneumonia is not associated with in-hospital mortality. *The Journal of emergency medicine* 45 (1):1-7. doi:10.1016/j.jemermed.2012.11.018
143. Aronin SI, Peduzzi P, Quagliarello VJ (1998) Community-acquired bacterial meningitis: risk stratification for adverse clinical outcome and effect of antibiotic timing. *Annals of internal medicine* 129 (11):862-869
144. Auburtin M, Wolff M, Charpentier J, Varon E, Le Tulzo Y, Girault C, Mohammedi I, Renard B, Mourvillier B, Bruneel F, Ricard JD, Timsit JF (2006) Detrimental role of delayed antibiotic administration and penicillin-nonsusceptible strains in adult intensive care unit patients with pneumococcal meningitis: the PNEUMOREA prospective multicenter study. *Critical care medicine* 34 (11):2758-2765. doi:10.1097/01.ccm.0000239434.26669.65
145. Koster-Rasmussen R, Korshin A, Meyer CN (2008) Antibiotic treatment delay and outcome in acute bacterial meningitis. *The Journal of infection* 57 (6):449-454. doi:10.1016/j.jinf.2008.09.033
146. SPILF (2009) [17th Consensus conference. Consensus conference on bacterial meningitis. Short text]. *Medecine et maladies infectieuses* 39 (3):175-186
147. Davies JM, Lewis MP, Wimperis J, Rafi I, Ladhani S, Bolton-Maggs PH (2011) Review of guidelines for the prevention and treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional spleen: prepared on behalf of the British Committee

for Standards in Haematology by a working party of the Haemato-Oncology task force. *British journal of haematology* 155 (3):308-317. doi:10.1111/j.1365-2141.2011.08843.x

148. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, Raad II, Rolston KV, Young JA, Wingard JR, Infectious Diseases Society of A (2011) Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 52 (4):e56-93. doi:10.1093/cid/cir073

149. Roberts JA (2011) Using PK/PD to optimize antibiotic dosing for critically ill patients. *Current pharmaceutical biotechnology* 12 (12):2070-2079

150. Roberts JA, Lipman J (2006) Antibacterial dosing in intensive care: pharmacokinetics, degree of disease and pharmacodynamics of sepsis. *Clinical pharmacokinetics* 45 (8):755-773. doi:10.2165/00003088-200645080-00001

151. Roberts JA, Lipman J (2009) Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. *Critical care medicine* 37 (3):840-851; quiz 859. doi:10.1097/CCM.0b013e3181961bff

152. Wurtz R, Itokazu G, Rodvold K (1997) Antimicrobial dosing in obese patients. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 25 (1):112-118

153. Chatellier D, Jourdain M, Mangalaboyi J, Ader F, Chopin C, Derambure P, Fourrier F (2002) Cefepime-induced neurotoxicity: an underestimated complication of antibiotherapy in patients with acute renal failure. *Intensive care medicine* 28 (2):214-217. doi:10.1007/s00134-001-1170-9

154. Goncalves-Pereira J, Povoia P (2011) Antibiotics in critically ill patients: a systematic review of the pharmacokinetics of beta-lactams. *Critical care (London, England)* 15 (5):R206. doi:10.1186/cc10441

155. McKenzie C (2011) Antibiotic dosing in critical illness. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 66 Suppl 2:ii25-31. doi:10.1093/jac/dkq516

156. Udy AA, Roberts JA, Boots RJ, Paterson DL, Lipman J (2010) Augmented renal clearance: implications for antibacterial dosing in the critically ill. *Clinical pharmacokinetics* 49 (1):1-16. doi:10.2165/11318140-000000000-00000

157. Chirico G, Barbieri F, Chirico C (2009) Antibiotics for the newborn. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet* 22 Suppl 3:46-49. doi:10.1080/14767050903192192

158. Tripathi N, Cotten CM, Smith PB (2012) Antibiotic use and misuse in the neonatal intensive care unit. *Clinics in perinatology* 39 (1):61-68. doi:10.1016/j.clp.2011.12.003

159. Ambrose PG, Bhavnani SM, Rubino CM, Louie A, Gumbo T, Forrest A, Drusano GL (2007) Pharmacokinetics-pharmacodynamics of antimicrobial therapy: it's not just for mice anymore. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 44 (1):79-86. doi:10.1086/510079

160. Roberts JA, Kruger P, Paterson DL, Lipman J (2008) Antibiotic resistance--what's dosing got to do with it? *Critical care medicine* 36 (8):2433-2440. doi:10.1097/CCM.0b013e318180fe62

161. Roberts JA, Norris R, Paterson DL, Martin JH (2012) Therapeutic drug monitoring of antimicrobials. *British journal of clinical pharmacology* 73 (1):27-36. doi:10.1111/j.1365-2125.2011.04080.x

162. Daikos GL, Jackson GG, Lolans VT, Livermore DM (1990) Adaptive resistance to aminoglycoside antibiotics from first-exposure down-regulation. *The Journal of infectious diseases* 162 (2):414-420

163. Drusano GL, Louie A (2011) Optimization of aminoglycoside therapy. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 55 (6):2528-2531. doi:10.1128/aac.01314-10

164. Kashuba AD, Nafziger AN, Drusano GL, Bertino JS, Jr. (1999) Optimizing aminoglycoside therapy for nosocomial pneumonia caused by gram-negative bacteria. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 43 (3):623-629

165. Moore RD, Lietman PS, Smith CR (1987) Clinical response to aminoglycoside therapy: importance of the ratio of peak concentration to minimal inhibitory concentration. *The Journal of infectious diseases* 155 (1):93-99

166. Rea RS, Capitano B, Bies R, Bigos KL, Smith R, Lee H (2008) Suboptimal aminoglycoside dosing in critically ill patients. *Therapeutic drug monitoring* 30 (6):674-681. doi:10.1097/FTD.0b013e31818b6b2f

167. van Lent-Evers NA, Mathot RA, Geus WP, van Hout BA, Vinks AA (1999) Impact of goal-oriented and model-based clinical pharmacokinetic dosing of aminoglycosides on clinical outcome: a cost-effectiveness analysis. *Therapeutic drug monitoring* 21 (1):63-73
168. AFSSAPS, SPILF, GPIP (2011) Mise au point sur le bon usage des aminosides administrés par voie injectable: gentamicine, tobramycine, nétilmicine, amikacine.
169. Jeffres MN, Isakow W, Doherty JA, McKinnon PS, Ritchie DJ, Micek ST, Kollef MH (2006) Predictors of mortality for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* health-care-associated pneumonia: specific evaluation of vancomycin pharmacokinetic indices. *Chest* 130 (4):947-955. doi:10.1378/chest.130.4.947
170. Rybak MJ, Lomaestro BM, Rotschafer JC, Moellering RC, Craig WA, Billeter M, Dalovisio JR, Levine DP (2009) Vancomycin therapeutic guidelines: a summary of consensus recommendations from the infectious diseases Society of America, the American Society of Health-System Pharmacists, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 49 (3):325-327. doi:10.1086/600877
171. Lipman J (2005) Is the end-game penetration (of the airway)? *Critical care medicine* 33 (7):1654-1655
172. Mouton JW, den Hollander JG (1994) Killing of *Pseudomonas aeruginosa* during continuous and intermittent infusion of ceftazidime in an in vitro pharmacokinetic model. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 38 (5):931-936
173. Blondiaux N, Wallet F, Favory R, Onimus T, Nseir S, Courcol RJ, Durocher A, Roussel-Delvallez M (2010) Daily serum piperacillin monitoring is advisable in critically ill patients. *International journal of antimicrobial agents* 35 (5):500-503. doi:10.1016/j.ijantimicag.2010.01.018
174. Hites M, Taccone FS, Wolff F, Cotton F, Beumier M, De Backer D, Roisin S, Lorent S, Surin R, Seyler L, Vincent JL, Jacobs F (2013) Case-control study of drug monitoring of beta-lactams in obese critically ill patients. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 57 (2):708-715. doi:10.1128/aac.01083-12
175. Sime FB, Roberts MS, Peake SL, Lipman J, Roberts JA (2012) Does Beta-lactam Pharmacokinetic Variability in Critically Ill Patients Justify Therapeutic Drug Monitoring? A Systematic Review. *Annals of intensive care* 2 (1):35. doi:10.1186/2110-5820-2-35
176. Taccone FS, Laterre PF, Dugernier T, Spapen H, Delattre I, Wittebole X, De Backer D, Layeux B, Wallemacq P, Vincent JL, Jacobs F (2010) Insufficient beta-lactam concentrations in the early phase of severe sepsis and septic shock. *Critical care (London, England)* 14 (4):R126. doi:10.1186/cc9091
177. Fantin B, Farinotti R, Thabaut A, Carbon C (1994) Conditions for the emergence of resistance to cefpirome and ceftazidime in experimental endocarditis due to *Pseudomonas aeruginosa*. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 33 (3):563-569
178. Roberts JA, Boots R, Rickard CM, Thomas P, Quinn J, Roberts DM, Richards B, Lipman J (2007) Is continuous infusion ceftriaxone better than once-a-day dosing in intensive care? A randomized controlled pilot study. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 59 (2):285-291. doi:10.1093/jac/dkl478
179. Thomas JK, Forrest A, Bhavnani SM, Hyatt JM, Cheng A, Ballow CH, Schentag JJ (1998) Pharmacodynamic evaluation of factors associated with the development of bacterial resistance in acutely ill patients during therapy. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 42 (3):521-527
180. Craig WA (1998) Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 26 (1):1-10; quiz 11-12
181. Vogelmann B, Gudmundsson S, Leggett J, Turnidge J, Ebert S, Craig WA (1988) Correlation of antimicrobial pharmacokinetic parameters with therapeutic efficacy in an animal model. *The Journal of infectious diseases* 158 (4):831-847
182. Manduru M, Mihm LB, White RL, Friedrich LV, Flume PA, Bosso JA (1997) In vitro pharmacodynamics of ceftazidime against *Pseudomonas aeruginosa* isolates from cystic fibrosis patients. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 41 (9):2053-2056

183. Mohr JF, Wanger A, Rex JH (2004) Pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling can help guide targeted antimicrobial therapy for nosocomial gram-negative infections in critically ill patients. *Diagnostic microbiology and infectious disease* 48 (2):125-130. doi:10.1016/j.diagmicrobio.2003.09.010
184. Li C, Du X, Kuti JL, Nicolau DP (2007) Clinical pharmacodynamics of meropenem in patients with lower respiratory tract infections. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 51 (5):1725-1730. doi:10.1128/aac.00294-06
185. Scaglione F, Esposito S, Leone S, Lucini V, Pannacci M, Ma L, Drusano GL (2009) Feedback dose alteration significantly affects probability of pathogen eradication in nosocomial pneumonia. *The European respiratory journal* 34 (2):394-400. doi:10.1183/09031936.00149508
186. Drusano GL (2003) Prevention of resistance: a goal for dose selection for antimicrobial agents. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 36 (Suppl 1):S42-50. doi:10.1086/344653
187. Roberts JA, Hope WW, Lipman J (2010) Therapeutic drug monitoring of beta-lactams for critically ill patients: unwarranted or essential? *International journal of antimicrobial agents* 35 (5):419-420. doi:10.1016/j.ijantimicag.2010.01.022
188. Yost RJ, Cappelletty DM (2011) The Retrospective Cohort of Extended-Infusion Piperacillin-Tazobactam (RECEIPT) study: a multicenter study. *Pharmacotherapy* 31 (8):767-775. doi:10.1592/phco.31.8.767
189. Lodise TP, Jr., Lomaestro B, Drusano GL (2007) Piperacillin-tazobactam for *Pseudomonas aeruginosa* infection: clinical implications of an extended-infusion dosing strategy. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 44 (3):357-363. doi:10.1086/510590
190. Bauer KA, West JE, O'Brien JM, Goff DA (2013) Extended-infusion cefepime reduces mortality in patients with *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 57 (7):2907-2912. doi:10.1128/aac.02365-12
191. Falagas ME, Tansarli GS, Ikawa K, Vardakas KZ (2013) Clinical outcomes with extended or continuous versus short-term intravenous infusion of carbapenems and piperacillin/tazobactam: a systematic review and meta-analysis. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 56 (2):272-282. doi:10.1093/cid/cis857
192. Roberts JA, Webb S, Paterson D, Ho KM, Lipman J (2009) A systematic review on clinical benefits of continuous administration of beta-lactam antibiotics. *Critical care medicine* 37 (6):2071-2078. doi:10.1097/CCM.0b013e3181a0054d
193. Shiu J, Wang E, Tejani AM, Wasdell M (2013) Continuous versus intermittent infusions of antibiotics for the treatment of severe acute infections. *The Cochrane database of systematic reviews* 3:CD008481. doi:10.1002/14651858.CD008481.pub2
194. Tamma PD, Putcha N, Suh YD, Van Arendonk KJ, Rinke ML (2011) Does prolonged beta-lactam infusions improve clinical outcomes compared to intermittent infusions? A meta-analysis and systematic review of randomized, controlled trials. *BMC infectious diseases* 11:181. doi:10.1186/1471-2334-11-181
195. Lorente L, Jimenez A, Martin MM, Iribarren JL, Jimenez JJ, Mora ML (2009) Clinical cure of ventilator-associated pneumonia treated with piperacillin/tazobactam administered by continuous or intermittent infusion. *International journal of antimicrobial agents* 33 (5):464-468. doi:10.1016/j.ijantimicag.2008.10.025
196. Lorente L, Lorenzo L, Martin MM, Jimenez A, Mora ML (2006) Meropenem by continuous versus intermittent infusion in ventilator-associated pneumonia due to gram-negative bacilli. *The Annals of pharmacotherapy* 40 (2):219-223. doi:10.1345/aph.1G467
197. Lorente L, Jimenez A, Palmero S, Jimenez JJ, Iribarren JL, Santana M, Martin MM, Mora ML (2007) Comparison of clinical cure rates in adults with ventilator-associated pneumonia treated with intravenous ceftazidime administered by continuous or intermittent infusion: a retrospective, nonrandomized, open-label, historical chart review. *Clinical therapeutics* 29 (11):2433-2439. doi:10.1016/j.clinthera.2007.11.003
198. Dulhunty JM, Roberts JA, Davis JS, Webb SA, Bellomo R, Gomersall C, Shirwadkar C, Eastwood GM, Myburgh J, Paterson DL, Lipman J (2013) Continuous infusion of beta-lactam antibiotics in severe sepsis: a multicenter double-blind, randomized controlled trial. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 56 (2):236-244. doi:10.1093/cid/cis856
199. Viaene E, Chanteux H, Servais H, Mingeot-Leclercq MP, Tulkens PM (2002) Comparative stability studies of antipseudomonal beta-lactams for potential administration through portable elastomeric pumps (home therapy for cystic

- fibrosis patients) and motor-operated syringes (intensive care units). *Antimicrobial agents and chemotherapy* 46 (8):2327-2332
200. Mouton JW, Horrevorts AM, Mulder PG, Prens EP, Michel MF (1990) Pharmacokinetics of ceftazidime in serum and suction blister fluid during continuous and intermittent infusions in healthy volunteers. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 34 (12):2307-2311
201. Moise-Broder PA, Forrest A, Birmingham MC, Schentag JJ (2004) Pharmacodynamics of vancomycin and other antimicrobials in patients with *Staphylococcus aureus* lower respiratory tract infections. *Clinical pharmacokinetics* 43 (13):925-942
202. Kullar R, Davis SL, Levine DP, Rybak MJ (2011) Impact of vancomycin exposure on outcomes in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: support for consensus guidelines suggested targets. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 52 (8):975-981. doi:10.1093/cid/cir124
203. Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, Moellering R, Jr., Craig W, Billeter M, Dalovisio JR, Levine DP (2009) Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists* 66 (1):82-98. doi:10.2146/ajhp080434
204. Boffi El Amari E, Vuagnat A, Stern R, Assal M, Denormandie P, Hoffmeyer P, Bernard L (2004) High versus standard dose vancomycin for osteomyelitis. *Scandinavian journal of infectious diseases* 36 (10):712-717. doi:10.1080/00365540410020901
205. Vuagnat A, Stern R, Lotthe A, Schuhmacher H, Duong M, Hoffmeyer P, Bernard L (2004) High dose vancomycin for osteomyelitis: continuous vs. intermittent infusion. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics* 29 (4):351-357. doi:10.1111/j.1365-2710.2004.00572.x
206. Wysocki M, Delatour F, Faurisson F, Rauss A, Pean Y, Misset B, Thomas F, Timsit JF, Similowski T, Mentec H, Mier L, Dreyfuss D (2001) Continuous versus intermittent infusion of vancomycin in severe *Staphylococcal* infections: prospective multicenter randomized study. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 45 (9):2460-2467
207. Wysocki M, Thomas F, Wolff MA, Pean Y, Ravaud Y, Herman B (1995) Comparison of continuous with discontinuous intravenous infusion of vancomycin in severe MRSA infections. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 35 (2):352-354
208. Kitzis MD, Goldstein FW (2006) Monitoring of vancomycin serum levels for the treatment of staphylococcal infections. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 12 (1):92-95. doi:10.1111/j.1469-0691.2005.01306.x
209. Rello J, Sole-Violan J, Sa-Borges M, Garnacho-Montero J, Munoz E, Sirgo G, Olona M, Diaz E (2005) Pneumonia caused by oxacillin-resistant *Staphylococcus aureus* treated with glycopeptides. *Critical care medicine* 33 (9):1983-1987
210. Ferran AA, Kesteman AS, Toutain PL, Bousquet-Melou A (2009) Pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of the influence of inoculum size on the selection of resistance in *Escherichia coli* by a quinolone in a mouse thigh bacterial infection model. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 53 (8):3384-3390. doi:10.1128/aac.01347-08
211. Olofsson SK, Marcusson LL, Komp Lindgren P, Hughes D, Cars O (2006) Selection of ciprofloxacin resistance in *Escherichia coli* in an in vitro kinetic model: relation between drug exposure and mutant prevention concentration. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 57 (6):1116-1121. doi:10.1093/jac/dkl135
212. Olofsson SK, Marcusson LL, Stromback A, Hughes D, Cars O (2007) Dose-related selection of fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli*. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 60 (4):795-801. doi:10.1093/jac/dkm265
213. Singh R, Ledesma KR, Chang KT, Hou JG, Prince RA, Tam VH (2009) Pharmacodynamics of moxifloxacin against a high inoculum of *Escherichia coli* in an in vitro infection model. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 64 (3):556-562. doi:10.1093/jac/dkp247
214. Stearne LE, Goessens WH, Mouton JW, Gyssens IC (2007) Effect of dosing and dosing frequency on the efficacy of ceftizoxime and the emergence of ceftizoxime resistance during the early development of murine abscesses caused by *Bacteroides fragilis* and *Enterobacter cloacae* mixed infection. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 51 (10):3605-3611. doi:10.1128/aac.01486-06



215. Zhao X, Quinn B, Kerns R, Drlica K (2006) Bactericidal activity and target preference of a piperazinyl-cross-linked ciprofloxacin dimer with *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli*. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 58 (6):1283-1286. doi:10.1093/jac/dkl388
216. Fantin B, Duval X, Massias L, Alavoine L, Chau F, Retout S, Andreumont A, Mentre F (2009) Ciprofloxacin dosage and emergence of resistance in human commensal bacteria. *The Journal of infectious diseases* 200 (3):390-398. doi:10.1086/600122
217. Tam VH, Louie A, Deziel MR, Liu W, Drusano GL (2007) The relationship between quinolone exposures and resistance amplification is characterized by an inverted U: a new paradigm for optimizing pharmacodynamics to counterselect resistance. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 51 (2):744-747. doi:10.1128/aac.00334-06
218. American Thoracic Society (2005) Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *American journal of respiratory and critical care medicine* 171 (4):388-416. doi:10.1164/rccm.200405-644ST
219. File TM, Jr. (2010) Recommendations for treatment of hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: review of recent international guidelines. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 51 Suppl 1:S42-47. doi:10.1086/653048
220. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, Sevransky JE, Sprung CL, Douglas IS, Jaeschke R, Osborn TM, Nunnally ME, Townsend SR, Reinhart K, Kleinpell RM, Angus DC, Deutschman CS, Machado FR, Rubenfeld GD, Webb S, Beale RJ, Vincent JL, Moreno R (2013) Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive care medicine* 39 (2):165-228. doi:10.1007/s00134-012-2769-8
221. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, Sevransky JE, Sprung CL, Douglas IS, Jaeschke R, Osborn TM, Nunnally ME, Townsend SR, Reinhart K, Kleinpell RM, Angus DC, Deutschman CS, Machado FR, Rubenfeld GD, Webb SA, Beale RJ, Vincent JL, Moreno R (2013) Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Critical care medicine* 41 (2):580-637. doi:10.1097/CCM.0b013e31827e83af
222. Averbuch D, Cordonnier C, Livermore DM, Mikulska M, Orasch C, Viscoli C, Gyssens IC, Kern WV, Klyasova G, Marchetti O, Engelhard D, Akova M (2013) Targeted therapy against multi-resistant bacteria in leukemic and hematopoietic stem cell transplant recipients: guidelines of the 4th European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-4, 2011). *Haematologica* 98 (12):1836-1847. doi:10.3324/haematol.2013.091330
223. Gyssens IC, Kern WV, Livermore DM (2013) The role of antibiotic stewardship in limiting antibacterial resistance among hematology patients. *Haematologica* 98 (12):1821-1825. doi:10.3324/haematol.2013.091769
224. Chastre J, Wolff M, Fagon JY, Chevret S, Thomas F, Wermert D, Clementi E, Gonzalez J, Jusserand D, Asfar P, Perrin D, Fieux F, Aubas S (2003) Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 290 (19):2588-2598. doi:10.1001/jama.290.19.2588
225. Singh N, Rogers P, Atwood CW, Wagener MM, Yu VL (2000) Short-course empiric antibiotic therapy for patients with pulmonary infiltrates in the intensive care unit. A proposed solution for indiscriminate antibiotic prescription. *American journal of respiratory and critical care medicine* 162 (2 Pt 1):505-511. doi:10.1164/ajrccm.162.2.9909095
226. Bouadma L, Luyt CE, Tubach F, Cracco C, Alvarez A, Schwebel C, Schortgen F, Lasocki S, Veber B, Dehoux M, Bernard M, Pasquet B, Regnier B, Brun-Buisson C, Chastre J, Wolff M (2010) Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 375 (9713):463-474. doi:10.1016/s0140-6736(09)61879-1
227. Fox BC, Imrey PB, Voights MB, Norwood S (2001) Infectious disease consultation and microbiologic surveillance for intensive care unit trauma patients: a pilot study. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 33 (12):1981-1989. doi:10.1086/324083
228. Marra AR, de Almeida SM, Correa L, Silva M, Jr., Martino MD, Silva CV, Cal RG, Edmond MB, dos Santos OF (2009) The effect of limiting antimicrobial therapy duration on antimicrobial resistance in the critical care setting. *American journal of infection control* 37 (3):204-209. doi:10.1016/j.ajic.2008.06.008

229. Brahmi N, Blel Y, Kouraichi N, Lahdhiri S, Thabet H, Hedhili A, Amamou M (2006) Impact of ceftazidime restriction on gram-negative bacterial resistance in an intensive care unit. *Journal of infection and chemotherapy : official journal of the Japan Society of Chemotherapy* 12 (4):190-194. doi:10.1007/s10156-006-0452-0
230. Micek ST, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH (2004) A randomized controlled trial of an antibiotic discontinuation policy for clinically suspected ventilator-associated pneumonia. *Chest* 125 (5):1791-1799
231. Nobre V, Harbarth S, Graf JD, Rohner P, Pugin J (2008) Use of procalcitonin to shorten antibiotic treatment duration in septic patients: a randomized trial. *American journal of respiratory and critical care medicine* 177 (5):498-505. doi:10.1164/rccm.200708-1238OC
232. Schuetz P, Suter-Widmer I, Chaudri A, Christ-Crain M, Zimmerli W, Mueller B (2011) Prognostic value of procalcitonin in community-acquired pneumonia. *The European respiratory journal* 37 (2):384-392. doi:10.1183/09031936.00035610
233. Schuetz P, Christ-Crain M, Thomann R, Falconnier C, Wolbers M, Widmer I, Neidert S, Fricker T, Blum C, Schild U, Regez K, Schoenenberger R, Henzen C, Bregenzer T, Hoess C, Krause M, Bucher HC, Zimmerli W, Mueller B (2009) Effect of procalcitonin-based guidelines vs standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections: the ProHOSP randomized controlled trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 302 (10):1059-1066. doi:10.1001/jama.2009.1297
234. Schuetz P, Briel M, Christ-Crain M, Stolz D, Bouadma L, Wolff M, Luyt CE, Chastre J, Tubach F, Kristoffersen KB, Wei L, Burkhardt O, Welte T, Schroeder S, Nobre V, Tamm M, Bhatnagar N, Bucher HC, Mueller B (2012) Procalcitonin to guide initiation and duration of antibiotic treatment in acute respiratory infections: an individual patient data meta-analysis. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 55 (5):651-662. doi:10.1093/cid/cis464
235. Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, Gencay MM, Huber PR, Tamm M, Muller B (2004) Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *Lancet* 363 (9409):600-607. doi:10.1016/s0140-6736(04)15591-8
236. Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R, Muller C, Miedinger D, Huber PR, Zimmerli W, Harbarth S, Tamm M, Muller B (2006) Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia: a randomized trial. *American journal of respiratory and critical care medicine* 174 (1):84-93. doi:10.1164/rccm.200512-1922OC
237. Hochreiter M, Kohler T, Schweiger AM, Keck FS, Bein B, von Spiegel T, Schroeder S (2009) Procalcitonin to guide duration of antibiotic therapy in intensive care patients: a randomized prospective controlled trial. *Critical care (London, England)* 13 (3):R83. doi:10.1186/cc7903
238. Kopterides P, Siempos, II, Tsangaris I, Tsantes A, Armaganidis A (2010) Procalcitonin-guided algorithms of antibiotic therapy in the intensive care unit: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Critical care medicine* 38 (11):2229-2241. doi:10.1097/CCM.0b013e3181f17bf9
239. Agarwal R, Schwartz DN (2011) Procalcitonin to guide duration of antimicrobial therapy in intensive care units: a systematic review. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 53 (4):379-387. doi:10.1093/cid/cir408
240. Stolz D, Smyrniotis N, Eggimann P, Pargger H, Thakkar N, Siegemund M, Marsch S, Azzola A, Rakic J, Mueller B, Tamm M (2009) Procalcitonin for reduced antibiotic exposure in ventilator-associated pneumonia: a randomised study. *The European respiratory journal* 34 (6):1364-1375. doi:10.1183/09031936.00053209
241. Stocker M, Fontana M, El Helou S, Wegscheider K, Berger TM (2010) Use of procalcitonin-guided decision-making to shorten antibiotic therapy in suspected neonatal early-onset sepsis: prospective randomized intervention trial. *Neonatology* 97 (2):165-174. doi:10.1159/000241296
242. Heyland DK, Johnson AP, Reynolds SC, Muscedere J (2011) Procalcitonin for reduced antibiotic exposure in the critical care setting: a systematic review and an economic evaluation. *Critical care medicine* 39 (7):1792-1799. doi:10.1097/CCM.0b013e31821201a5
243. Schuetz P, Muller B, Christ-Crain M, Stolz D, Tamm M, Bouadma L, Luyt CE, Wolff M, Chastre J, Tubach F, Kristoffersen KB, Burkhardt O, Welte T, Schroeder S, Nobre V, Wei L, Bhatnagar N, Bucher HC, Briel M (2012) Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. *The Cochrane database of systematic reviews* 9:CD007498. doi:10.1002/14651858.CD007498.pub2

244. Capellier G, Mockly H, Charpentier C, Annane D, Blasco G, Desmettre T, Roch A, Faisy C, Cousson J, Limat S, Mercier M, Papazian L (2012) Early-onset ventilator-associated pneumonia in adults randomized clinical trial: comparison of 8 versus 15 days of antibiotic treatment. *PLoS one* 7 (8):e41290. doi:10.1371/journal.pone.0041290
245. Fekih Hassen M, Ayed S, Ben Sik Ali H, Gharbi R, Marghli S, Elatrous S (2009) [Duration of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia: comparison of 7 and 10 days. A pilot study]. *Annales francaises d'anesthesie et de reanimation* 28 (1):16-23. doi:10.1016/j.annfar.2008.10.021
246. Kollef MH, Chastre J, Clavel M, Restrepo MI, Michiels B, Kaniga K, Cirillo I, Kimko H, Redman R (2012) A randomized trial of 7-day doripenem versus 10-day imipenem-cilastatin for ventilator-associated pneumonia. *Critical care (London, England)* 16 (6):R218. doi:10.1186/cc11862
247. Chowdhary G, Dutta S, Narang A (2006) Randomized controlled trial of 7-Day vs. 14-Day antibiotics for neonatal sepsis. *Journal of tropical pediatrics* 52 (6):427-432. doi:10.1093/tropej/fml054
248. Schuetz P, Briel M, Mueller B (2013) Clinical outcomes associated with procalcitonin algorithms to guide antibiotic therapy in respiratory tract infections. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 309 (7):717-718. doi:10.1001/jama.2013.697
249. Carratala J, Garcia-Vidal C, Ortega L, Fernandez-Sabe N, Clemente M, Albero G, Lopez M, Castellsague X, Dorca J, Verdaguer R, Martinez-Montauti J, Manresa F, Gudiol F (2012) Effect of a 3-step critical pathway to reduce duration of intravenous antibiotic therapy and length of stay in community-acquired pneumonia: a randomized controlled trial. *Archives of internal medicine* 172 (12):922-928. doi:10.1001/archinternmed.2012.1690
250. Choudhury G, Mandal P, Singanayagam A, Akram AR, Chalmers JD, Hill AT (2011) Seven-day antibiotic courses have similar efficacy to prolonged courses in severe community-acquired pneumonia--a propensity-adjusted analysis. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 17 (12):1852-1858. doi:10.1111/j.1469-0691.2011.03542.x
251. Fine MJ, Stone RA, Lave JR, Hough LJ, Obrosky DS, Mor MK, Kapoor WN (2003) Implementation of an evidence-based guideline to reduce duration of intravenous antibiotic therapy and length of stay for patients hospitalized with community-acquired pneumonia: a randomized controlled trial. *The American journal of medicine* 115 (5):343-351
252. Li JZ, Winston LG, Moore DH, Bent S (2007) Efficacy of short-course antibiotic regimens for community-acquired pneumonia: a meta-analysis. *The American journal of medicine* 120 (9):783-790. doi:10.1016/j.amjmed.2007.04.023
253. Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, Rodvold KA, Goldstein EJ, Baron EJ, O'Neill PJ, Chow AW, Dellinger EP, Eachempati SR, Gorbach S, Hilfiker M, May AK, Nathens AB, Sawyer RG, Bartlett JG (2010) Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 50 (2):133-164. doi:10.1086/649554
254. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG, Moran GJ, Nicolle LE, Raz R, Schaeffer AJ, Soper DE (2011) International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 52 (5):e103-120. doi:10.1093/cid/ciq257
255. van Nieuwkoop C, van't Wout JW, Assendelft WJ, Elzevier HW, Leyten EM, Koster T, Wattel-Louis GH, Delfos NM, Ablij HC, Kuijper EJ, Pander J, Blom JW, Spelt IC, van Dissel JT (2009) Treatment duration of febrile urinary tract infection (FUTIRST trial): a randomized placebo-controlled multicenter trial comparing short (7 days) antibiotic treatment with conventional treatment (14 days). *BMC infectious diseases* 9:131. doi:10.1186/1471-2334-9-131
256. Havey TC, Fowler RA, Daneman N (2011) Duration of antibiotic therapy for bacteremia: a systematic review and meta-analysis. *Critical care (London, England)* 15 (6):R267. doi:10.1186/cc10545
257. Chong YP, Moon SM, Bang KM, Park HJ, Park SY, Kim MN, Park KH, Kim SH, Lee SO, Choi SH, Jeong JY, Woo JH, Kim YS (2013) Treatment duration for uncomplicated *Staphylococcus aureus* bacteremia to prevent relapse: analysis of a prospective observational cohort study. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 57 (3):1150-1156. doi:10.1128/aac.01021-12

258. Thwaites GE, Edgeworth JD, Gkrania-Klotsas E, Kirby A, Tilley R, Torok ME, Walker S, Wertheim HF, Wilson P, Llewelyn MJ (2011) Clinical management of *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *The Lancet infectious diseases* 11 (3):208-222. doi:10.1016/s1473-3099(10)70285-1
259. dos Santos EF, Lauria-Pires L, Pereira MG, Silva AE, Rodrigues IP, Maia MO (2007) Use of antibacterial agents in an intensive care unit in a hospital in Brazil. *The Brazilian journal of infectious diseases : an official publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases* 11 (3):355-359
260. Rimawi RH, Mazer MA, Siraj DS, Gooch M, Cook PP (2013) Impact of regular collaboration between infectious diseases and critical care practitioners on antimicrobial utilization and patient outcome. *Critical care medicine* 41 (9):2099-2107. doi:10.1097/CCM.0b013e31828e9863
261. Roger PM, Hyvernat H, Verleine-Pugliese S, Bourroul C, Giordano J, Fosse T, Mousnier A, Dellamonica P, Mattei M, Bernardin G (2000) [Systematic infection consultation in the intensive care unit. Impact of short-term antibiotic use]. *Presse medicale (Paris, France : 1983)* 29 (30):1640-1644
262. Byl B, Clevenbergh P, Jacobs F, Struelens MJ, Zech F, Kentos A, Thys JP (1999) Impact of infectious diseases specialists and microbiological data on the appropriateness of antimicrobial therapy for bacteremia. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 29 (1):60-66; discussion 67-68. doi:10.1086/520182
263. Lesprit P, Landelle C, Brun-Buisson C (2013) Clinical impact of unsolicited post-prescription antibiotic review in surgical and medical wards: a randomized controlled trial. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 19 (2):E91-97. doi:10.1111/1469-0691.12062
264. Ferrer M, Liapikou A, Valencia M, Esperatti M, Theessen A, Antonio Martinez J, Mensa J, Torres A (2010) Validation of the American Thoracic Society-Infectious Diseases Society of America guidelines for hospital-acquired pneumonia in the intensive care unit. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 50 (7):945-952. doi:10.1086/651075
265. Ibrahim EH, Ward S, Sherman G, Schaiff R, Fraser VJ, Kollef MH (2001) Experience with a clinical guideline for the treatment of ventilator-associated pneumonia. *Critical care medicine* 29 (6):1109-1115
266. Kett DH, Cano E, Quartin AA, Mangino JE, Zervos MJ, Peyrani P, Cely CM, Ford KD, Scerpella EG, Ramirez JA (2011) Implementation of guidelines for management of possible multidrug-resistant pneumonia in intensive care: an observational, multicentre cohort study. *The Lancet infectious diseases* 11 (3):181-189. doi:10.1016/s1473-3099(10)70314-5
267. Shorr AF, Bodi M, Rodriguez A, Sole-Violan J, Garnacho-Montero J, Rello J (2006) Impact of antibiotic guideline compliance on duration of mechanical ventilation in critically ill patients with community-acquired pneumonia. *Chest* 130 (1):93-100. doi:10.1378/chest.130.1.93
268. Soo Hoo GW, Wen YE, Nguyen TV, Goetz MB (2005) Impact of clinical guidelines in the management of severe hospital-acquired pneumonia. *Chest* 128 (4):2778-2787. doi:10.1378/chest.128.4.2778
269. Wilke M, Grube RF, Bodmann KF (2011) Guideline-adherent initial intravenous antibiotic therapy for hospital-acquired/ventilator-associated pneumonia is clinically superior, saves lives and is cheaper than non guideline adherent therapy. *European journal of medical research* 16 (7):315-323