

Estratégias para uso adequado de antibioticoterapia em unidade de terapia intensiva

Strategies for appropriate antibiotic use in intensive care unit

Camila Delfino Ribeiro da Silva¹, Moacyr Silva Júnior¹

RESUMO

O consumo de antibióticos é elevado, principalmente nas unidades de terapia intensiva. Infelizmente, a maior parte desse uso é inadequado e favorece o aumento de bactérias multirresistentes. Sabe-se que a terapia empírica inicial de amplo espectro diminui a mortalidade, porém o uso prolongado e irracional dos antimicrobianos, além da multirresistência, pode elevar o risco de toxicidade, de interações medicamentosas e de diarreia por *Clostridium difficile*. Algumas estratégias para o uso racional de antimicrobianos incluem evitar tratamento de colonização, descalonamento, monitorização do nível sérico dos antimicrobianos, duração adequada de tratamento e uso de marcadores biológicos. Esta revisão discute a efetividade dessas estratégias, bem como a importância de conhecimentos em microbiologia, devido a alguns agentes resistentes como *Staphylococcus aureus* e *Klebsiella pneumoniae*, para redução tanto do consumo de antimicrobianos como da resistência bacteriana, sem impacto em mortalidade.

Descritores: Antibacterianos; Uso de medicamentos; Unidades de terapia intensiva

ABSTRACT

The consumption of antibiotics is high, mainly in intensive care units. Unfortunately, most are inappropriately used leading to increased multi-resistant bacteria. It is well known that initial empirical therapy with broad-spectrum antibiotics reduce mortality rates. However the prolonged and irrational use of antimicrobials may also increase the risk of toxicity, drug interactions and diarrhea due to *Clostridium difficile*. Some strategies to rational use of antimicrobial agents include avoiding colonization treatment, de-escalation, monitoring serum levels of the agents, appropriate duration of therapy and use of biological markers. This review discusses the effectiveness of these strategies, the importance of microbiology knowledge, considering there are agents resistant to *Staphylococcus aureus* and *Klebsiella*

pneumoniae, and reducing antibiotic use and bacterial resistance, with no impact on mortality.

Keywords: Antibacterial agents; Drug utilization; Intensive care units

INTRODUÇÃO

Os antimicrobianos são uma das principais drogas utilizadas em unidade de terapia intensiva (UTI), porém seu uso indiscriminado e por tempo prolongado é um dos principais fatores envolvidos no surgimento de bactérias multirresistentes, com aumento da incidência em todos continentes.⁽¹⁾

Como exemplo, segundo dados coletados entre 2004 e 2009 sobre infecções da corrente sanguínea em UTI de diversos países, os *Staphylococcus aureus* isolados apresentavam resistência à meticilina em 84,4% das vezes; 100% dos casos de *Pseudomonas aeruginosa* eram resistentes ao cefepime e 47,2% aos carbapenêmicos; 76,3% dos casos de *Klebsiella pneumoniae* e 66,7% de *Escherichia coli* eram resistentes ao ceftriaxone; e 55,3% dos casos de *Acinetobacter baumannii* foram resistentes aos carbapenêmicos.⁽²⁾

Paralelamente a isso, há uma redução da disponibilidade de novos antimicrobianos no mercado. Isso se deve, também, ao rápido surgimento de cepas resistentes às novas drogas, o que possivelmente desestimula mais investimentos.⁽²⁾

Dessa forma, a melhor maneira de reduzir o surgimento de cepas resistentes, sobretudo nas UTIs, é por meio de estratégias de uso racional dos antimicrobianos, como praticando o descalonamento; evitando o tra-

¹ Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP, Brasil.

Autor correspondente: Camila Delfino Ribeiro da Silva – Avenida Albert Einstein, 627/701, 5ª andar, bloco A – Morumbi – CEP: 05651-901 – São Paulo, SP, Brasil – Tel.: (11) 2151-1520
E-mail: camila.ribeiro@einstein.br

Data de submissão: 8/4/2014 – Data de aceite: 6/1/2015

DOI: 10.1590/S1679-45082015RW3145

tamento de colonização; avaliando o nível sérico do antimicrobiano e o tempo adequado de antibioticoterapia; e usando marcadores biológicos que possibilitem diferenciar os casos de etiologia infecciosa ou não, como, por exemplo, a procalcitonina.^(3,4)

O descalonamento consiste na adequação do esquema antimicrobiano de acordo com os resultados de cultura, ou seja, substituição de um esquema com mais drogas e/ou maior espectro por outra opção de espectro mais restrito e/ou menos drogas, porém sensíveis pelo antibiograma.^(5,6)

COLONIZAÇÃO VERSUS INFECÇÃO

Problema comumente visto no uso abusivo dos antimicrobianos é o tratamento de pacientes colonizados. Isso ocorre quando é instituída a terapia antibiótica devido à cultura positiva, porém sem sinais e sintomas de infecção. Isso ocorre, por exemplo, quando há culturas de secreção traqueal, urina ou ponta de cateter venoso central.

O conhecimento da microbiota pela qual o paciente é colonizado pode auxiliar em casos de necessidade de tratamento empírico, como demonstrado por Blot et al.⁽⁷⁾ O conhecimento de colonização prévia à infecção foi associado a maiores taxas de terapia adequada em pacientes que evoluíram com bacteremia.⁽⁷⁾

KLEBSIELLA PNEUMONIAE PRODUTORA DE CARBAPENEMASE

No cenário da multirresistência, os *Gram*-negativos produtores de carbapenemases têm destaque, especialmente a *Klebsiella pneumoniae* (KPC), que são enzimas inativadoras dos carbapenêmicos. As infecções causadas por esses agentes são de importante morbimortalidade e seu tratamento é um desafio.⁽⁸⁾

Muitas vezes, os sistemas automatizados reportam o resultado do antibiograma com esses agentes suscetíveis, *in vitro*, ao imipenem e meropenem. Por isso, testes confirmatórios são recomendados na presença de cepas com sensibilidade diminuída aos carbapenêmicos ou resistência a maioria dos outros betalactâmicos.⁽⁸⁾

DESCALONAMENTO ANTIMICROBIANO

A terapia empírica de amplo espectro tem como objetivo o uso de drogas com maior cobertura antimicrobiana, potencializando a terapêutica, e reduzindo a mortalidade e a resistência bacteriana.^(3-6,9,10) O reverso da moeda é o alto consumo de antimicrobianos, o maior risco de toxicidade, as interações medicamentosas e a longo prazo, e a maior incidência de diarreia por *Clostridium difficile*.^(3,4)

Infelizmente, não há protocolos que orientem qual a melhor associação de antimicrobianos de acordo com cada sítio infecção. Por isso a associação empírica de antibióticos ocorre de acordo com a epidemiologia local, o quadro clínico e os fatores de risco do paciente.^(9,10)

Nos protocolos para tratamento empírico em pacientes sépticos, o uso de terapia de amplo espectro é preconizado para redução de mortalidade,^(5,6,11) com recomendação de coleta de culturas antes do início do tratamento e descalonamento, assim que possível, após o resultado microbiológico.^(5,6,11)

Inúmeros são os estudos que demonstraram segurança e eficácia do descalonamento, embora não haja estudos randomizados.⁽¹¹⁻¹⁴⁾

Shime et al.,⁽¹²⁾ em um estudo com bacteremia por bacilos *Gram*-negativos, avaliaram a eficácia e a segurança do descalonamento. Embora indicado descalonamento em todos os pacientes, o mesmo foi realizado em 57% dos casos. Não houve nenhum caso de falência de tratamento com redução de custo.

Joung et al.⁽¹³⁾ avaliaram o impacto do descalonamento na mortalidade de pacientes com pneumonia em UTI. A prática ocorreu para diminuir número de antimicrobianos, de espectro ou de ambos. Houve uma tendência a menor mortalidade relacionada à pneumonia em 14 dias, mas sem significância estatística. Entretanto, a mortalidade em 30 dias foi significativamente menor nos pacientes submetidos ao descalonamento.

Também, Morel et al.⁽¹⁴⁾ relataram que, em infecções gerais de UTI, não houve aumento de mortalidade com o descalonamento.

NÍVEL SÉRICO DE ANTIMICROBIANOS

Em muitos cenários clínicos, o uso de antimicrobianos, sem a disponibilidade de dosagem sérica, pode ser muito complicado, por razões como obesidade, insuficiência renal, instabilidade hemodinâmica e infecções graves. Nessas condições, a impossibilidade de avaliar se a droga utilizada encontra-se em nível terapêutico pode acarretar falência de tratamento, toxicidade e eventos adversos.⁽¹⁵⁾

Já está bem claro, segundo diversos estudos de sepse e choque séptico, que a administração precoce de antimicrobiano reduz taxas de mortalidade, porém há pouca informação disponível sobre os esquemas de doses adequadas e desfecho clínico.^(5,6)

Van Lent-Evers et al. publicaram estudo controlado randomizado com a utilização de monitorização sérica de aminoglicosídeos, com impacto no tempo de internação dos pacientes.⁽¹⁶⁾

USO DA VANCOCINEMIA

Ao longo dos anos, a vancomicina tem sido um dos antimicrobianos mais estudados com diversas análises farmacocinéticas e em populações variadas. O uso da concentração sérica se dá no intuito de minimizar eventos adversos e de atingir concentrações adequadas, diminuindo a taxa de falência terapêutica.⁽¹⁷⁻¹⁹⁾

A vancomicina é um antimicrobiano glicopeptídeo disponível para uso clínico há mais de 50 anos, quando não existiam muitas opções para tratamento das infecções por *Staphylococcus* resistentes às penicilinas.⁽²⁰⁾

Inicialmente, o uso da vancomicina foi associado a inúmeros eventos adversos, incluindo toxicidades relacionadas à infusão, nefrotoxicidade e ototoxicidade.⁽²⁰⁾ Possivelmente, estes consistiram em eventos relacionados às primeiras formulações, consideradas mais impuras.⁽²⁰⁾ Sua utilização foi reduzida significativamente com o surgimento das penicilinas semissintéticas (metecilina e oxacilina, por exemplo), consideradas menos tóxicas.⁽²⁰⁾

Entretanto, a partir da década de 1980, houve um aumento expressivo na utilização da vancomicina.⁽²¹⁾ Isso ocorreu devido ao aumento progressivo das infecções por agentes resistentes, principalmente as infecções estafilocócicas resistentes à metecilina (*Staphylococcus aureus* – MRSA).⁽²¹⁾

Em uma revisão sistemática de 15 estudos, que avaliou nefrotoxicidade durante o uso da vancomicina, a incidência variou de 5 a 43%. Maiores níveis séricos da droga ($\geq 15\text{mg/dL}$) foram associados a aumento de toxicidade renal, ocorrendo mais frequentemente em pacientes com outros fatores de risco, como internação em terapia intensiva.⁽²²⁾

Forstner et al.,⁽²³⁾ em análise retrospectiva de pacientes com bacteremia por *Staphylococcus* resistentes à metecilina, encontraram nível de vancomicina como fator preditor de mortalidade, sendo que apenas 22,6% dos pacientes atingiram os níveis séricos recomendados da droga.

Em 2013, um grupo chinês publicou uma revisão e metanálise de estudos que avaliaram o benefício de monitorização sérica da vancomicina, com taxas significativamente maiores de eficácia clínica e menor de nefrotoxicidade nos pacientes submetidos a tal prática.⁽²⁴⁾

Em 2006, o *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) diminuiu o *breakpoint* da concentração inibitória mínima (CIM) de suscetibilidade da vancomicina de 4mg/L para <2mg/L para o MRSA. Apesar disso, a preocupação ainda é frequente, pois há uma diminuição histórica da sensibilidade dos MRSA aos glicopeptídeos, fenômeno chamado “*MIC creep*”.^(25,26) Ou seja, dentro de populações de *Staphylococcus aureus* consideradas suscetíveis, há uma mudança no padrão da CIM da vancomicina, gerando uma subpopulação com sensibilidade reduzida à droga. É de extrema importância que in-

divíduos com suspeita de infecção por essas cepas sejam avaliados criteriosamente, com conhecimentos avançados em microbiologia, para tratamento antimicrobiano adequado.

Vários estudos reportaram piores desfechos dos pacientes que evoluíram com infecções por MRSA com CIM mais elevadas.⁽²⁷⁻²⁹⁾ Uma revisão sistemática e metanálise publicada em 2012 observou que quanto maior a CIM da vancomicina, maior a mortalidade independente da fonte da infecção.^(27,28)

Sakoulas et al.⁽²⁹⁾ avaliaram a relação entre a CIM e a eficácia bactericida da vancomicina no tratamento de bacteremia por MRSA, e encontraram uma correlação positiva entre atividade bactericida *in vitro* e sucesso clínico.

Nos últimos anos, foram descritas cepas de *Staphylococcus aureus* com suscetibilidade intermediária aos glicopeptídeos (GISA). Infecções por esses agentes ainda não são tão frequentes, mas a preocupação é de que a prevalência aumente pelo alto uso e pela exposição à vancomicina.⁽²¹⁾

As últimas recomendações da *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) para o uso da vancomicina em adultos foram publicadas em 2009, e estão demonstradas no quadro 1. A concentração sérica é descrita como a forma mais precisa e prática para monitorar a eficácia da droga. Recomenda-se um nível mais alto, com monitorização agressiva, a depender do tipo de infecção, como 15 a 20mg/dL em bacteremia, endocardite, osteomielite, meningite e pneumonia nosocomial por *Staphylococcus aureus*.^(18,19)

Quadro 1. Recomendações da *Infectious Diseases Society of America* (2009) para ajuste de dose terapêutica da vancomicina

Dose	Dose inicial deve ser calculada de acordo com peso, sendo 25-30mg/kg Doses subsequentes baseadas na concentração sérica
Nível sérico	Método mais eficaz e prático Deve ser obtido imediatamente antes da quarta dose, em paciente com função renal normal Recomendação: 15-20mg/dL a cada 8 a 12 horas

TEMPO DE TRATAMENTO E USO DA PROCALCITONINA

Há ampla discussão na literatura sobre o tempo de tratamento das infecções, tanto as comunitárias como as relacionadas à assistência a saúde.

Terapias curtas possuem várias vantagens, mas podem não erradicar o microrganismo, aumentando a chance de recaídas, principalmente no caso das bactérias *Gram-negativas* não fermentadoras.⁽³⁰⁻³³⁾ Terapias mais prolongadas podem estar relacionadas com maior toxicidade, eventos adversos, maior risco de candidemia e diarreia por *Clostridium difficile*.⁽³⁰⁾

Muitos fatores influenciam a decisão médica em relação à duração da terapia antimicrobiana, como características do microrganismo, do paciente, da infecção e das drogas disponíveis para o tratamento (Quadro 2).⁽³⁰⁾

Quadro 2. Fatores que influenciam a duração da terapia antimicrobiana

Características do microrganismo	Perfil de sensibilidade
	Capacidade formação biofilme
	Potencial foco metastático
	Virulência
Características do paciente	Situação imunológica (idade, comorbidades e tratamentos imunossupressores)
	Presença corpo estranho (prótese metálica, valvar, cateter etc.)
Característica da infecção	Duração
	Localização
	Gravidade e resposta ao tratamento
Característica do antimicrobiano	Perfil de sensibilidade do microrganismo
	Bactericida <i>versus</i> bacteriostático
	Monoterapia <i>versus</i> terapia combinada

Chastre et al.,⁽³¹⁾ em um estudo prospectivo e randomizado comparando 8 *versus* 15 dias de tratamento em pneumonia associada a ventilação mecânica (PAVM), demonstraram que pacientes submetidos a menores cursos de tratamento não tiveram diferença na mortalidade nem em recorrência da infecção, exceto aqueles causados por bacilos *Gram*-negativos não fermentadores, incluindo a *Pseudomonas*.

Também, Corona et al.⁽³²⁾ avaliaram pacientes com bacteremia comunitária e hospitalar; 72,5% receberam tratamento antimicrobiano por um tempo curto, com mediana 5 dias, sendo muitos deles com choque séptico, e não houve prejuízo no desfecho do paciente. Pugh et al.⁽³³⁾, em revisão sistemática, avaliaram a eficácia de terapia antimicrobiana curta e longa em pacientes com pneumonia hospitalar, incluindo PAVM. Nos casos de PAVM, um curso de 7 a 8 dias de antibiótico, exceto nos casos por bactérias *Gram*-negativas não fermentadoras, reduziu a recorrência de PAVM por agentes multirresistentes, sem prejuízo no tratamento.

Uma nova abordagem, na tentativa de determinar a real necessidade de terapia antimicrobiana e até auxiliar no tempo de uso, é a utilização de biomarcadores, como a procalcitonina.⁽³⁴⁻³⁹⁾

A procalcitonina é um precursor peptídeo da calcitonina produzido em resposta às toxinas bacterianas e, principalmente, aos mediadores pró-inflamatórios como interleucina 1b, fator de necrose tumoral e interleucina 6. Seus níveis se elevam dentro de 6 a 12 horas do início da infecção bacteriana e sua queda é esperada após controle do quadro infeccioso.

No estudo prospectivo PRORATA, os autores encontraram uma redução no consumo de antimicrobianos de 23% para os pacientes submetidos ao protocolo de coleta de procalcitonina, sem diferença estatística na mortalidade.⁽³⁴⁾

Schuetz et al.,⁽³⁵⁾ em revisão sistemática, descreveram a segurança e a eficácia do uso da procalcitonina em infecções respiratórias e sepse. Os autores observaram uma importante redução na exposição aos antimicrobianos em vários cenários, tanto em quadros com pouca evidência de infecção, como exacerbação de doença pulmonar obstrutiva crônica e bronquite, como menor tempo de tratamento em pacientes com pneumonia e sepse, sem aumento na taxa de mortalidade.

Diversos são os outros estudos que encontraram menores taxas de uso de antimicrobianos em pacientes submetidos a protocolos de coleta da procalcitonina, porém diversas também são as críticas: a maioria dos estudos é sobre infecções respiratórias, muito são inconclusivos, faltam critérios padronizados para a coleta da procalcitonina e inexistem um valor de corte definido. Nos pacientes graves, os níveis de procalcitonina não foram utilizados para início da terapia, mas para descontinuação do antimicrobiano, porém a diminuição dos níveis do biomarcador se correlaciona com a resolução clínica do processo infeccioso, o que permite a descontinuação segura do antimicrobiano.⁽³⁶⁻³⁹⁾

Huang et al.,⁽³⁸⁾ em estudo recente, avaliaram prospectivamente o uso da procalcitonina para descontinuação de esquema antimicrobiano em pacientes com infecção intra-abdominal, com 87% de redução no tempo de tratamento, sem aumento do risco de evento adverso.

Prkno et al.,⁽³⁹⁾ em uma metanálise, avaliaram estudos que envolviam pacientes com sepse grave tratados em UTI. Os autores descreveram uma significativa redução do tempo de antimicrobiano nos pacientes que tiveram a terapia guiada pela procalcitonina, sem impacto em mortalidade.

Apesar das várias publicações demonstrando um possível benefício do uso da procalcitonina para utilização de menor tempo de tratamento antimicrobiano, o número de casos é pequeno, muitos estudos não diferenciam pacientes clínicos e cirúrgicos, e não há critérios padronizados.⁽³⁴⁻³⁹⁾

CONCLUSÃO

A resistência bacteriana é uma preocupação crescente e mundial, assim como as altas taxas de mortalidade de pacientes sépticos tratados inadequadamente.

Várias estratégias de uso adequado de antibioticoterapia foram propostas e discutidas exaustivamente em literatura. Há benefício em não tratar colonização, no descalonamento de antimicrobianos, dosagem sérica de drogas, uso de biomarcadores e menor tempo de tratamento, sem diferença em mortalidade.

Questões como o valor de corte da procalcitonina ainda precisam ser esclarecidas, mas a utilização crite-

riosa desta e das outras estratégias pode otimizar sucesso terapêutico e minimizar os riscos do uso prolongado e inadequado dos antimicrobianos.

REFERÊNCIAS

- Vincent JL, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, Moreno R, Lipman J, Gomersall C, Sakr Y, Reinhart K; EPIC II Group of Investigators. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA*. 2009;302(21):2323-9.
- Rosenthal VD, Bijie H, Maki DG, Mehta Y, Apisarnthanarak A, Medeiros EA, Leblebicioglu H, Fisher D, Álvarez-Moreno C, Khader IA, Del Rocío González Martínez M, Cuellar LE, Navoa-Ng JA, Abouqal R, Guancho Garcell H, Mitrev Z, Pirez García MC, Hamdi A, Dueñas L, Cancel E, Gurskis V, Rasslan O, Ahmed A, Kanj SS, Ugalde OC, Mapp T, Raka L, Yuet Meng C, Thu le TA, Ghazal S, Gikas A, Narváez LP, Mejía N, Hadjieva N, Gamar Elanbya MO, Guzmán Sirtt ME, Jayatilake K; INICC members. International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) report, data summary of 36 countries, for 2004-2009. *Am J Infect Control*. 2012;40(5):396-407.
- Kollef MH. Optimizing antibiotic therapy in the intensive care unit setting. *Crit Care*. 2001;5(4):189-95. Review.
- Paterson DL. The role of antimicrobial management programs in optimizing antibiotic prescribing within hospitals. *Clin Infect Dis*. 2006; 42 Suppl 2:S90-5. Review.
- 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; Surviving Sepsis Campaign Guidelines including the Pediatric Subgroup. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med*. 2013;41(2):580-637.
- Jones AE, Puskarić MA. The Surviving Sepsis Campaign guidelines 2012: update for emergency physicians. *Ann Emerg Med*. 2014;63(1)35-47.
- Blot S, Depuydt P, Vogelaers D, Decruyenaere J, De Waele J, Hoste E, et al. Colonization status and appropriate antibiotic therapy for nosocomial bacteremia caused by antibiotic-resistant gram-negative bacteria in an intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2005;26(6):575-9.
- Arnold RS, Thom KA, Sharma S, Phillips M, Kristie Johnson J, Morgan DJ. Emergence of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing bacteria. *South Med J*. 2011;104(1):40-5. Review.
- Gamacho-Montero J, García-Garmendía JL, Barrero-Almodovar A, Jiménez-Jiménez FJ, Pérez-Paredes C, Ortiz-Leyba C. Impact of adequate empirical antibiotic therapy on the outcome of patients admitted to the intensive care unit with sepsis. *Crit Care Med*. 2003;31(12):2742-51.
- Degoricija V, Sharma M, Legac A, Gradiser M, Sefer S, Vucicević Z. Survival analysis of 314 episodes of sepsis in medical intensive care unit in university hospital: impact of intensive care unit performance and antimicrobial therapy. *Croat Med J*. 2006;47(3):385-97.
- Kaye KS. Antimicrobial de-escalation strategies in hospitalized patients with pneumonia, intra-abdominal infections, and bacteremia. *J Hosp Med*. 2012;7 Suppl 1:S13-21. Review.
- Shime N, Kosaka T, Fujita N. De-escalation of antimicrobial therapy for bacteraemia due to difficult-to-treat Gram-negative bacilli. *Infection*. 2013; 41(1):203-10.
- Joung MK, Lee JA, Moon SY, Cheong HS, Joo EJ, Ha YE, et al. Impact of de-escalation therapy on clinical outcomes for intensive care unit-acquired pneumonia. *Crit Care*. 2011;15(2):R79.
- Morel J, Casotto J, Jospé R, Aubert G, Terrana R, Dumont A, et al. De-escalation as part of a global strategy of empiric antibiotherapy management. A retrospective study in a medico-surgical intensive care unit. *Crit Care*. 2010; 14(6):R225.
- Begg EJ, Barclay ML, Kirkpatrick CM. The therapeutic monitoring of antimicrobial agents. *Br J Clin Pharmacol*. 2001;52 Suppl 1:35S-43S. Review.
- van Lent-Evers NA, Mathôt RA, Geus WP, van Hout BA, Vinks AA. Impact of goal-oriented and model-based clinical pharmacokinetic dosing of aminoglycosides on clinical outcome: a cost-effectiveness analysis. *Ther Drug Monit*. 1999;21(1):63-73.
- Lee P, DiPersio D, Jerome RN, Wheeler AP. Approaching and analyzing a large literature on vancomycin monitoring and pharmacokinetics. *J Med Libr Assoc*. 2007;95(4):374-80. Review.
- Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, Moellering R Jr, Craig W, Billeter M, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Disease Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm*. 2009;66(11):82-98. Review. Erratum in: *Am J Health Syst Pharm*. 2009;66(10): 887.
- Rybak MJ, Lomaestro BM, Rotschafer JC, Moellering RC, Craig WA, Billeter M, et al. 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. *Clin Infect Dis*. 2009 Aug 1;49(3):325-7. Erratum in: *Clin Infect Dis*. 2009 Nov 1;49(9):1465.
- Levine DP. Vancomycin: a history. *Clin Infect Dis*. 2006;42 Suppl 1:S5-12.
- Stryjewski ME, Corey GR. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an evolving pathogen. *Clin Infect Dis*. 2014;58 Suppl 1:S10-9. Review.
- van Hal SJ, Paterson DL, Lodise TP. Systematic review and meta-analysis of vancomycin-induced nephrotoxicity associated with dosing schedules that maintain troughs between 15 and 20 milligrams per liter. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57(2):734-44. Review.
- Forstner C, Dungal C, Tobudic S, Mitteregger D, Lagler H, Burgmann H. Predictors of clinical and microbiological treatment failures in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) bacteraemia: a retrospective cohort study in a region with low MRSA prevalence. *Clin Microbiol Infect*. 2013;19(7):E291-7.
- Ye ZK, Tang HL, Zhai SD. Benefits of therapeutic drug monitoring of vancomycin: a systematic review and meta-analysis. *PloS One*. 2013;8(10):e77169. eCollection 2013. Review.
- Tenover FC, Moellering RC Jr. The rationale for revising the Clinical and Laboratory Standard Institute vancomycin minimal inhibitory concentration interpretative criteria for *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis*. 2007; 44(9):1208-15. Review.
- Dhand A, Sakoulas G. Reduced vancomycin susceptibility among clinical *Staphylococcus aureus* isolates ('the MIC Creep'): implications for therapy. *F1000 Med Rep*. 2012;4:4.
- van Hal SJ, Lodise TP, Paterson DL. The clinical significance of vancomycin minimum inhibitory concentration in *Staphylococcus aureus* infections: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2012;54(6):755-71. Review.
- Jacob JT, DiazGranados CA. High vancomycin minimum inhibitory concentrations and clinical outcomes in adults with methicillin resistant *Staphylococcus aureus* infections: a meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2013; 17(2):e93-e100.
- Sakoulas G, Moise-Broder PA, Schentag J, Forrest A, Moellering RC Jr, Eliopoulos GM. Relationship of MIC and bactericidal activity to efficacy of vancomycin for treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *J Clin Microbiol*. 2004;42(6):2398-402.
- Corey GR, Stryjewski ME, Everts RJ. Short-course therapy for bloodstream infections in immunocompetent adults. *Int J Antimicrob Agents*. 2009;34 Suppl 4:S47-51.
- 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; PneumA Trial Group. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. *JAMA*. 2003;290(19):2588-98.
- Corona A, Wilson AP, Grassi M, Singer M. Prospective audit of bacteremia

- management in a university hospital ICU using a general strategy of short-course monotherapy. *J Antimicrob Chemother.* 2004;54(4):809-17.
33. Pugh R, Grant C, Cooke RP, Dempsey G. Short-course versus prolonged-course antibiotic therapy for hospital-acquired pneumonia in critically ill adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(10):CD007577. Review.
 34. Bouadma L, Luyt CE, Tubach F, Cracco C, Alvarez A, Schwebel C, Schortgen F, Lasocki S, Veber B, Dehoux M, Bernard M, Pasquet B, Régnier B, Brun-Buisson C, Chastre J, Wolff M; PRORATA trial group. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicenter randomised controlled trial. *Lancet.* 2010;375(9713):463-74.
 35. Schuetz P, Chiappa V, Briel M, Greenwald JL. Procalcitonin algorithms for antibiotic therapy decisions: a systematic review of randomized controlled trials and recommendations for clinical algorithms. *Arch Intern Med.* 2011; 171(15):1322-31. Review.
 36. Nobre V, Harbarth S, Graf JD, Rohner P, Pugin J. Use of procalcitonin to shorten antibiotic treatment duration in septic patients: a randomised trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177(5):498-505.
 37. Saeed K, Dryden M, Bourne S, Paget C, Proud A. Reduction in antibiotic use through procalcitonin testing in patients in the medical admission unit or intensive care unit with suspicion of infection. *J Hosp Infect.* 2011;78(4):289-92.
 38. Huang TS, Huang SS, Shyu YC, Lee CH, Jwo SC, Chen PJ, et al. A procalcitonin-based algorithm to guide antibiotic therapy in secondary peritonitis following emergency surgery: a prospective study with propensity score matching analysis. *Plos One.* 2014;9(3):e90539.
 39. Prkno A, Wacker C, Brunkhorst FM, Schlattmann P. Procalcitonin-guided therapy in intensive care unit patients with severe sepsis and septic shock -- a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2013;17(6):R291.